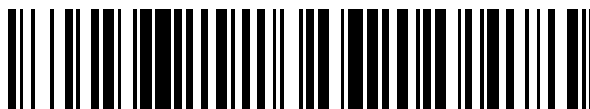


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 422**

51 Int. Cl.:

C07D 211/60	(2006.01) A61K 31/4525	(2006.01)
C07D 401/12	(2006.01) A61K 31/453	(2006.01)
C07D 401/14	(2006.01) A61K 31/4535	(2006.01)
C07D 405/12	(2006.01) A61K 31/454	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01) A61K 31/4545	(2006.01)
C07D 409/12	(2006.01)	
C07D 413/12	(2006.01)	
C07D 413/14	(2006.01)	
C07D 471/04	(2006.01)	
A61K 31/445	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.12.2006 E 06829892 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.04.2014 EP 1968940**

54 Título: **Compuestos de piperidina 3,5-sustituída como inhibidores de renina**

30 Prioridad:

30.12.2005 EP 05028771
02.03.2006 GB 0604223
08.06.2006 GB 0611390

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
14.07.2014

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse, 35
4056 Basel , CH

72 Inventor/es:

EHARA, TAKERU;
GROSCHE, PHILIPP;
IRIE, OSAMU;
IWAKI, YUKI;
KANAZAWA, TAKANORI;
KAWAKAMI, SHIMPEI;
KONISHI, KAZUhide;
MOGI, MUNETO;
SUZUKI, MASAKI y
YOKOKAWA, FUMIAKI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 476 422 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 de piperidina 3,5-sustituida como inhibidores de renina

La invención se refiere a compuestos de piperidina 3,5-sustituida, a estos compuestos para utilizarse en el diagnóstico y en el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente, especialmente para el tratamiento de una enfermedad (= trastorno) que dependa de la actividad de la renina; al uso de un compuesto de esta clase para la preparación de una formulación farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que dependa de la actividad de la renina; al uso de un compuesto de esta clase en el tratamiento de una enfermedad que dependa de la actividad de la renina; a formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de piperidina 3,5-sustituida y/o a un método de tratamiento, que comprende administrar un compuesto de piperidina 3,5-sustituida, a un método para la fabricación de un compuesto de piperidina 3,5-sustituida y a productos intermedios novedosos y etapas parciales para su síntesis.

El documento WO 97/18813 (Merck) describe compuestos que inhiben la farnesil-proteína transferasa (FTasa) y la farnesilación de la proteína oncogénica Ras.

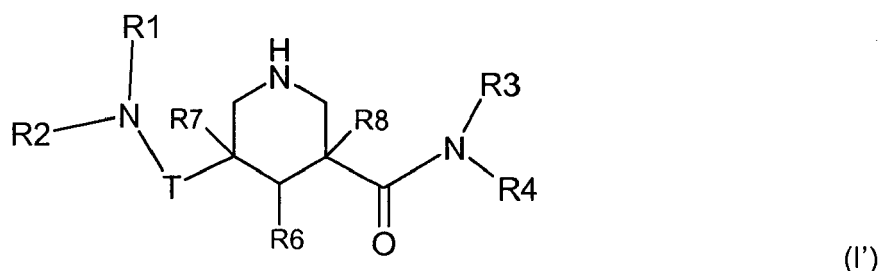
El documento WO 2005/061457 (Speedel) describe derivados de piperidina sustituida novedosos adecuados como inhibidores de renina.

El documento WO 2005/051911 (Novartis) describe derivados de 4-fenilpiperidina como inhibidores de renina.

Park *et al.* (Tetrahedron Letters, vol. 44, número 8, páginas 1611-1614) describen una síntesis eficaz de ácido 3(S)-aminopiperidin-5(R)-carboxílico como β,γ' -diaminoácido cíclico.

Danieli *et al.* (Synthetic Communications, 27(1), 69-77, 1997) describen una síntesis rápida de 1-bencil-cis-piperidin-3,5-dicarboxilato de dimetilo.

La presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I':



en donde:

R1 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido;

R6 es hidrógeno, halógeno, alquilo no sustituido o alcoxilo no sustituido;

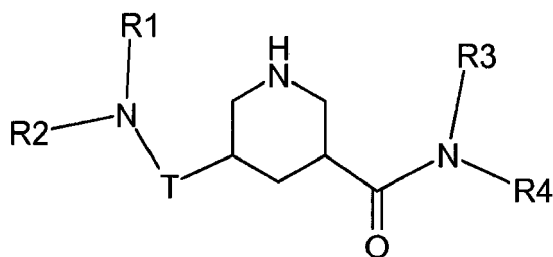
R7 y R8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o halógeno; y

T es metileno o carbonilo;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula I



(I)

en donde:

R1 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido; y

T es metileno o carbonilo (C(=O));

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Los compuestos de la presente invención exhiben una actividad inhibidora sobre la enzima natural renina. Por consiguiente, los compuestos de la fórmula I' o I se pueden emplear para el tratamiento (incluyendo este término también la profilaxis) de uno o más trastornos o enfermedades especialmente seleccionadas de las enfermedades dadas con detalle más adelante, especialmente siempre que tales enfermedades puedan ser moduladas (más especialmente influenciadas de una manera benéfica) mediante la inhibición de la renina.

Más adelante se enumeran las definiciones de diferentes términos utilizados para describir los compuestos de la presente invención, así como su uso y síntesis, materiales de partida e productos intermedios y similares. Estas definiciones, ya sea mediante el reemplazo de una, más de una o todas las expresiones o símbolos generales utilizados en la presente descripción y que por lo tanto produzcan las realizaciones preferidas de la invención, se aplican preferiblemente a los términos tal como se utilizan a través de toda la memoria descriptiva, a menos que sean de otra manera limitados en casos específicos, ya sea individualmente o bien como parte de un grupo más grande.

El término "inferior" o "C₁-C₇" define un resto con hasta e incluyendo como máximo 7, especialmente hasta e incluyendo como máximo 4 átomos de carbono, estando este resto ramificado (una o más veces) o de cadena lineal y unido mediante un carbono terminal o no terminal. Alquilo inferior o C₁-C₇, por ejemplo, es n-pentilo, n-hexilo o n-heptilo o preferiblemente alquilo C₁-C₄, especialmente como metilo, etilo, n-propilo, sec-propilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

Halo o halógeno es preferiblemente flúor, cloro, bromo o yodo, más preferiblemente flúor, cloro o bromo. Si no se menciona de una manera explícita o implícita de otra manera, halógeno también puede significar más de un sustituyente de halógeno en restos tales como alquilo, alcanoílo o similares (por ejemplo, en trifluorometilo, trifluoroacetilo).

Alquilo no sustituido o sustituido es preferiblemente alquilo C₁-C₂₀, más preferiblemente alquilo C₁-C₇, que es de cadena lineal o ramificado (una o donde sea apropiado, más veces), que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres restos seleccionados de heterociclilo no sustituido o sustituido tal como se describe más adelante, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo (= tiofenilo), tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxetidinilo, 3-(alquilo C₁-C₇)-oxetidinilo, piridilo, pirimidinilo, morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo,

tetrahidrofuranonilo, tetrahidropiranilo, 1H-indazano, benzofuranilo, benzotiofenilo, (más preferiblemente) isoquinolinilo, quinolinilo o especialmente indolilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe más adelante para heterocíclico no sustituido o sustituido, por ejemplo por de uno a tres sustituyentes independientemente seleccionados de hidroxilo, halógeno, tal como cloro, alquilo C₁-C₇, tal como metilo, ciano y alcanilo C₁-C₇, tal como acetilo; de cicloalquilo no sustituido o sustituido tal como se describe más adelante, especialmente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe más adelante para cicloalquilo no sustituido o sustituido, especialmente por hasta cuatro restos de alquilo C₁-C₇; de arilo no sustituido o sustituido tal como se describe más adelante, especialmente fenilo no sustituido o sustituido, naftilo, indenilo o indanilo; y del grupo que consiste en alqueno C₂-C₇, alquino C₂-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-oxilo, fenil- o naftil-alquinoxilo C₁-C₇, alcaniloxilo C₁-C₇, (alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1), alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, fenil y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-carboniloxilo, benzoil- o naftoil-oxilo, alquiltio C₁-C₇, halo-alquiltio C₁-C₇, tal como trifluorometiltio, hidroxi-alquiltio C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquiltio C₁-C₇, fenil- o naftil-tio, fenil- o naftil-alquiltio C₁-C₇, nitro, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1) y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino, alcanil C₁-C₇-amino, benzoil- o naftoil-amino, alquil-sulfonil-amino C₁-C₇, fenil- o naftil-sulfonil-amino, fenil- o naftil-alquil-sulfonil-amino C₁-C₇, fenil- o naftil-alquil-carbonil-amino C₁-C₇, carboxilo, alquil-carbonilo C₁-C₇, alcoxi-carbonilo C₁-C₇, fenil- o naftil-oxi-carbonilo, fenil- o naftil-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, carbamilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(naftil- o fenil-alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1) y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, ciano, sulfenilo (-S-OH), sulfonilo (-S(=O)-OH), alquil-sulfonilo C₁-C₇ (alquil-S(=O)-C₁-C₇), fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquil-sulfonilo C₁-C₇, sulfonilo, alquil-sulfonilo C₁-C₇, fenil- o naftil-sulfonilo, fenil- o naftil-alquil-sulfonilo C₁-C₇, sulfamilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil-, naftil-, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonilo, N-mono, N'-mono, N,N-di o N,N,N'-tri(alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1), alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, fenil y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-carbonil-amino o -amino-carboniloxilo y N-mono, N'-mono, N,N-di o N,N,N'-tri(alquil C₁-C₇, hidroxi-alquil C₂-C₇ (con el hidroxilo no en la posición 1), alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇, fenil y/o fenil-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonil-amino;

en donde cualquier fenilo, naftilo, indenilo, indanilo, piridilo o indolinilo mencionado como sustituyente o como parte de un sustituyente, de alquilo sustituido (mencionado en el párrafo anterior), no está sustituido o está sustituido con uno o más, preferiblemente con hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alqueno C₁-C₇, alquino C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, tal como trifluorometilo, halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, feniloxilo, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxilo C₁-C₇, alcaniloxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-alcaniloxilo C₁-C₇, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, alcanil C₁-C₇ y/o fenil- o naftil-alcanil C₁-C₇)-amino, carboxilo, alcoxi-carbonilo C₁-C₇, fenoxi-carbonilo, naftiloxi-carbonilo, fenil-alquiloxi-carbonilo C₁-C₇, naftil-alcoxi-carbonilo C₁-C₇, carbamilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, ciano, sulfonilo, sulfamilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonilo y nitro o preferiblemente, en donde se mencionen los sustituyentes preferidos, con uno o más de estos sustituyentes mencionados. El alquilo no sustituido o sustituido muy especialmente preferido (especialmente como R₂ o como parte del acilo R₄) es fenilmetilo, 2-ciclohexil-2-fenil-etilo, 2,2-difenil-etilo, 2,2-difenil-n-butilo, 2,3-difenil-n-propilo, naftil-metilo, 2-fenil-2-piridil-etilo, indolil-metilo, 2-alcoxi-carbonil C₁-C₇-2,2-difenil-etilo, 4-metil-2-fenil-n-pentilo o 5-alcoxi C₁-C₇-2-difenil-metil-pentilo, en donde cualquier fenilo, naftilo, piridilo o indolilo mencionado como sustituyente de alquilo sustituido no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, ω-hidroxi-alcoxi C₂-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, oxo-alquilo C₁-C₇, alcanilo C₁-C₇, fenilo, halógeno, especialmente cloro o bromo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, fenoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, amino, alcanil C₁-C₇-amino, alcanil-sulfonilo C₁-C₇ y ciano (en donde preferiblemente cualquier resto mencionado anteriormente comprendiendo un O, halógeno o S, mediante el cual está unido, no está unido a un nitrógeno del anillo).

Alqueno no sustituido o sustituido es preferiblemente alqueno C₂-C₂₀, más preferiblemente alqueno C₂-C₇, con uno o, si es posible, más dobles enlaces, que es de cadena lineal o ramificado (una o, donde sea apropiado, más veces), que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres restos seleccionados de aquellos mencionados como sustituyentes para alquilo sustituido y de arilo no sustituido o sustituido, cada uno preferiblemente tal como se describe anteriormente o más adelante. Los sustituyentes con un hidrógeno activo (por ejemplo hidroxilo o amino), preferiblemente están presentes en la forma de tautómeros en equilibrio si están unidos directamente a un carbono con un doble enlace, preferiblemente en las posiciones en donde se eviten los sustituyentes con hidrógeno activo.

Alquino no sustituido o sustituido es preferiblemente alquino C₂-C₂₀, más preferiblemente alquino C₂-C₇, con uno o, si es posible, más triples enlaces, que es de cadena lineal o ramificado (una o, donde sea apropiado, más veces), que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres restos seleccionados de aquellos mencionados como sustituyentes para alquilo sustituido y de arilo no sustituido o sustituido, cada uno preferiblemente tal como se describe anteriormente o más adelante. Los sustituyentes con un hidrógeno activo (por ejemplo hidroxilo o amino), preferiblemente están presentes en la forma de tautómeros en equilibrio si están unidos

directamente a un carbono con un triple enlace, preferiblemente en las posiciones en donde se eviten los sustituyentes con hidrógeno activo.

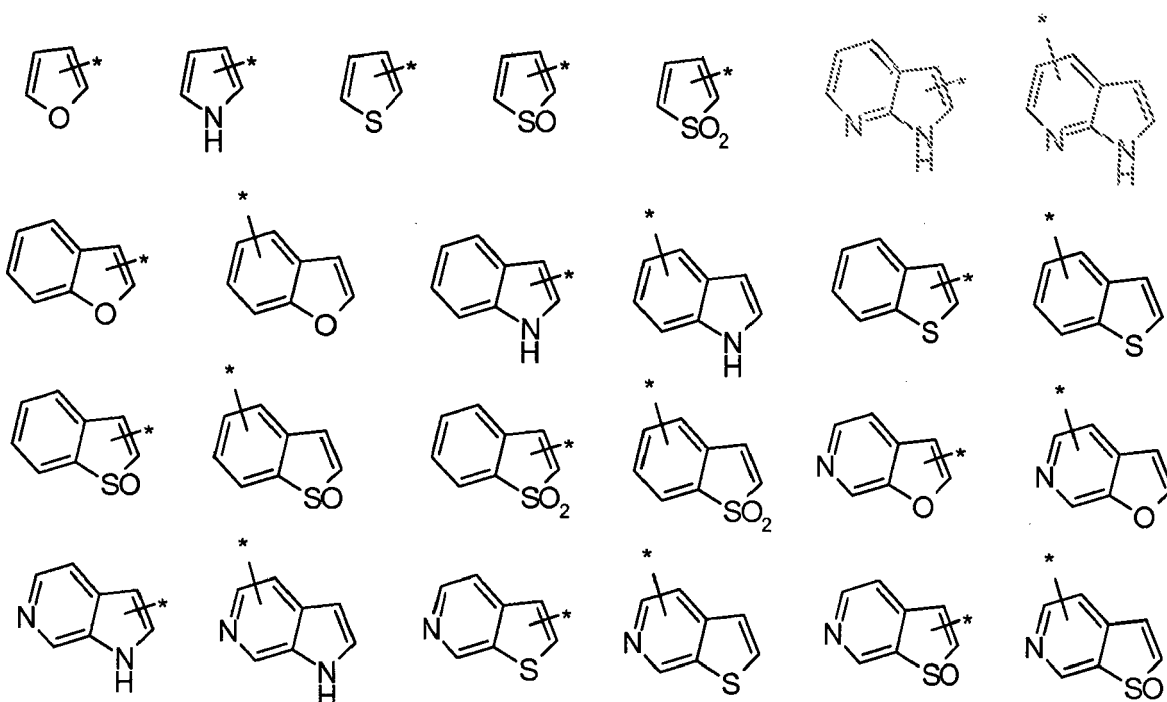
Arilo no sustituido o sustituido preferiblemente es un arilo mono o bicíclico con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo, indenilo, indanilo o naftilo y no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente por uno a tres restos, independientemente seleccionados de manera preferida del grupo que consiste en

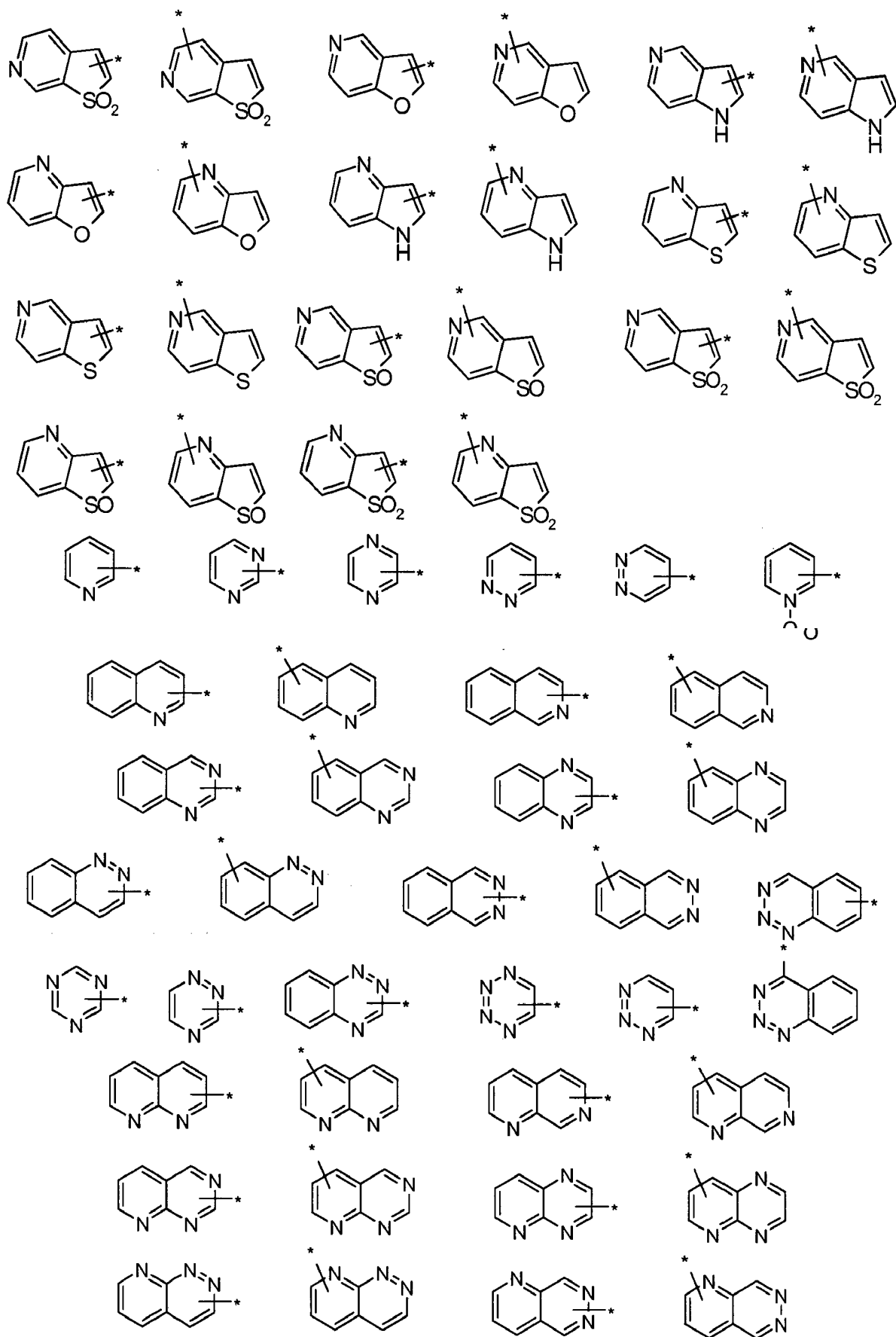
un sustituyente de la fórmula $-(\text{alquilen } C_0-C_7)(X)_r-(\text{alquilen } C_1-C_7)(Y)_s-(\text{alquilen } C_0-C_7)-H$, en donde C_0 significa que está presente un enlace en lugar de alquilen unido, alquilen en cada caso puede ser de cadena lineal o ramificado y puede estar no sustituido o sustituido, por ejemplo, con uno o más restos tal como se definen para alquilo sustituido, especialmente con halógeno, especialmente flúor, hidroxilo, alcoxilo C_1-C_7 , feniloxilo, naftiloxilo, alcanoiloxilo C_1-C_7 , benzoiloxilo, naftoiloxilo, amino, mono o di(alquil C_1-C_7 , alcanoil C_1-C_7 , fenil-alcanoil C_1-C_7 , naftil-alcanoil C_1-C_7 , fenil, naftil, fenil-alquil C_1-C_7 y/o naftil-alquil C_1-C_7)-amino, carboxilo, alcoxi-carbonilo C_1-C_7 o ciano; r y s , cada uno independientemente del otro, son 0 ó 1 y cada uno de X e Y , si están presentes e independientemente de los otros, es $-O-$, $-NV-$, $-S-$, $-O-CO-$, $-CO-O-$, $-NV-CO-$, $-CO-NV-$, $-NV-SO_2-$, $-SO_2-NV-$, $-NV-CO-NV-$, $-NV-CO-O-$, $-O-CO-NV-$, $-NV-SO_2-NV-$, en donde V es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido tal como se define anteriormente, especialmente alquilo C_1-C_7 o es fenilo, naftilo, fenil- o naftil-alquilo C_1-C_7 o halo-alquilo C_1-C_7 ; en donde dicho sustituyente de $-(\text{alquilen } C_0-C_7)(X)_r-(\text{alquilen } C_1-C_7)(Y)_s-(\text{alquilen } C_0-C_7)-H$ es preferiblemente alquilo C_1-C_7 , tal como metilo, etilo, n -propilo, isopropilo, n -butilo, isobutilo, sec-butilo o terc-butilo; halo-alquilo C_1-C_7 , tal como trifluorometilo, hidroxil-alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 , tal como 3-metoxi-propilo o 2-metoxi-etilo, ω -hidroxil-alcoxi C_2-C_7 -alquilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alcoxi C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 , feniloxi- o naftiloxi-alquilo C_1-C_7 , alcanoiloxi C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 , amino-alquilo C_1-C_7 , tal como aminometilo, alcoxi C_1-C_7 -alquil C_1-C_7 -amino-alquilo C_1-C_7 , mono o di(alquil C_1-C_7 , naftil, fenil, naftil-alquil C_1-C_7 y/o fenil-alquil C_1-C_7)-amino-alquilo C_1-C_7 , alcanoilamino C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 , alquil C_1-C_7 -O-CO-NH-alquilo C_1-C_7 , alquil-sulfonil-amino C_1-C_7 -alquilo C_1-C_7 , alquil C_1-C_7 -NH-CO-NH-alquilo C_1-C_7 , alquil C_1-C_7 -NH-SO₂-NH-alquilo C_1-C_7 , alcoxilo C_1-C_7 , hidroxil-alcoxilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alcoxilo C_1-C_7 , alcanoiloxilo C_1-C_7 , halo-alcoxilo C_1-C_7 , tal como trifluorometoxilo, fenil- o naftil-alcanoiloxilo C_1-C_7 , fenil- o naftil-alquil C_1-C_7 -amino-carboniloxilo, halo-alquiltio C_1-C_7 , tal como trifluoro-tiometilo, fenil- o naftil-alquiltio C_1-C_7 , mono o di(alquil C_1-C_7 , naftil-alquil C_1-C_7 , fenil-alquil C_1-C_7 y/o alcoxi C_1-C_7 -alquil C_1-C_7)-amino, alcanoil C_1-C_7 -amino, alquil-sulfonil-amino C_1-C_7 , fenil- o naftil-alcanoil C_1-C_7 -amino, fenil- o naftil-alquil-amino-carbonil-amino C_1-C_7 , carboxi-alquilo C_1-C_7 , alcoxi-carbonilo C_1-C_7 , hidroxil-alcoxi-carbonilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alcoxi-carbonilo C_1-C_7 , amino-alcoxi-carbonilo C_1-C_7 , (N-) mono(alquilo C_1-C_7)-amino-alcoxi-carbonilo C_1-C_7 , alcanoil-amino C_1-C_7 -alcoxi-carbonilo C_1-C_7 , N-mono o N,N-di(alquil C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alquil C_1-C_7 , naftil-alquil C_1-C_7 y/o fenil-alquil C_1-C_7)-amino-carbonilo, alquil-sulfonilo C_1-C_7 , halo-alquil-sulfonilo C_1-C_7 , hidroxil-alquil-sulfonilo C_1-C_7 , alcoxi C_1-C_7 -alquil-sulfonilo C_1-C_7 , amino-alquil-sulfonilo C_1-C_7 , N-mono o di(alquil C_1-C_7)-amino-alquil-sulfonilo C_1-C_7 , alcanoil-amino C_1-C_7 -alquil-sulfonilo C_1-C_7 , N-alcoxi C_1-C_7 -alquil-carbamoilo C_1-C_7 o N-mono o N,N-di(alquil C_1-C_7)-amino-sulfonilo;

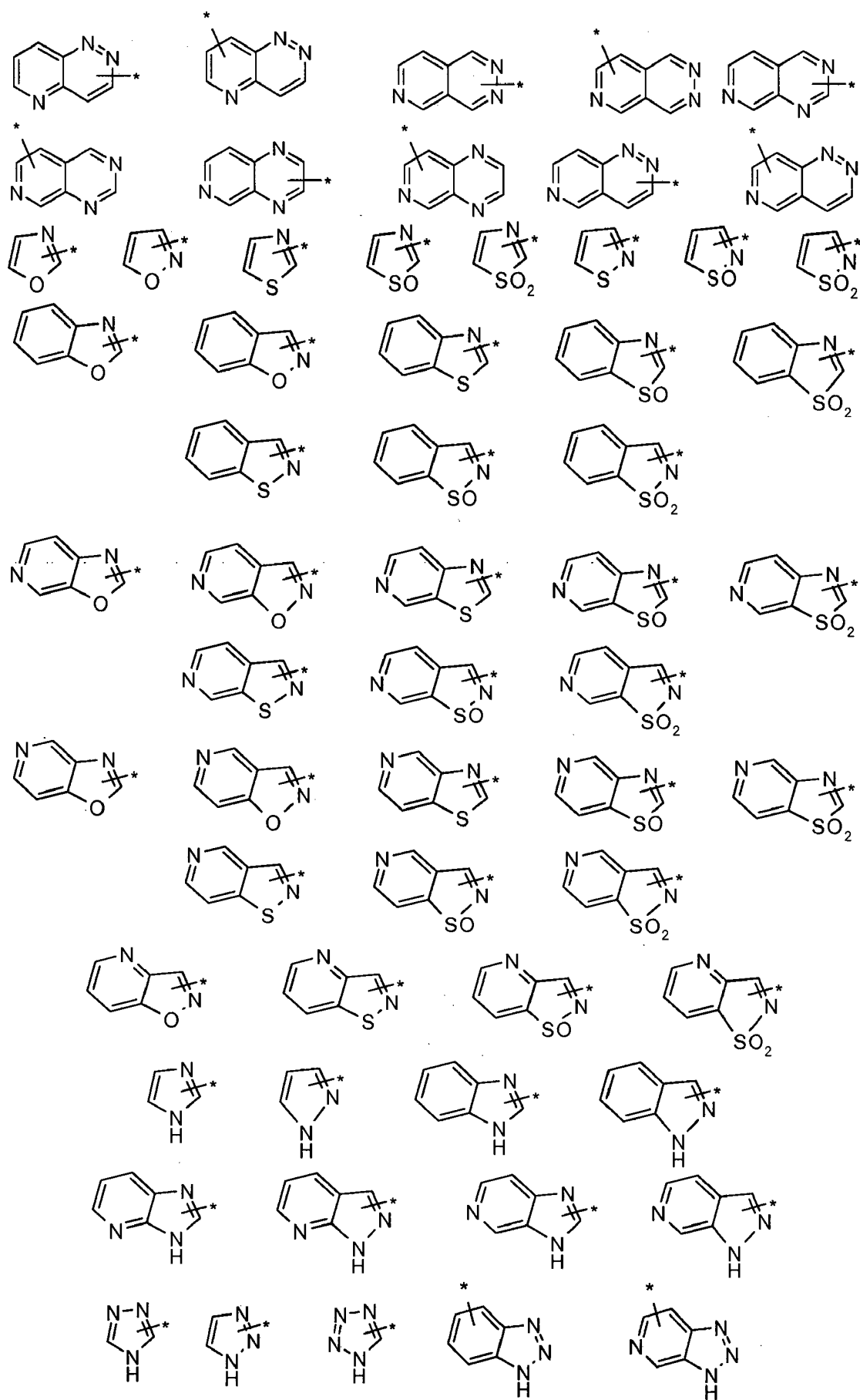
de alqueno C_2-C_7 , alquino C_2-C_7 , fenilo, naftilo, hetero-ciclilo, especialmente tal como se define más adelante para heterociclilo, preferiblemente seleccionado de pirrolilo, furanilo, tienilo, pirimidin-2,4-dion-1-, -3- ó -5-ilo y tetrahidrofuranilo, [fenil- o naftil- o heterociclilo o trihalo (especialmente trifluoro)-metoxil]-alquilo C_1-C_7 o alquiloxilo C_1-C_7 , en donde el fenilo o naftilo preferiblemente no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con alcoxilo C_1-C_7 y/o halógeno y en donde el heterociclilo es tal como se define más adelante, preferiblemente seleccionado de pirrolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tienilo; tal como bencilo o naftil-metilo, tetrahidro-furanil- o tetrahidro-piranil-alquilo C_1-C_7 , benzoil- o naftoil-amino-alquilo C_1-C_7 , (fenil- o naftil- o heterociclil)-sulfonil-amino-alquilo C_1-C_7 , en donde fenilo o naftilo o heterociclilo no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alquilo C_1-C_7 , (fenil o naftil o heterociclil)-alquil C_1-C_7 -sulfonil-amino-alquilo C_1-C_7 , halógeno, hidroxilo, (heterociclil o fenil o naftil)-oxilo, naftil-alquiloxilo C_1-C_7 , benzoil o naftoil o heterociclil-carbonil-oxilo, (fenil o naftil o heterociclil)-amino-carboniloxilo, (fenil o naftil o heterociclil)-tio, (benzoil o naftoil o heterociclil)-tio, nitro, amino, di((naftil o fenil o heterociclil)-alquil C_1-C_7)-amino, (benzoil o naftoil o heterociclil)-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-carbonil-amino C_1-C_7 , (fenil o naftil o heterociclil)-sulfonil-amino, en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido, preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alquilo C_1-C_7 , (fenil o naftil o heterociclil)-alquil C_1-C_7 -sulfonil-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-amino-carbonil-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-amino-carbonil-amino C_1-C_7 , (fenil o naftil o heterociclil)-oxicarbonil-amino, (fenil o naftil o heterociclil)-alquiloxi C_1-C_7 -carbonil-amino, carboxilo, alquil C_1-C_7 -carbonilo, halo-alquil C_1-C_7 -carbonilo, hidroxil-alquil C_1-C_7 -carbonilo, alcoxi C_1-C_7 -alquil C_1-C_7 -carbonilo, amino-alquil C_1-C_7 -carbonilo, (N-) mono o (N,N-) di(alquil C_1-C_7)-amino-alquil C_1-C_7 -carbonilo, alcanoil C_1-C_7 -amino-alquil C_1-C_7 -carbonilo, halo-alcoxi C_1-C_7 -carbonilo, (fenil o naftil o heterociclil) (especialmente mono o bicíclico)-oxi-carbonilo, (fenil o naftil o heterociclil)-alcoxi C_1-C_7 -carbonilo, (N,N-) di(alquil C_1-C_7)-amino-alcoxi C_1-C_7 -carbonilo, carbamoilo, N-mono o N,N-di(naftil o fenil o heterociclil)-amino-carbonilo, ciano, alqueno C_1-C_7 que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro sustituyentes de alquilo C_1-C_7 y unido a dos átomos del anillo adyacentes del resto de arilo, sulfenilo, sulfinilo, alquil C_1-C_7 -sulfinilo, (fenil o naftil o heterociclil)-sulfinilo en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alquilo C_1-C_7 , fenil- o naftil-alquil C_1-C_7 -sulfinilo, sulfonilo, (fenil o naftil o heterociclil)-sulfonilo en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido preferiblemente con uno o más, especialmente con de uno a tres restos de alquilo C_1-C_7 , (fenil o naftil o heterociclil)-alquil C_1-C_7 -sulfonilo, sulfamoilo y N-mono o N,N-di(alquil C_1-C_7 , fenil, naftil, heterociclil, fenil-alquil C_1-C_7 , naftil-alquil C_1-C_7 y/o heterociclilo-alquil C_1-C_7)-amino-sulfonilo;

donde cualquier fenilo o naftilo o heterociclilo (cuyo heterociclilo preferiblemente es tal como se define para heterociclilo, más preferiblemente se selecciona de pirrolilo, furanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo y tienilo), mencionado como sustituyente o como parte de un sustituyente de arilo sustituido mencionado en uno de los dos párrafos anteriores, no está sustituido o está sustituido con uno o más, preferiblemente con hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alquenilo C₁-C₇, alquinilo C₁-C₇, haloalquilo C₁-C₇, tal como trifluorometilo, halógeno, especialmente flúor, cloro, bromo o yodo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, feniloxilo, naftiloxilo, fenil- o naftil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇, fenil- o naftil-alcanoiloxilo C₁-C₇, amino, mono o di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇ y/o fenil- o naftil-alcanoil C₁-C₇)-amino, carboxilo, alcoxi C₁-C₇-carbonilo, fenoxi-carbonilo, naftiloxi-carbonilo, fenil-alquilo C₁-C₇-carbonilo, naftil-alcoxi C₁-C₇-carbonilo, carbamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, ciano, sulfonilo, sulfamoilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇ y/o naftil-alquil C₁-C₇)-amino-sulfonilo y nitro o preferiblemente, donde se mencionan los sustituyentes preferidos, con uno o más de estos sustituyentes mencionados.

Heterociclilo no sustituido o sustituido es preferiblemente un resto heterocíclico mono o bicíclico con un sistema de anillo no saturado, parcialmente saturado o saturado, preferiblemente con de 3 a 22 (más preferiblemente de 3 a 14) átomos del anillo y con uno o más, preferiblemente con de uno a cuatro heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno (=N-, -NH- o -NH- sustituido), oxígeno y azufre (-S-, S(=O)- o S(=O)₂-) que no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de manera preferida de los sustituyentes mencionados anteriormente para arilo (donde preferiblemente estos sustituyentes que comprenden un S, O o halógeno que se une a heterociclilo, no están unidos mediante un nitrógeno del anillo) y de oxo (=O) y tioxo (=S). Preferiblemente, heterociclilo no sustituido o sustituido se selecciona de los siguientes restos:

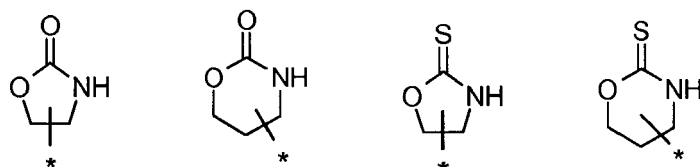
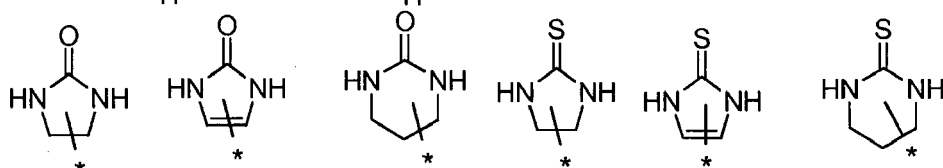
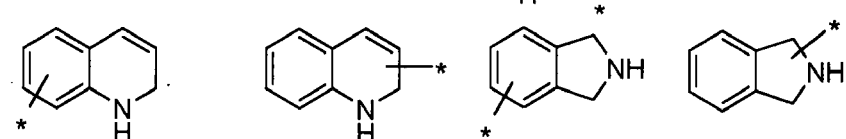
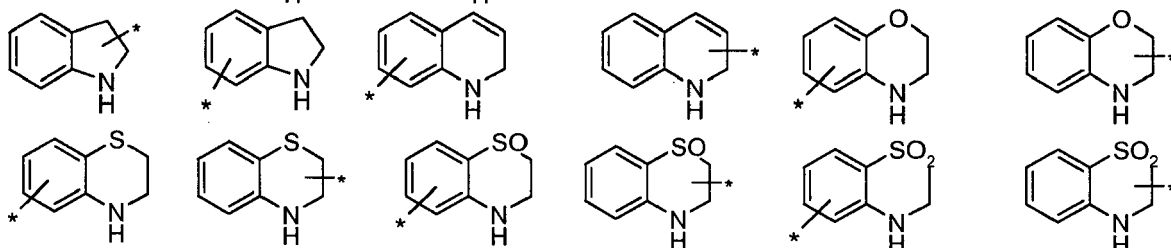
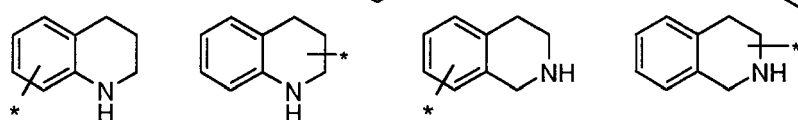
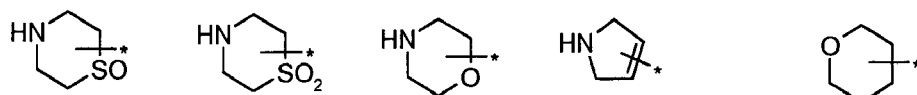
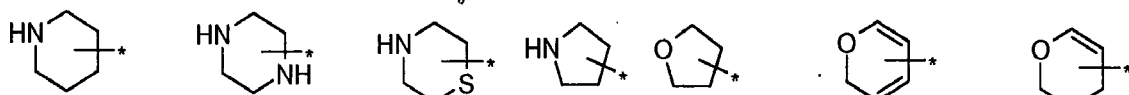
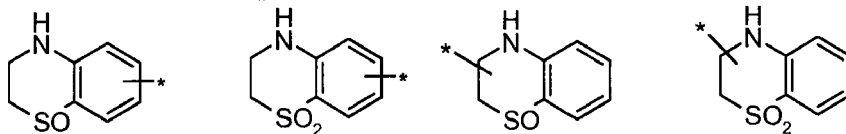
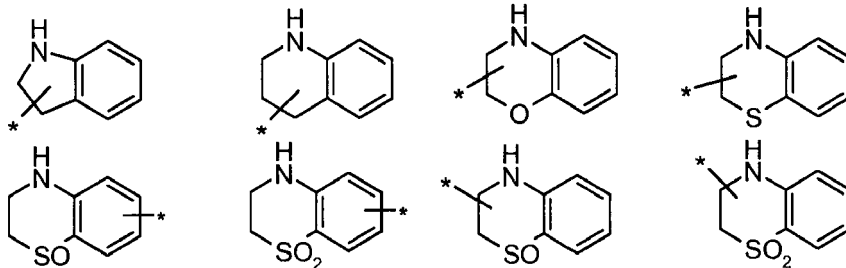
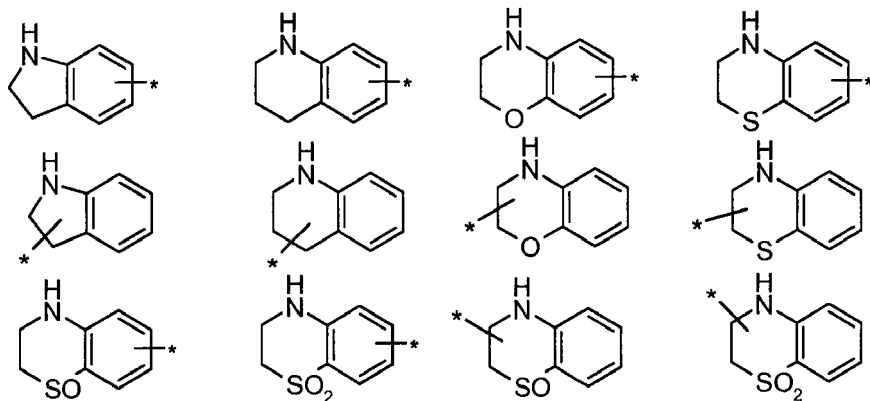
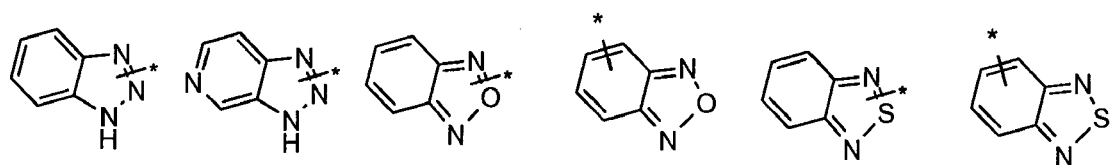


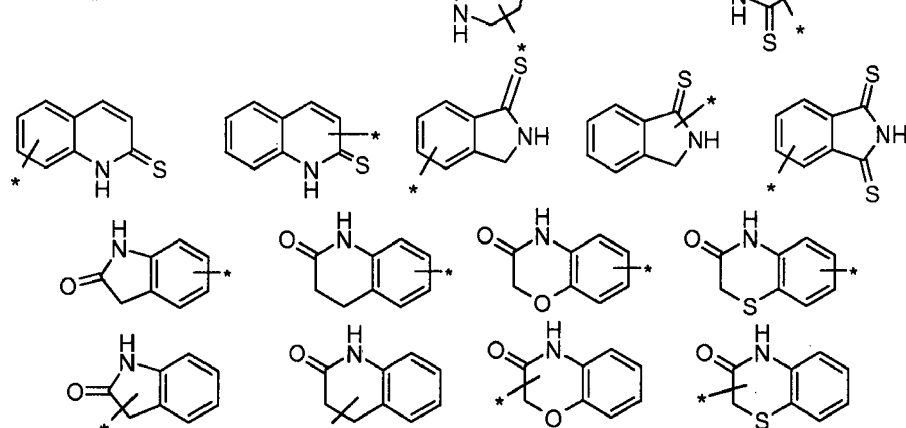
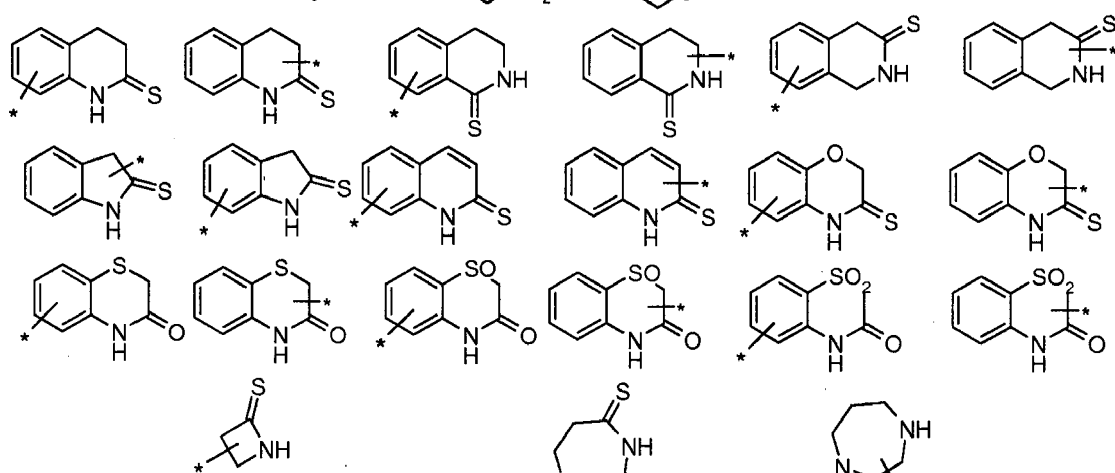
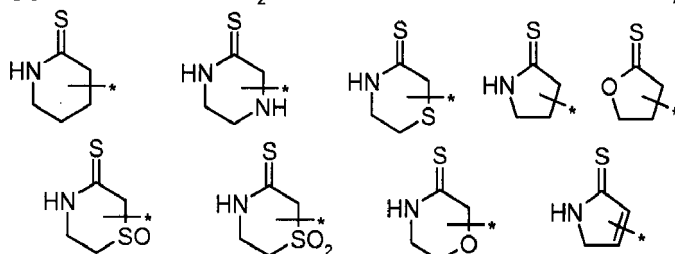
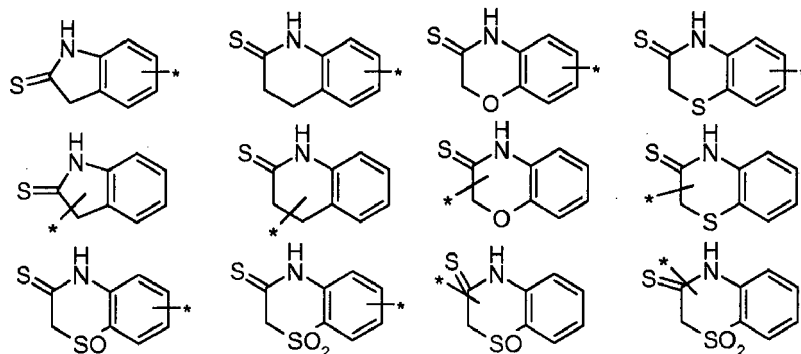
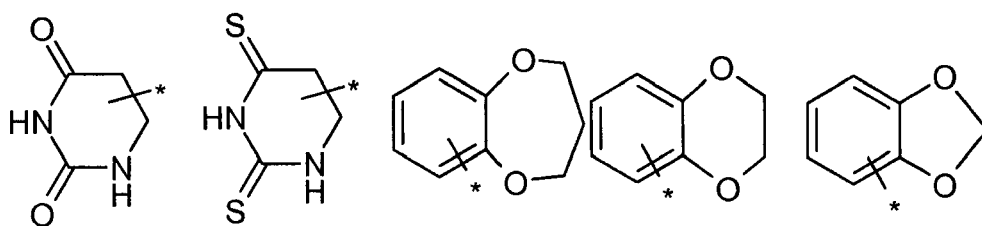


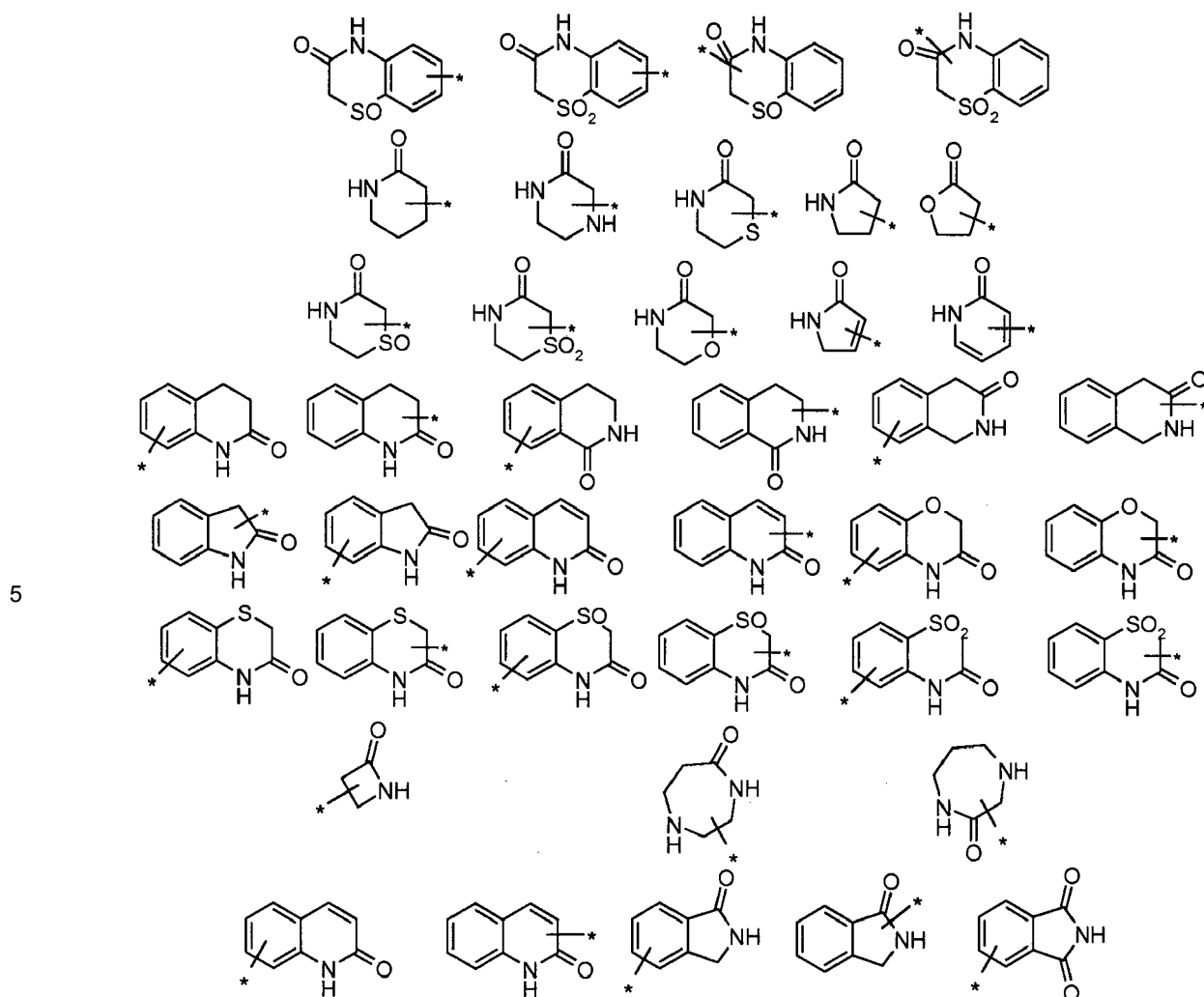


5

10







10 donde en cada caso en el que esté presente un H unido a un átomo del anillo que conecta el enlace con el asterisco al resto de heterociclilo respectivo con el resto de la molécula, el H puede ser sustituido con este enlace y si están presentes, uno o más átomos de H adicionales unidos a un átomo del anillo pueden ser sustituidos con uno o más sustituyentes tal como se acaba de describir. Los heterociclilos no sustituidos o sustituidos muy preferidos son tetrahydrofurano, tetrahydropirano, piperidino, piridino, tiofeno, tiazolo, pirazolo, indolo, quinolino o 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-ono, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados de los sustituyentes mencionados anteriormente para arilo sustituido, especialmente con uno o más, especialmente con hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, oxo-alquilo C₁-C₇, alcanóilo C₁-C₇, fenilo, halógeno, especialmente cloro o bromo, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, fenoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, amino, alcanóil C₁-C₇-amino, alcano C₁-C₇-sulfonilo y ciano.

Cicloalquilo no sustituido o sustituido es preferiblemente cicloalquilo C₃-C₁₀ mono o bicíclico, más preferiblemente monocíclico, que puede incluir uno o más dobles y/o triples enlaces y no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de manera preferida de aquellos mencionados anteriormente como sustituyentes para arilo, especialmente cicloalquilo C₃-C₈ que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro sustituyentes seleccionados de alquilo C₁-C₇, de fenilo que no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente con hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, oxo-alquilo C₁-C₇, alcanóilo C₁-C₇, fenilo, halógeno, tal como cloro, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, fenoxilo, amino, alcanóil C₁-C₇-amino, carbamoílo, alcano C₁-C₇-sulfonilo y ciano; de carbamoilo y de ciano; se prefiere ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo, que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alquilo C₁-C₇, carbamoílo y ciano.

35 Acilo es preferiblemente aril-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, heterociclil-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, cicloalquil-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, formilo o (alquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-

alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-carbonilo o -sulfonilo o (especialmente si está unido con N, S, u O) alquilo-oxi-carbonilo no sustituido o sustituido, aril-oxi-carbonilo no sustituido o sustituido, heterocicli-oxi-carbonilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo-oxi-carbonilo no sustituido o sustituido, ariloxilo C₁-C₇-carbonilo no sustituido o sustituido, heterocicli-oxilo C₁-C₇-carbonilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo-oxilo C₁-C₇-carbonilo no sustituido o sustituido o N-mono o N,N-di(arilo no sustituido o sustituido, heterocicli no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterocicli-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido)-amino-carbonilo o -amino-sulfonilo, con la condición de que los restos unidos con -oxicarbonilo preferiblemente estén unidos a un átomo de nitrógeno en el resto de la molécula; los restos de acilo preferidos son alcanilo C₁-C₇ que no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente hasta tres, por ejemplo con uno o dos restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en hidroxilo, amino, N-mono o N,N-dialquil C₁-C₇-amino y alcanilo C₁-C₇-amino, tal como acetilo, 2-metil-propionilo, 2-etil-butirilo, 3-metil-butirilo, 3,3-dimetil-butirilo, 2,2-dimetil-propionilo, 3,3-dimetil-butirilo, 3-hidroxi-2,2-dimetil-propionilo, N,N-dimetil-amino-acetilo o 2-(N-acetil-amino)-4-metil-butirilo, benzoilo o naftoilo no sustituido o sustituido con mono, di o tri(halógeno, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇), tal como 4-metil-benzoilo o 3,4-dimetoxi-benzoilo, fenil- o naftil-alcanoilo C₂-C₇, en donde el fenilo o naftilo no está sustituido o está sustituido con uno o más, especialmente con hasta tres sustituyentes de alcoxilo C₁-C₇, tal como 3-fenil-propionilo, 2,2-dimetil-2-fenil-acetilo o 3-etoxi-fenil-acetilo, cicloalquilo C₃-C₈-carbonilo que no está sustituido está o sustituido con uno o más, por ejemplo con hasta cuatro sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, carbamoilo y ciano, tal como ciclopropil-carbonilo, 2,2,3,3-tetrametil-ciclopropil-carbonilo, 1-carbamoil-ciclopropil-carbonilo, ciclobutil-carbonilo o 1-ciano-ciclopropil-carbonilo, benzo[b]tiofenil-carbonilo, tal como benzo[b]tiofen-2-carbonilo, tetrahidrofuranil-carbonilo, tal como tetrahidrofuran-2-carbonilo, piperidinil-carbonilo que no está sustituido o está sustituido con alcanilo C₁-C₇, tal como 1-acetil-piperidin-4-carbonilo, alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como metil-sulfonilo, (fenil- o naftil-)-alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como fenil-metan-sulfonilo, (fenil- o naftil-)-alquil C₁-C₇-sulfonilo (mono, di o tri)-sustituido con [alquilo C₁-C₇, fenilo, halo-alquilo inferior, halógeno, oxo-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇, fenil-alcoxilo C₁-C₇, halo-alquiloxilo C₁-C₇, fenoxilo, alcanilo C₁-C₇-amino, alquil C₁-C₇-sulfonilo, ciano y/o alquil C₁-C₇-sulfonilo] o (fenil- o naftil-)-sulfonilo o (no sustituido o (mono, di o trisustituido con [alquilo C₁-C₇, fenilo, halo-alquilo inferior, halógeno, oxo-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇, fenil-alcoxilo C₁-C₇, halo-alquiloxilo C₁-C₇, fenoxilo, alcanilo C₁-C₇-amino, alquil C₁-C₇-sulfonilo, ciano y/o alquil C₁-C₇-sulfonilo]), en donde, si hay más de un sustituyente presente, los sustituyentes se seleccionan independientemente de aquellos mencionados, tales como metansulfonilo, fenil-metan-sulfonilo, fenil-sulfonilo, naftalen-1-sulfonilo, naftalen-2-sulfonilo, toluen-4-sulfonilo, 4-isopropil-benzen-sulfonilo, bifenil-4-sulfonilo, 2-trifluorometil-benzen-sulfonilo, 3-trifluorometil-benzen-sulfonilo, 4-trifluorometil-sulfonilo, 4-cloro-benzen-sulfonilo, 3-cloro-benzen-sulfonilo, 3-cloro-benzen-sulfonilo, 2,4-difluoro-benzen-sulfonilo, 2,6-difluoro-benzen-sulfonilo, 2,5-dicloro-benzen-sulfonilo, 2,4-dicloro-benzen-sulfonilo, 3,4-dicloro-benzen-sulfonilo, 3,5-dicloro-benzen-sulfonilo, 2,3-dicloro-benzen-sulfonilo, 3-metoxi-benzen-sulfonilo, 4-metoxi-benzen-sulfonilo, 2,5-dimetoxi-benzen-sulfonilo, 2,4-dimetoxi-benzen-sulfonilo, 4-trifluorometoxi-benzen-sulfonilo, 2-benciloxi-benzen-sulfonilo, 4-fenoxi-benzen-sulfonilo, 4-(2-oxo-propil)-benzen-sulfonilo, 3-acetil-benzen-sulfonilo, 4-acetil-amino-benzen-sulfonilo, 4-ciano-benzen-sulfonilo, 3-ciano-benzen-sulfonilo, 2-ciano, benzen-sulfonilo o 4-metan-sulfonil-benzen-sulfonilo; halo-tiofen-2-sulfonilo, tal como 5-cloro-tiofen-2-sulfonilo, quinolin-sulfonilo, tal como quinolin-8-sulfonilo, tiazol-sulfonilo sustituido con (alcanilo C₁-C₇-amino y/o alquilo C₁-C₇), tal como 2-acetil-amino-4-metil-tiazol-5-sulfonilo, pirazol-sulfonilo sustituido con (halógeno y/o alquilo C₁-C₇), tal como 5-cloro-1,3-dimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo, piridin-sulfonilo, tal como piridin-3-sulfonilo, N-mono o N,N-di(alquilo C₁-C₇, fenilo o naftilo (no sustituido o sustituido con alquilo C₁-C₇ y/o con halógeno), fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈)-amino-carbonilo, tal como alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, especialmente N-terc-butil-amino-carbonilo, N-fenil-amino-carbonilo, N-(3-cloro-fenil)-amino-carbonilo o fenil-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, especialmente N-bencil-amino-carbonilo o (alquil C₁-C₇, fenil, naftil, fenil-alquil C₁-C₇, naftil-alquil C₁-C₇ y/o alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇)-oxi-carbonilo, por ejemplo alcoxi C₁-C₇-carbonilo, tal como metoxi-etil-carbonilo, isopropiloxi-carbonilo, terc-butiloxi-carbonilo, isobutiloxi-carbonilo o 2-(metoxi)-etoxi-carbonilo o fenil-alquiloxi C₁-C₇-carbonilo, tal como benciloxi-carbonilo.

El anillo de hidrocarburo saturado que contiene nitrógeno, de 3 a 7 miembros, formado por R₃ y R₄, que puede estar no sustituido o sustituido, preferiblemente no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo con de uno a cuatro sustituyentes independientemente seleccionados de manera preferida de aquellos mencionados anteriormente como sustituyentes para arilo, especialmente un anillo de 4 a 7 miembros que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro sustituyentes, tales como un sustituyente, seleccionados de hidroxilo, halógeno, tal como cloro, alquilo C₁-C₇, tal como metilo, ciano, hidroxil-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alcanilo C₁-C₇, tal como acetilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; preferiblemente se forma un anillo de pirrolidina o piperidina mediante R₃ y R₄, que no está sustituido o está sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxil-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano.

T es metileno (CH₂) o preferiblemente carbonilo (C(=O)).

En todas las definiciones anteriores y siguientes, la persona que tenga experiencia en la técnica, sin demasiada experimentación o esfuerzo, será capaz de reconocer las que sean especialmente pertinentes (por ejemplo, aquellas que, si están presentes, proporcionan compuestos que son suficientemente estables para la fabricación de productos farmacéuticos, por ejemplo, que tienen una vida media de más de 30 segundos, preferiblemente de más

- de una semana) y por lo tanto, preferiblemente se abarcan por las presentes reivindicaciones y que solo se abarcan los enlaces y sustituciones químicamente factibles (por ejemplo, en el caso de los dobles o triples enlaces, los grupos amino o hidroxilo que llevan hidrógeno y similares, se pueden evitar con el fin de evitar la tautomería), así como las formas tautoméricas cuando estén presentes, especialmente en equilibrio. Por ejemplo, preferiblemente,
- 5 por razones de estabilidad o viabilidad química, los átomos directamente vecinales en las cadenas preferiblemente no se seleccionan de oxi más oxi, tio más oxi, oxi más tio o tio más tio, excepto en donde estén presentes sistemas de anillo o similares que sean suficientemente estables. Los sustituyentes que se unen mediante un O (por ejemplo, en alcoxilo C₁-C₇) o S que sea parte de ellos, preferiblemente no se unen al nitrógeno, por ejemplo en los anillos.
- 10 Las sales son especialmente las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I' o I. Se pueden formar en donde estén presentes grupos formadores de sales, tales como grupos básicos o ácidos, que puedan existir en una forma disociada al menos parcialmente, por ejemplo, en un intervalo de pH de 4 a 10 en soluciones acuosas o se pueden aislar especialmente en una forma sólida, especialmente cristalina.
- 15 Estas sales se forman, por ejemplo, como sales de adición de ácido, preferiblemente con ácidos orgánicos o inorgánicos, a partir de los compuestos de la fórmula I con un átomo de nitrógeno básico (por ejemplo, imino o amino), especialmente las sales farmacéuticamente aceptables. Los ácidos inorgánicos adecuados son, por ejemplo, ácidos de halógeno, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico o ácido fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados son, por ejemplo, los ácidos carboxílicos, fosfónicos, sulfónicos o sulfámicos, por ejemplo ácido acético,
- 20 ácido propiónico, ácido láctico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, aminoácidos, tales como ácido glutámico o ácido aspártico, ácido maleico, ácido hidroxi-maleico, ácido metil-maleico, ácido benzoico, ácido metano-etan-sulfónico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido bencen-sulfónico, ácido 2-naftalen-sulfónico, ácido 1,5-naftalen-disulfónico, ácido N-ciclohexil-sulfámico, ácido N-metil-, N-etil- o N-propil-sulfámico, u otros ácidos protónicos orgánicos, tales como ácido ascórbico.
- 25 En presencia de radicales cargados negativamente, tales como carboxilo o sulfonilo, también se pueden formar sales con bases, por ejemplo sales de metales o de amonio, tales como sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo sales de sodio, potasio, magnesio o calcio o sales de amonio con amoníaco o con aminas orgánicas adecuadas, tales como monoaminas terciarias, por ejemplo trietil-amina o tri(2-hidroxi-etil)-amina o bases hetero-cíclicas, por ejemplo N-etil-piperidina o N,N'-dimetil-piperazina.
- 30 Cuando están presentes un grupo básico y un grupo ácido en la misma molécula, un compuesto de la fórmula I' o I también puede formar sales internas.
- 35 Para propósitos de aislamiento o purificación, también es posible utilizar sales farmacéuticamente inaceptables, por ejemplo picratos o percloratos. Para uso terapéutico, solamente se emplean sales farmacéuticamente aceptables o los compuestos libres (cuando sea aplicable, comprendidos en preparaciones farmacéuticas) y por consiguiente, éstos son los preferidos.
- 40 En vista de la estrecha relación entre los compuestos en forma libre y en la forma de sus sales, incluyendo las sales que se pueden utilizar como productos intermedios, por ejemplo en la purificación o identificación de los compuestos o sales de los mismos, cualquier referencia a "compuestos", "materiales de partida" e "productos intermedios" anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, especialmente a los
- 45 compuestos de la fórmula I' o I o sus precursores, se debe entender que también se refiere a una o más sales de los mismos o a una mezcla de un compuesto libre correspondiente y una o más sales del mismo, cada uno de los cuales pretende incluir también cualquier solvato, precursor metabólico tal como éster o amida del compuesto de la fórmula I' o I o sal de cualquiera o más de los mismos, como sea apropiado y conveniente y si no se menciona explícitamente de otra manera. Se pueden obtener diferentes formas de cristal y entonces también se incluyen.
- 50 Cuando se utiliza la forma plural para los compuestos, materiales de partida, productos intermedios, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos y similares, esto pretende significar uno (preferido) o más compuestos, sales, preparaciones farmacéuticas, enfermedades, trastornos individuales o similares y cuando se utiliza el singular o el artículo indefinido ("un", "uno"), éste pretende incluir al plural (por ejemplo, también isómeros de diferente configuración del mismo compuesto, por ejemplo enantiómeros en racematos o similares) o
- 55 preferiblemente el singular ("uno").
- Los compuestos de la presente invención pueden poseer dos o más centros asimétricos, dependiendo de la elección de los sustituyentes. Las configuraciones absolutas preferidas son como se indican específicamente en el presente documento. Sin embargo, la presente invención abarca cualesquiera posibles diaestereoisómeros aislados o puros,
- 60 enantiómeros o enantiómeros geométricos y mezclas de los mismos, por ejemplo mezclas de enantiómeros, tales como racematos.
- Tal como se describe anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la actividad de la renina y por consiguiente, se pueden emplear para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática,
- 65

complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intraocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares, especialmente en donde se requiera la inhibición de la actividad (especialmente inapropiada) de la renina.

Una actividad "inapropiada" de la renina, preferiblemente se refiere a un estado de un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, en donde la renina muestra una actividad de renina que es demasiado alta en la situación dada (por ejemplo, debido a uno o más de mala regulación, sobreexpresión, por ejemplo debido a amplificación genética o a reconfiguración de cromosomas o a infección por microorganismos, tales como virus que expresen un gen aberrante, actividad anómala, por ejemplo que conduzca a una especificidad de sustrato errónea o una renina hiperactiva, por ejemplo producida en cantidades normales, una actividad demasiado baja de un producto con actividad de renina que remueve sendas, una alta concentración de sustrato y/o similares) y/o que conduzca a o soporte, una enfermedad o trastorno dependiente de la renina como se menciona anteriormente y más adelante, por ejemplo por una actividad de renina demasiado alta. Esta actividad de renina inapropiada, por ejemplo, comprende una actividad más alta que la normal o además una actividad en el intervalo normal o inclusive debajo del normal que, sin embargo, debido a procedimientos anteriores, paralelos y/o subsecuentes, por ejemplo señalización, efecto regulador sobre otros procedimientos, más alta concentración de sustrato o de producto y similares, conduzca a un soporte o mantenimiento directo o indirecto de una enfermedad o trastorno y/o una actividad que soporte el brote y/o la presencia de una enfermedad o trastorno de cualquier otra manera. La actividad inapropiada de la renina puede o no depender de otros mecanismos paralelos que soporten el trastorno o la enfermedad y/o el efecto profiláctico o terapéutico puede o no incluir otros mecanismos además de la inhibición de la renina. Por consiguiente, "dependiente" se tiene que leer como "dependiente de, entre otras cosas" (especialmente en los casos en donde una enfermedad o trastorno sea en realidad exclusivamente dependiente sólo de la renina), preferiblemente como "dependiente principalmente" y más preferiblemente, como "dependiente esencialmente sólo de". Una enfermedad dependiente de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina, también puede ser una que simplemente responda a la modulación de la actividad de la renina, especialmente que responda de una manera benéfica (por ejemplo, disminuyendo la presión sanguínea) en el caso de la inhibición de la renina.

Cuando se menciona una enfermedad o trastorno dependiente de (= que "depende de", "dependiendo" de) la actividad (especialmente inapropiada) de una renina (tal como en la definición de "uso" en el siguiente párrafo y también especialmente cuando se menciona un compuesto de la fórmula I' o I para utilizarse en el diagnóstico o en el tratamiento terapéutico que preferiblemente sea el tratamiento de una enfermedad o trastorno dependiente de una actividad inapropiada de la renina), esto se refiere preferiblemente a cualquiera o más enfermedades o trastornos que dependan de una actividad inapropiada de la renina natural y/o de una o más formas alteradas o mutadas de la misma.

Cuando posteriormente o en lo anterior se menciona el término "uso" (como verbo o como nombre) (en relación con el uso de un compuesto de la fórmula I' o I o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo), esto (si no se indica de una manera diferente o que se lea de una manera diferente en el contexto), incluye cualquiera o más de las siguientes realizaciones de la invención, respectivamente (si no se informa de otra manera): el uso para la fabricación de composiciones farmacéuticas para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o trastorno que dependa de una actividad (especialmente inapropiada) de la renina.

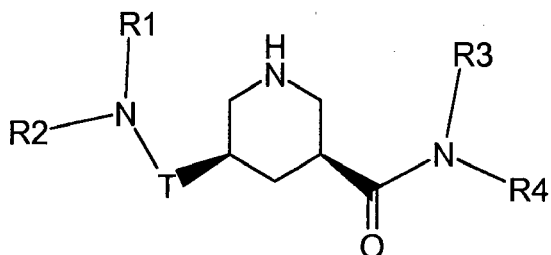
Los términos "tratar", "tratamiento" o "terapia", se refieren al tratamiento profiláctico (por ejemplo, que demore o prevenga el establecimiento de una enfermedad o trastorno) o preferiblemente terapéutico (incluyendo, pero no limitándose a, preventivo, que demore el establecimiento y/o progreso, paliativo, curativo, que alivie el síntoma, que reduzca del síntoma, que mejore la condición del paciente, modulador de renina y/o inhibidor de renina) de dichas enfermedades o trastornos, especialmente de una o más enfermedades o trastornos mencionados anteriormente o más adelante.

Realizaciones preferidas de acuerdo con la invención

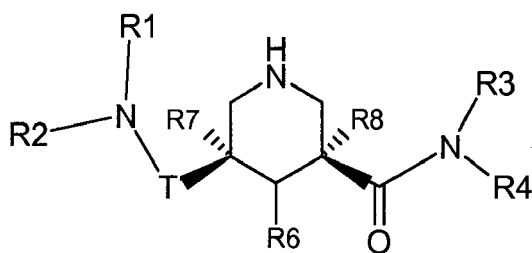
Los grupos de realizaciones preferidas de la invención mencionados más adelante, no deben considerarse como exclusivos, sino que más bien, por ejemplo, con el objeto de reemplazar las expresiones generales o símbolos con definiciones más específicas, las partes de estos grupos de compuestos se pueden cambiar o intercambiar empleando las definiciones dadas anteriormente o se pueden omitir, según sea apropiado y cada una de las definiciones más específicas, independientemente de cualquier otra, se puede introducir de una manera independiente de o junto con, una o más definiciones más específicas diferentes, para sustituir otras expresiones o símbolos más generales.

La invención se refiere preferiblemente a un compuesto de la fórmula I' o I en el que los restos T-NR1R2 y NR3R4 están unidos en la configuración cis (como isómero puro o mezcla de isómeros cis) o alternativamente donde estos restos están unidos en configuración trans (como isómero puro o mezcla de isómeros trans) con respecto a anillo de piperidina central.

Por consiguiente, la invención se refiere más preferiblemente a un compuesto de la fórmula I' o I, tal como se define anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento, que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula IA o I'A:



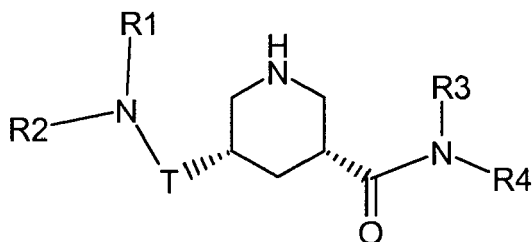
(IA)



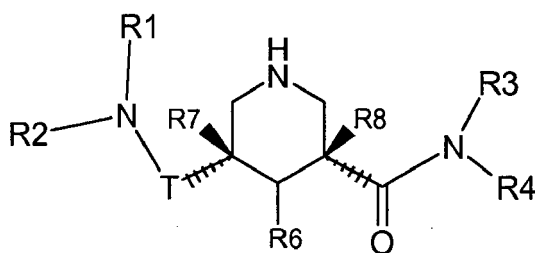
(I'A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

o de manera alternativa, la configuración mostrada en la siguiente fórmula IB o I'B:



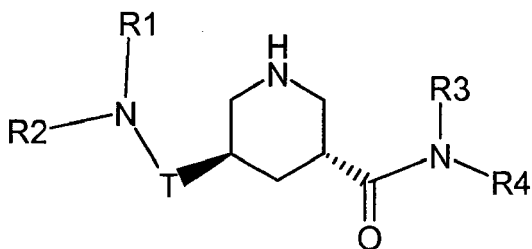
(IB)



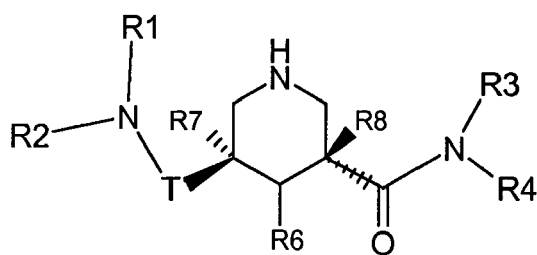
(I'B)

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde, en las fórmulas IA, I'A, IB y I'B, las referencias R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen anteriormente o más adelante para un compuesto de la fórmula I o I'.

De manera alternativa y también más preferiblemente, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I' o I, tal como se define anteriormente en el presente documento o más adelante en el presente documento, que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula IC o I'C:



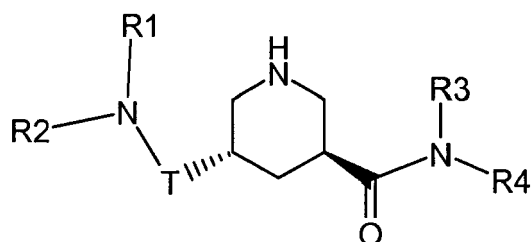
(IC)



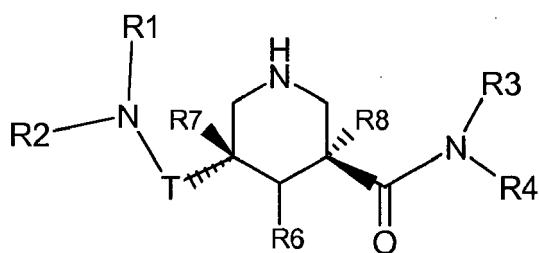
(I'C)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 o de manera alternativa, la configuración mostrada en la siguiente fórmula ID o I'D:



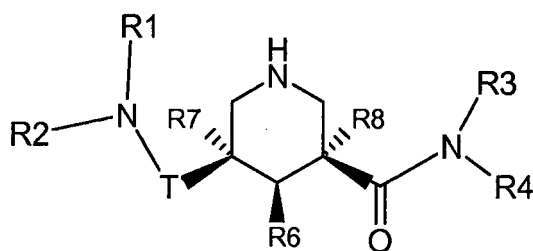
(ID)



(I'D)

10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde, en las fórmulas IC, I'C, ID y I'D, las referencias R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen anteriormente o más adelante para un compuesto de la fórmula I.

Cuando R6 es diferente de hidrógeno, los compuestos preferidos tienen la configuración mostrada en la fórmula I'E:



(I'E)

En una primera realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de la fórmula I' o I, preferiblemente I, en donde

20 R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

25 R3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido,

R4 es alquilo no sustituido o sustituido o acilo; y

T es carbonilo (C(=O));

30 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde preferiblemente alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido y/ o acilo son tal como se definieron y facilitaron anteriormente como definiciones preferidas.

En otra realización preferida, la invención se refiere especialmente a un compuesto de la fórmula I' o I, preferiblemente I, en donde

R1 es hidrógeno, alquilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido,

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, o acilo; y

T es carbonilo (C(=O));

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en donde preferiblemente alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido y/ o acilo son tal como se definieron y facilitaron anteriormente como definiciones preferidas.

Se prefiere sumamente un compuesto de la fórmula I' o I, preferiblemente I, en donde

R1 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈ o fenil-alquilo C₁-C₇, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como etilo o isopropilo, o cicloalquilo C₃-C₈, tal como ciclopropilo;

R2 es fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil- alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanil-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidrobenzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, o acilo tal como fenilcarbonilo o indolilcarbonilo, donde cada fenilo, naftilo, piridilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo mencionados para R2 hasta ahora están no sustituidos o sustituidos con uno o más, especialmente hasta tres, restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquilamino C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoilamino C₁-C₇, N-mono-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-aminocarbonilo, alcanoilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇;

R3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ tal como metilo;

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo;

- alquilo C₁-C₇ de cadena lineal que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono- o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclohexilo o ciclopropilo, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento,

5 - arilo no sustituido o sustituido, tal como fenilo, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento,

- heterociclilo no sustituido o sustituido, tal como piridilo, pirrolinilo o piperidinilo, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, o

10 - acilo, tal como (alquil no sustituido o sustituido, aril-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo, especialmente fenil-metan-sulfonilo;

15 o R₃ y R₄ forman juntos un anillo de pirrolidina o piperidina que está no sustituido o sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano; y

T es carbonilo o metileno;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 También se prefiere sumamente un compuesto de la fórmula I' o I, preferiblemente I, en donde

R₁ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈ o fenil-alquilo C₁-C₇, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como etilo o isopropilo, o cicloalquilo C₃-C₈, tal como ciclopropilo;

25 R₂ es fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil- alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, donde cada fenilo, naftilo, piridilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo 3,4- dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo mencionados para R₂ hasta ahora están no sustituidos o sustituidos con uno o más, especialmente hasta tres, restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquilamino C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoilamino C₁-C₇, N-mono-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-aminocarbonilo y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇;

35 R₃ es hidrógeno, alquilo C₁-C₇ tal como metilo;

R₄ se selecciona del grupo que consiste en:

40 - alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo;

50 - alquilo C₁-C₇ de cadena lineal que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o tetrahidrotiofenilo, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclohexilo, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo;

60 - cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclohexilo, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, o

- acilo, tal como (alquil no sustituido o sustituido, aril-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo, especialmente fenil-metan-sulfonilo;

65 o R₃ y R₄ forman juntos un anillo de pirrolidina o piperidina que está no sustituido o sustituido con hasta cuatro

restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano; y

T es carbonilo;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Definiciones preferidas para R1

10 Como R1, se prefieren hidrógeno, alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, fenil-alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈. R1 es más preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo, etilo, isopropilo o n-butilo, preferiblemente etilo, isopropilo o n-butilo o es cicloalquilo C₃-C₈, tal como cicloalquilo de 3, 4, 5 ó 6 átomos de carbono, más preferiblemente R1 es ciclopropilo.

Definiciones preferidas para R2

15 Como R2, se prefieren éstas o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caigan bajo la definición de R2.

20 En una primera realización preferida, R2 es alquilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido.

Los ejemplos preferidos para alquilo son alquilo C₁-C₇, de cadena ramificada o recta, que puede estar sustituido o no sustituido. Los ejemplos preferidos incluyen metilo, etilo, isopropilo, n-propilo, n-butilo, sec-butilo o terc-butilo, más preferiblemente metilo, etilo o isopropilo, más preferiblemente metilo. El resto de alquilo está preferiblemente mono, di o trisustituido, más preferiblemente monosustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de alquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, halógeno, hidroxilo, fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, naftilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, fenil- o naftil-oxilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, fenil- o naftil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, nitro, amino-alquilo C₁-C₇, amino-carbonilo N-mono o N,N-disustituido, carboxilo y ciano; más preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, naftilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, fenil- o naftil-oxilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido, más preferiblemente fenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido o heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido. El resto de heterociclilo, en relación con esto, preferiblemente es mono o bicíclico. Se prefieren los sistemas de anillos aromáticos o en particular, si se contempla un resto bicíclico, los sistemas de anillos parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos sea aromático y el otro esté saturado o parcialmente saturado y se prefieren más los aromáticos. El resto de heterociclilo puede contener un resto de oxo. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 y de una manera muy preferible 1 heteroátomo seleccionado de O, N o S, más preferiblemente O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de azufre, en particular piridilo o 1H-piridin-2-onilo o tiofenilo; o los sistemas de anillos bicíclicos que preferiblemente contienen un átomo de N u O, en particular indolilo, 1H-indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazinilo, 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-onilo, pirrolo-[2,3-b]piridilo, cromanilo o 2,3-dihidro-benzo-furanilo.

45 Cada resto mencionado anteriormente como sustituido, en particular fenilo o heterociclilo, puede estar sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes. En una realización, fenilo preferiblemente está disustituido. En otra realización, fenilo preferiblemente está trisustituido. El resto de heterociclilo preferiblemente puede estar mono o trisustituido. Los sustituyentes adecuados para estos restos se seleccionan preferiblemente independientemente del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoilo C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo; más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇. El resto de heterociclilo preferiblemente está sustituido sobre el N, si está presente.

En una segunda realización, R2 preferiblemente es arilo no sustituido o sustituido.

65 Los ejemplos preferidos de arilo incluyen fenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. Cuando el resto de arilo está sustituido, preferiblemente está mono o disustituido. En una realización, el resto de arilo está trisustituido. Muy

preferiblemente, arilo está disustituido. Los sustituyentes adecuados son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, hidroxí-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, alquilo xilo C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇-amino, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo;

más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxí-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; todavía de una manera muy preferible, alquilo C₁-C₇, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇-amino, halógeno, halo-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; muy preferiblemente alquilo C₁-C₇, ciano, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇-amino, halógeno, halo-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇.

En una tercera realización, R2 es preferiblemente heterociclilo no sustituido o sustituido.

El resto de heterociclos preferiblemente es mono o bicclico, más preferiblemente bicclico. En una realización, el resto de heterociclos preferiblemente es monocíclico. Se prefieren los sistemas de anillos aromáticos o los sistemas de anillos parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado, y se prefieren más los parcialmente saturados. El resto de heterociclos tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 y de una manera muy preferible 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S, muy preferiblemente O o N. El sistema de anillos contiene preferiblemente un resto de oxo. Los ejemplos preferidos incluyen los anillos bicclicos de 10 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno, en particular quinolino, isoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazinilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]tiazin-3-onilo; más preferiblemente, quinolino, isoquinolino, 1,2,3,4-tetrahidro-1,4-benzoxazinilo, 4H-benzo[1,4]-oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]-tiazin-3-onilo; o los sistemas de anillos bicclicos de 9 miembros, que preferiblemente contienen un átomo de N, en particular indolilo, 1H-indazolilo, benzotiofenilo, imidazo[1,2-a]piridilo o 3H-benzo-oxazol-2-onilo; más preferiblemente 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo. En otra realización, el resto de heterociclos preferiblemente es un anillo monocíclico de 6 miembros, que preferiblemente contiene un átomo de N, en particular pirimidilo y piridilo. Cada heterociclos no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo hasta tres sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo; más preferiblemente, se selecciona del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoiloxilo C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonil-amino-alquilo C₁-C₇, carboxi-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-carbonil-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, carboxi-alcoxilo C₁-C₇, amino-alcoxilo C₁-C₇, N-alcanoil C₁-C₇-amino-alcoxilo C₁-C₇, carbamoil-alquilo C₁-C₇, carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, N-alquil C₁-C₇-carbamoil-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, carboxilo, carbamoilo, N-alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-carbamoilo, halo-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; ciano, alcanoil C₁-C₇-amino y N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-alquilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇, alquiloxilo C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, fenilo o fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno

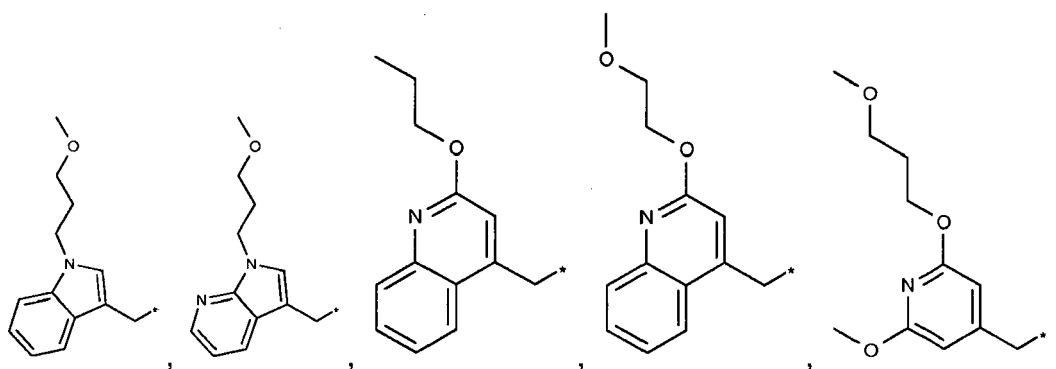
hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; muy preferiblemente alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, fenilo o fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇. El resto de heterociclilo preferiblemente está sustituido sobre el N, si está presente.

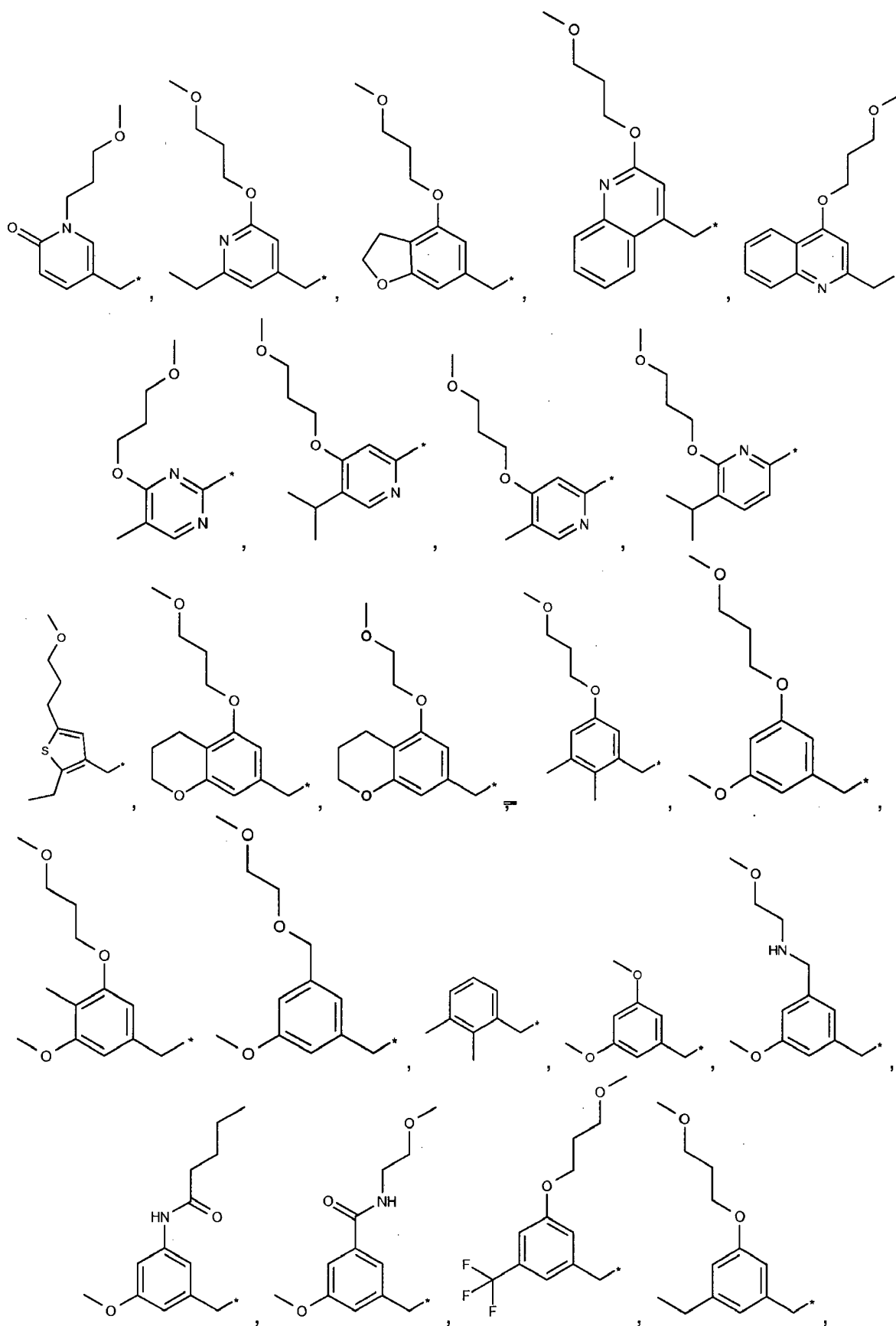
- 5 En una cuarta realización, R₂ es preferiblemente acilo, en donde acilo es tal como se define en el presente documento.

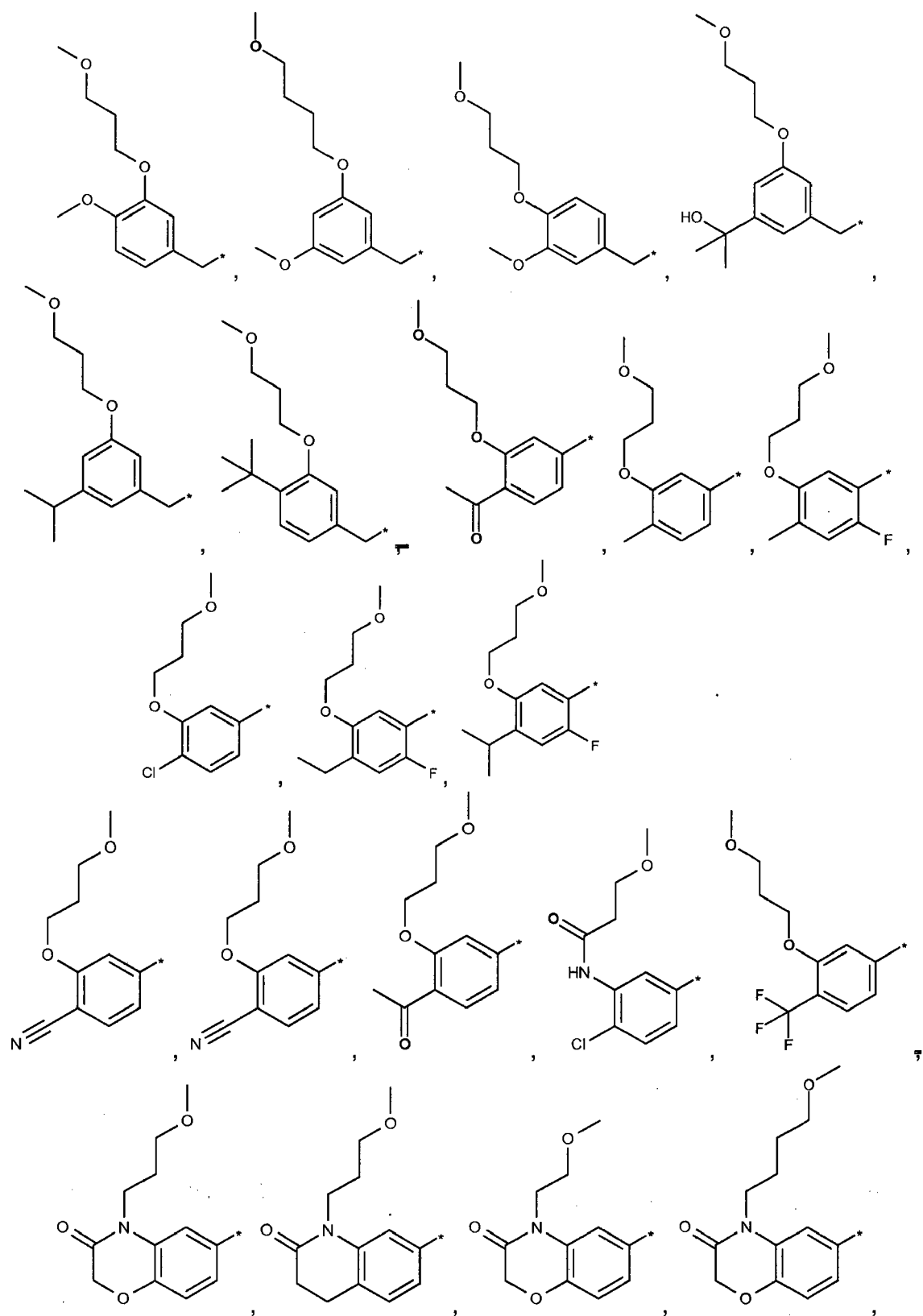
10 Acilo preferiblemente es aril-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, heterociclil-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido. Arilo, que preferiblemente es fenilo y heterociclilo, tienen las mismas definiciones preferidas que fenilo y heterociclilo como se dan a conocer como sustituyentes de alquilo sustituido (ver la primera realización). Cuando R₂ es acilo, T es preferiblemente metileno. R₂ más preferiblemente tiene uno de los significados dados en el presente documento diferentes de acilo.

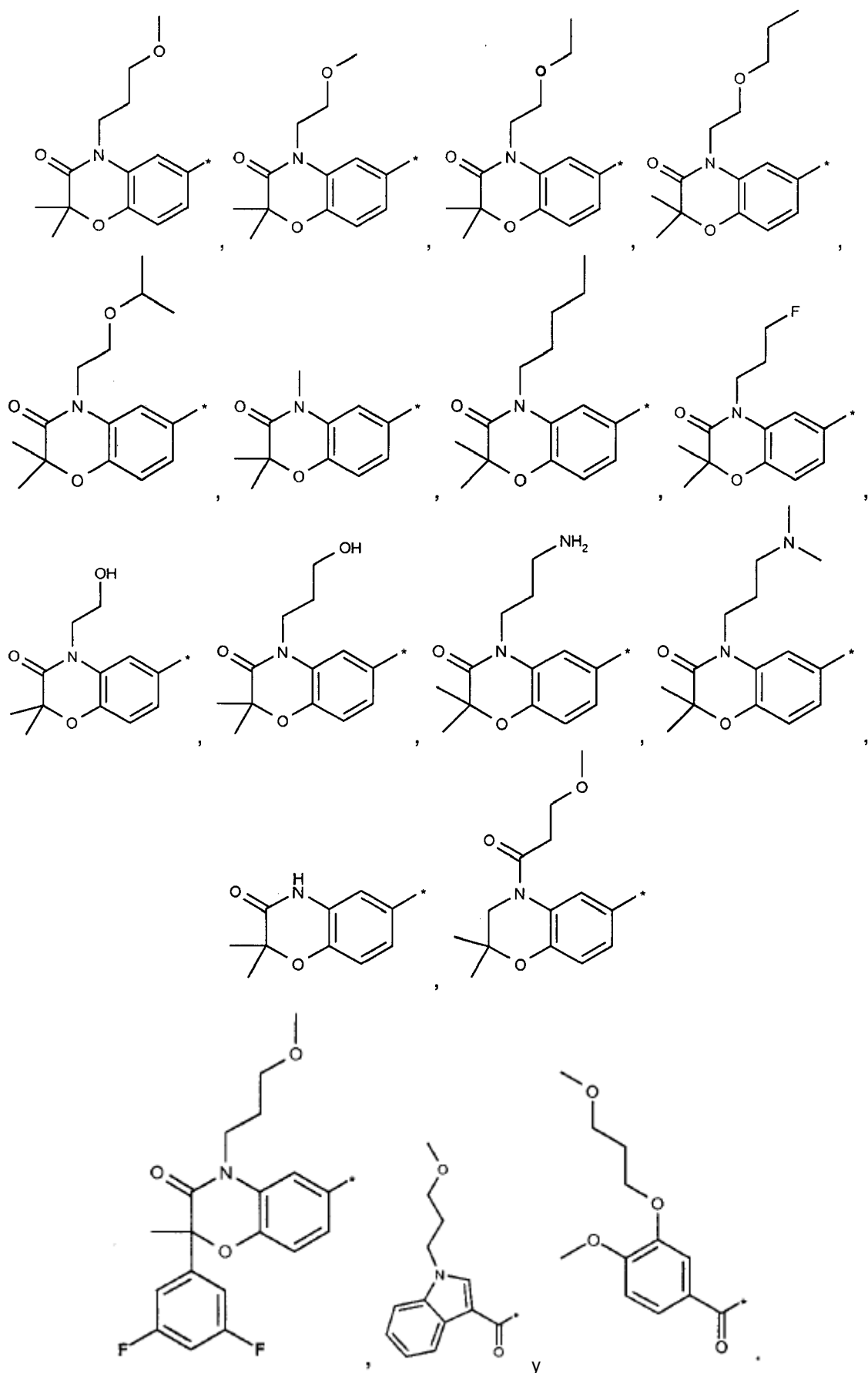
15 Por consiguiente, R₂ es pirimidilo, piridilo, fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanil-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o es acilo, tal como fenil-carbonilo o indolil-carbonilo, en donde cada fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-2-onilo mencionados para R₂ hasta ahora como sustituyente o parte de un sustituyente están no sustituidos o sustituidos con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇. Por lo tanto, preferiblemente R₂ puede ser fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanil-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o es acilo, tal como fenil-carbonilo o indolil-carbonilo, en donde cada fenilo, naftilo, piridilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-2-onilo mencionados para R₂ hasta ahora como sustituyente o parte de un sustituyente están no sustituidos o sustituidos con uno o más, especialmente hasta tres restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o trisustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇.

40 Los ejemplos particularmente preferidos para R₂ son.

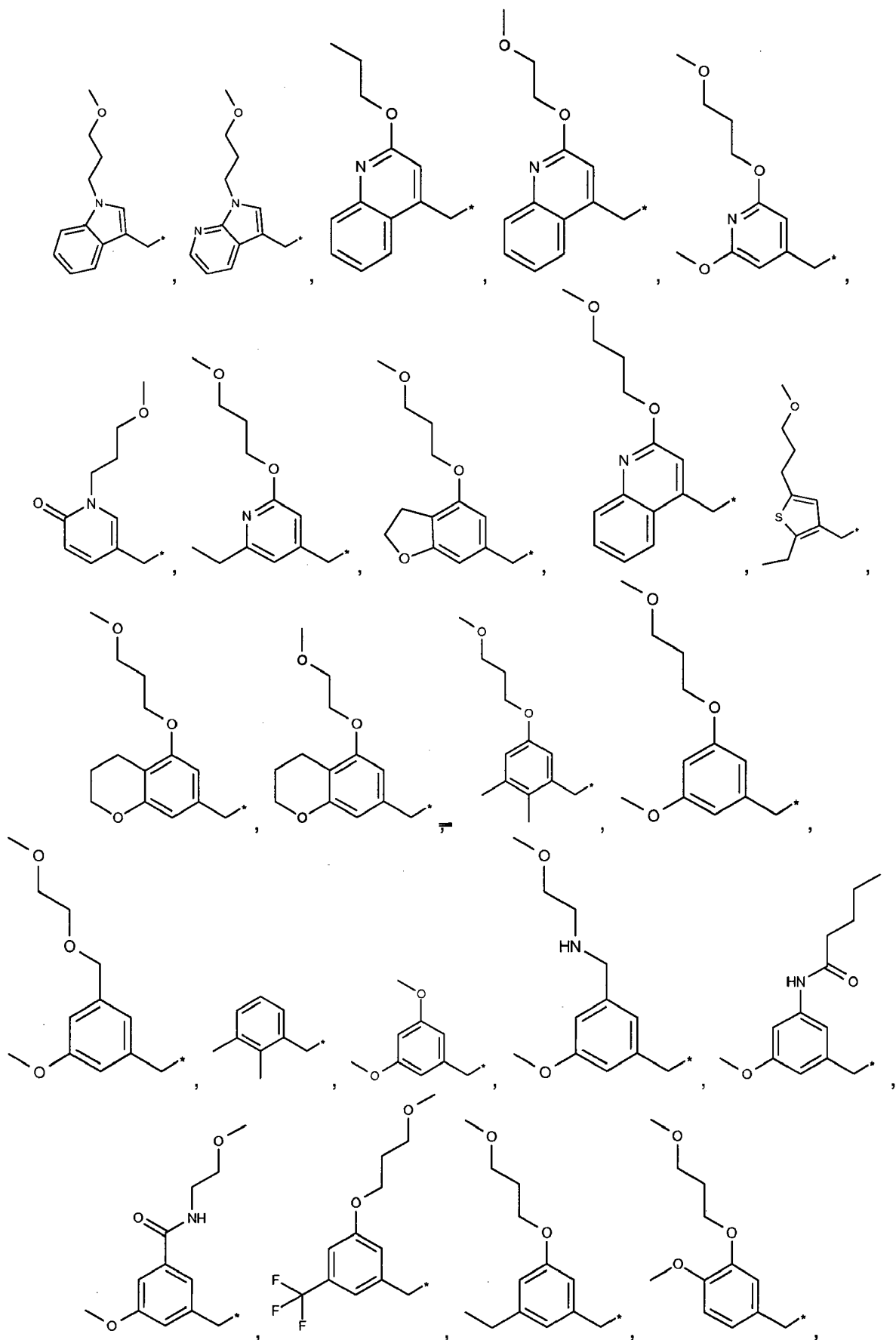


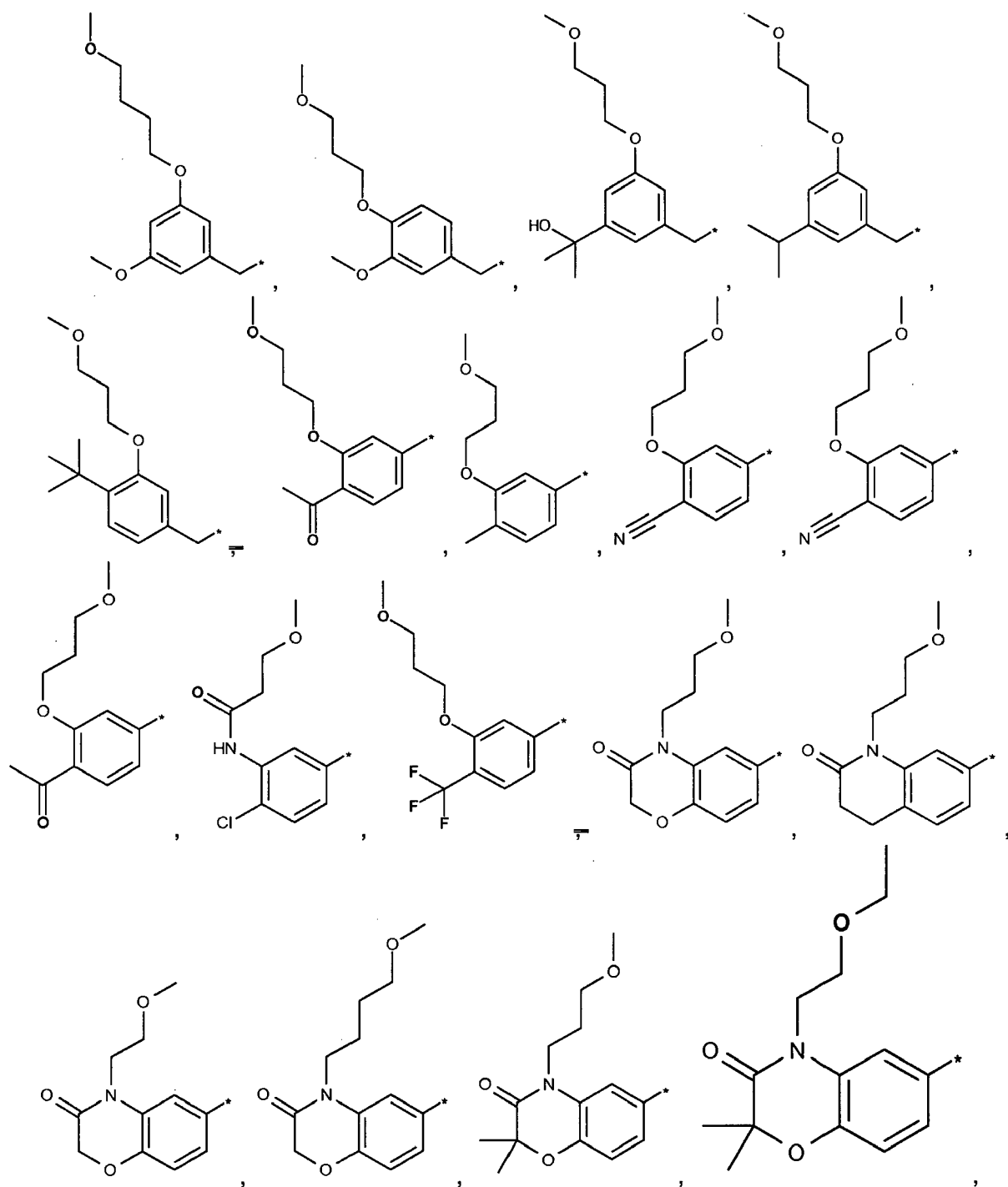


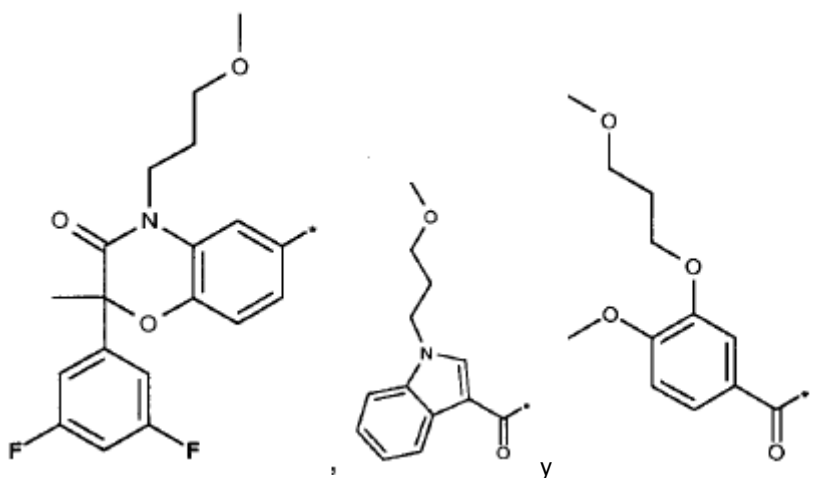




En particular, los ejemplos más preferidos para R2 son:







Definiciones preferidas para T

- 5 T es preferiblemente carbonilo o metileno y más preferiblemente carbonilo. Cuando T es metileno, R2 es preferiblemente acilo.

Definiciones preferidas para R3

- 10 R3 es preferiblemente hidrógeno o alquilo C₁-C₇, tal como metilo, más preferiblemente hidrógeno. Cuando R3 es alquilo C₁-C₇, preferiblemente alquilo C₁-C₄, tal como metilo, entonces R4 es preferiblemente alquilo C₁-C₇ sustituido o no sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, por ejemplo alquilo sustituido con fenilo y muy preferiblemente es isobutilo o bencilo.

15 Definiciones preferidas para R4

Como R4, se prefieren éstos o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caiga bajo la definición de R4.

- 20 En una primera realización preferida, R4 es alquilo ramificado no sustituido o sustituido.

Alquilo ramificado es un resto con preferiblemente de 3 a 15, más preferiblemente de 4 a 10 átomos de carbono, tal como isopropilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, 1-metil-butilo, 2-metil-butilo, 3-metil-butilo, 1-metil-pentilo, 2-metil-pentilo, 3-metil-pentilo, 4-metil-pentilo, 1-metil-hexilo, 2-metil-hexilo, 3-metil-hexilo, 4-metil-hexilo, 5-metil-hexilo, 1-etil-propilo, 1-etil-butilo, 1-etil-pentilo, 1-etil-hexilo, 2-etil-butilo, 2-etil-pentilo, 2-etil-hexilo, 3-etil-pentilo, 3-etil-hexilo, 4-etil-hexilo, 1-propil-butilo, 1-propil-pentilo, 1-propil-hexilo, 2-propil-pentilo, 2-propil-hexilo, 3-propil-hexilo, 1,2-dimetil-propilo, 1,2-dimetil-butilo, 1,2-dimetil-pentilo, 1,2-dimetil-hexilo, 1,3-dimetil-butilo, 1,3-dimetil-pentilo, 1,3-dimetil-hexilo, 1,4-dimetil-pentilo, 1,4-dimetil-hexilo, 1,5-dimetil-hexilo, 2,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-pentilo, 2,2-dimetil-hexilo, 2,3-dimetil-butilo, 2,3-dimetil-pentilo, 2,3-dimetil-hexilo, 2,4-dimetil-pentilo, 2,4-dimetil-hexilo, 2,5-dimetil-hexilo, 3,3-dimetil-butilo, 3,3-dimetil-pentilo, 3,3-dimetil-hexilo, 3,4-dimetil-pentilo, 3,4-dimetil-hexilo, 3,5-dimetil-hexilo, 4,4-dimetil-pentilo, 4,4-dimetil-hexilo, 4,5-dimetil-hexilo, 1-propil-3-metil-propilo, 1-propil-3-metil-butilo, 1-propil-3-metil-pentilo, 1-propil-2-metil-hexilo, 1,2,2-trimetil-propilo, 1,2,2-trimetil-butilo, 1,2,2-trimetil-pentilo, 1,2,2-trimetil-hexilo, 1,3,3-trimetil-butilo, 1,3,3-trimetil-pentilo, 1,3,3-trimetil-hexilo, 1,4,4-trimetil-pentilo, 1,4,4-trimetil-hexilo, 1,5,5-trimetil-hexilo, 1-etil-2-metil-butilo, 1-etil-2-metil-pentilo, 1-etil-2-metil-hexilo, 1-etil-3-metil-pentilo, 1-etil-3-metil-hexilo, 2-etil-4-metil-pentilo, 3-etil-4-metil-hexilo, 1-isobutil-3-metil-butilo; más preferiblemente isobutilo, 1,2-dimetil-propilo, 1-metil-butilo, 3-metil-butilo, 2-etil-butilo, 1,3-dimetil-butilo, 2,2-dimetil-propilo, 2,2-dimetil-butilo, 1-propil-3-metil-butilo, 1,3,3-trimetil-butilo, 1-etil-3-metil-hexilo y 1-isobutil-3-metil-butilo. El alquilo ramificado puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el resto de alquilo está sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido, más preferiblemente monosustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de alquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halógeno, hidroxilo, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo o naftilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, tal como -NHCOMe, amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂, carboxilo, alquiloxilo C₁-C₇-carbonilo y ciano, en donde los sustituyentes adecuados de fenilo o heterociclilo incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, -O-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo y amino; más preferiblemente, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halógeno, hidroxilo, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo o naftilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, tal como

-NHCOMe, amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂, carboxilo, alquilo C₁-C₇-carbonilo y ciano, en donde los sustituyentes adecuados de fenilo o heterociclilo incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, -O-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo y amino; todavía más preferiblemente, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo, ciano, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; los sustituyentes todavía más preferibles incluyen heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; todavía más preferiblemente N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo, ciano, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo o N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂; especialmente hidroxilo o N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂. Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede estar saturada, parcialmente saturada o aromática, en particular si se contempla un resto monocíclico, anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular, si se contempla un resto bicíclico, sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S y de una manera muy preferible O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropiranilo, piridilo o pirimidinilo, en particular tetrahidropiranilo.

En una segunda realización preferida, R4 es alquilo de cadena lineal no sustituido o sustituido.

Alquilo de cadena lineal es un resto con preferiblemente de 1 a 7, más preferiblemente de 1 a 4 átomos de carbono, tal como metilo, etilo, n-propilo, n-butilo o n-pentilo, preferiblemente metilo, etilo o n-propilo y de una manera muy preferible, metilo. Alquilo preferiblemente está sustituido. Cuando el resto de alquilo está sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido, más preferiblemente mono o disustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de alquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo, isopropoxilo o etoxilo, especialmente isopropoxilo o etoxilo, halógeno, hidroxilo, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo o naftilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, alcanol C₁-C₇-amino, tal como -NHCOMe, amino-carbonilo, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, tal como N(Me)₂ o N(Et)₂, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂, carboxilo, alquilo C₁-C₇-carbonilo y ciano, en donde los sustituyentes adecuados de cicloalquilo, fenilo o heterociclilo incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo y amino. Los sustituyentes más preferibles de alquilo incluyen alcoxilo C₁-C₄, tal como isopropoxilo o etoxilo, heterociclilo no sustituido o sustituido, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo. Todavía de una manera muy preferible, los sustituyentes de alquilo incluyen heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino. Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos; más preferiblemente heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, fenilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, tal como metoxilo y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino. Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular si se contempla un resto monocíclico, los anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular si se contempla un resto bicíclico, los sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S, más preferiblemente

O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros que contienen preferiblemente un átomo de nitrógeno o uno de oxígeno, más preferiblemente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo; de una manera muy preferible morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo. Si el resto de heterociclilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido con los sustituyentes definidos en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo.

En una tercera realización preferida, R4 es cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos para el resto de cicloalquilo son los anillos monocíclicos, preferiblemente cicloalquilo C₃-C₈, más preferiblemente cicloalquilo de C₃, C₄, C₅, C₆ y C₇, todavía de una manera muy preferible cicloalquilo de C₃, C₅ y C₆. El resto de cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido, preferiblemente sustituido. Cuando el resto de cicloalquilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido.

Los sustituyentes adecuados para el resto de cicloalquilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo e isobutilo, amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, tal como metoxi-metilo, etoxi-metilo, e isopropoxi-metilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como OMe, OEt, preferiblemente OMe, halógeno, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, tal como CH₂-OH, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo, heterociclilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, alcanilo C₁-C₇-amino, carboxilo y ciano. Todavía más preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₈, tal como metilo e isobutilo, amino-carbonilo, alcoxi C₁-C₈-alquilo C₁-C₈, tal como metoxi-metilo, etoxi-metilo, e isopropoxi-metilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como OMe, OEt, preferiblemente OMe, hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, fenilo o heterociclilo, tal como piridilo o tetrahidro-piranilo. Muy preferiblemente, los sustituyentes incluyen hidroxilo, hidroxi-alquilo C₁-C₄, fenilo o heterociclilo, tal como piridilo o tetrahidro-piranilo.

Cuando el sustituyente es heterociclilo, los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular si se contempla un resto monocíclico, anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular si se contempla un resto bicíclico, sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S y de una manera muy preferible O o N. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6 miembros, que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo. El resto de arilo o heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el resto de arilo o heterociclilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido. En una realización, los sustituyentes adecuados para el resto de arilo y heterociclilo son halógeno, tal como flúor.

En una cuarta realización preferida, R4 es arilo no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos del resto de arilo incluyen arilo mono o bicíclico con de 6 a 22 átomos de carbono, especialmente fenilo, indanilo, indenilo o naftilo, más preferiblemente fenilo. En una realización, el resto de arilo es indanilo. Cuando el resto de arilo está sustituido, preferiblemente está mono, di o trisustituido, en particular disustituido. Los sustituyentes adecuados son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe o OEt, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, tal como F, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, tal como O-C₃H₆OCH₃, hidroxilo, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, carboxilo y ciano; más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe y OEt, halo-alquilo C₁-C₇ o halógeno, tal como F; todavía más preferiblemente, alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe, halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, tal como F, alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇, tal como O-H₃H₆OCH₃, hidroxilo, nitro, amino, amino-alquilo C₁-C₇, carboxilo y ciano; muy preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como Me, alcoxilo C₁-C₇, tal como OMe, halo-alquilo C₁-C₇ o halógeno, tal como F.

En una quinta realización preferida, R4 es heterociclilo no sustituido o sustituido.

Los ejemplos preferidos para el resto de heterociclilo son los anillos mono o bicíclicos. Se prefieren los sistemas de anillos de 3 a 14, más preferiblemente de 5 a 11 miembros. El resto de heterociclilo puede ser saturado, parcialmente saturado o aromático, en particular si se contempla un resto monocíclico, anillos aromáticos o saturados, más preferiblemente saturados o en particular, si se contempla un resto bicíclico, sistemas de anillos aromáticos o parcialmente saturados, en particular en donde uno de los anillos es aromático y el otro es saturado o parcialmente saturado. El resto de heterociclilo tiene preferiblemente 1, 2 ó 3, más preferiblemente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de O, N o S y de una manera muy preferible O o N. El resto de heterociclilo puede tener un resto de oxo. Los ejemplos preferidos incluyen los anillos de 5, 6 ó 7 miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente azepan-2-onilo, tetrahidro-piranilo, 1H-piridin-2-onilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo. Los ejemplos particularmente preferidos incluyen los anillos de 5 ó 6

miembros que preferiblemente contienen un átomo de nitrógeno o de oxígeno, especialmente 1H-piridin-2-onilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo. El resto de heterociclilo puede estar sustituido o no sustituido. Cuando el resto de heterociclilo está sustituido, preferiblemente está monosustituido o disustituido. Los sustituyentes adecuados para el resto de heterociclilo son, tal como se definen en el presente documento, preferiblemente alquilo C₁-C₇, tal como metilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo, halógeno, hidroxilo, alcanóilo C₁-C₇, tal como COMe, carboxilo, alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como SO₂Me, arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo y ciano. Más preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₇, tal como metilo, n-propilo, isopropilo o isobutilo, halógeno, hidroxilo, alcanóilo C₁-C₇, tal como COMe, carboxilo y ciano. Todavía más preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcanóilo C₁-C₇, alquil C₁-C₇-sulfonilo, tal como SO₂Me, arilo sustituido o no sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como fenilo y ciano. Muy preferiblemente, los sustituyentes incluyen alquilo C₁-C₇, hidroxilo o alcanóilo C₁-C₇.

En una sexta realización preferida, R4 es acilo.

Los ejemplos preferidos de acilo son tal como se definen en el presente documento, tales como (alquilo no sustituido o sustituido, aril-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterocicliil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquilo C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-carbonilo o -sulfonilo, preferiblemente -sulfonilo, más preferiblemente aril-alquil C₁-C₇-carbonilo o -sulfonilo no sustituido o sustituido, más preferiblemente -sulfonilo y especialmente metil-metan-sulfonilo.

Por consiguiente, R4 preferiblemente se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos, del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidro-piraniilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, especialmente trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo o ciano; especialmente N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino, amino-carbonilo, ciano, heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₄, tal como metoxilo o etoxilo o N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo, tal como CON(Me)₂;

- alquilo C₁-C₇ de cadena lineal, que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo; especialmente heterociclilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, piperidinilo, tetrahidro-furanilo, tetrahidro-piranilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, preferiblemente no sustituido, tal como cicloheptilo o ciclohexilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alquil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o ciclopropilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

- arilo no sustituido o sustituido, tal como fenilo e indanilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

- heterocíclico no sustituido o sustituido, tal como azepan-2-onilo, tetrahidro-piraniilo, 1H-piridin-2-onilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; o

- acilo, tal como (alquil no substituído ou substituído, aril-alquil C₁-C₇ no substituído ou substituído, heterociclil-alquil C₁-C₇ no

sustituido o sustituido o cicloalquil-alkil C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo, especialmente fenil-metan-sulfonilo.

Por consiguiente, R₄ se puede seleccionar del grupo que consiste en:

- 5 - alkilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

10 heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo o pirimidinilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcóxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcóxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

- 15 - alkilo C₁-C₇ de cadena lineal, que puede estar unido al átomo de carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

20 heterociclilo no sustituido o sustituido, especialmente morfolino, tiomorfolino, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahydro-furanilo, tetrahydro-piranilo, tetrahydro-tiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo, cada uno de los cuales no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento, preferiblemente no sustituido; arilo no sustituido o sustituido, especialmente fenilo no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como cicloheptilo, ciclohexilo o ciclopentilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcóxilo C₁-C₇, tal como trifluorometoxilo, hidroxi-alcóxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di(alkil C₁-C₇)-amino-carbonilo;

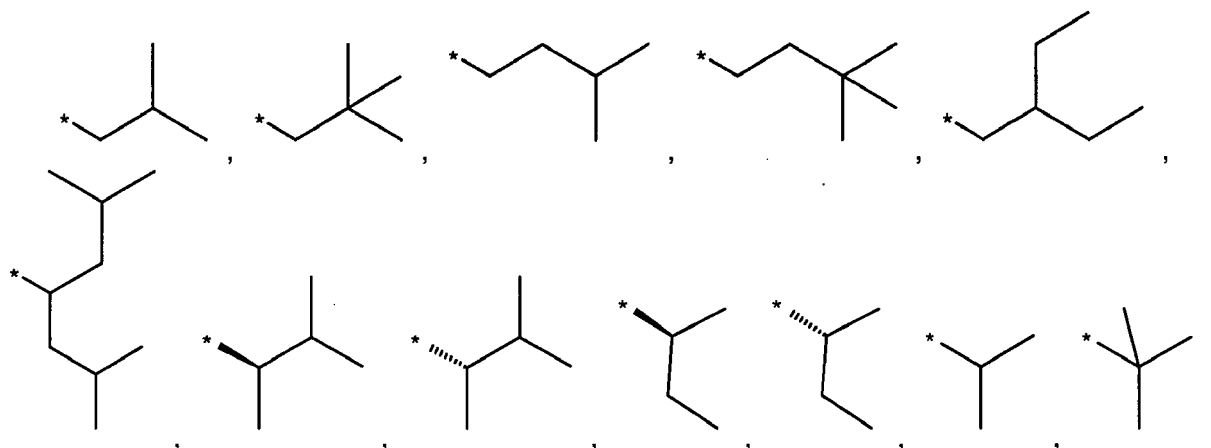
- 25 - cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, tal como ciclohexilo o ciclopropilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

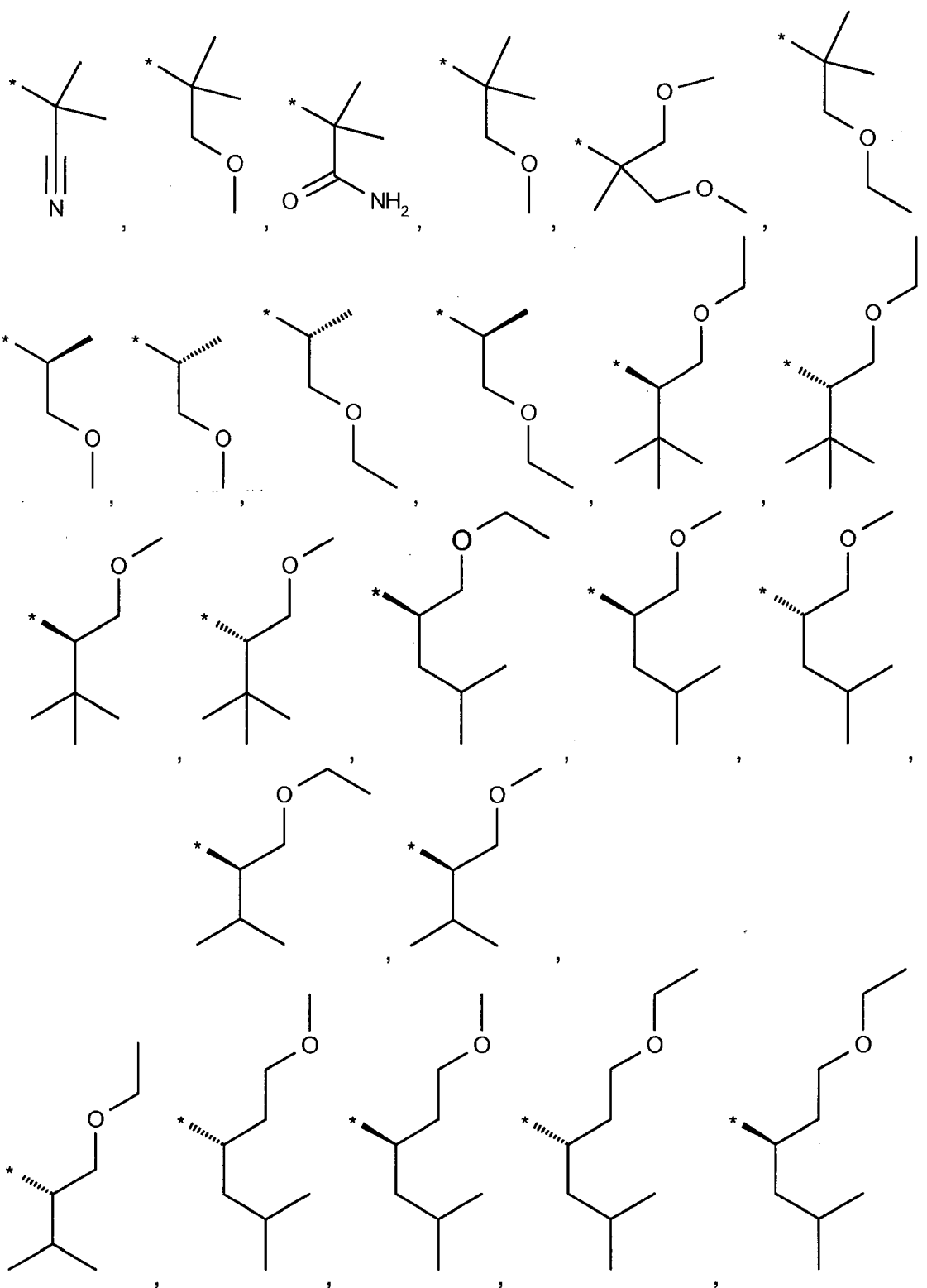
- 30 - arilo no sustituido o sustituido, tal como fenilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento;

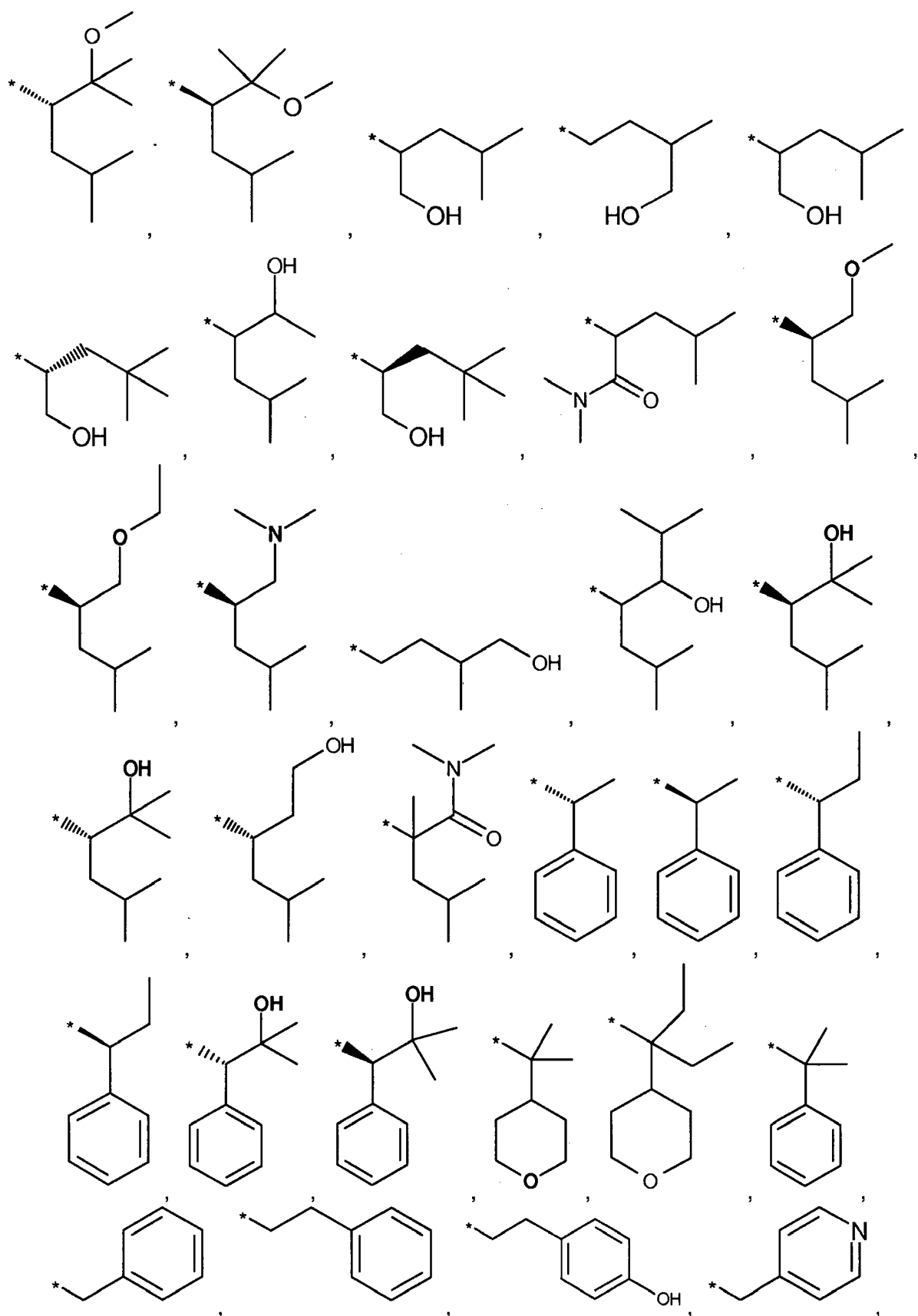
- 35 - heterociclilo no sustituido o sustituido, tal como piridilo, pirrolidinilo o piperidinilo, que no está sustituido o está sustituido tal como se describe en el presente documento; o

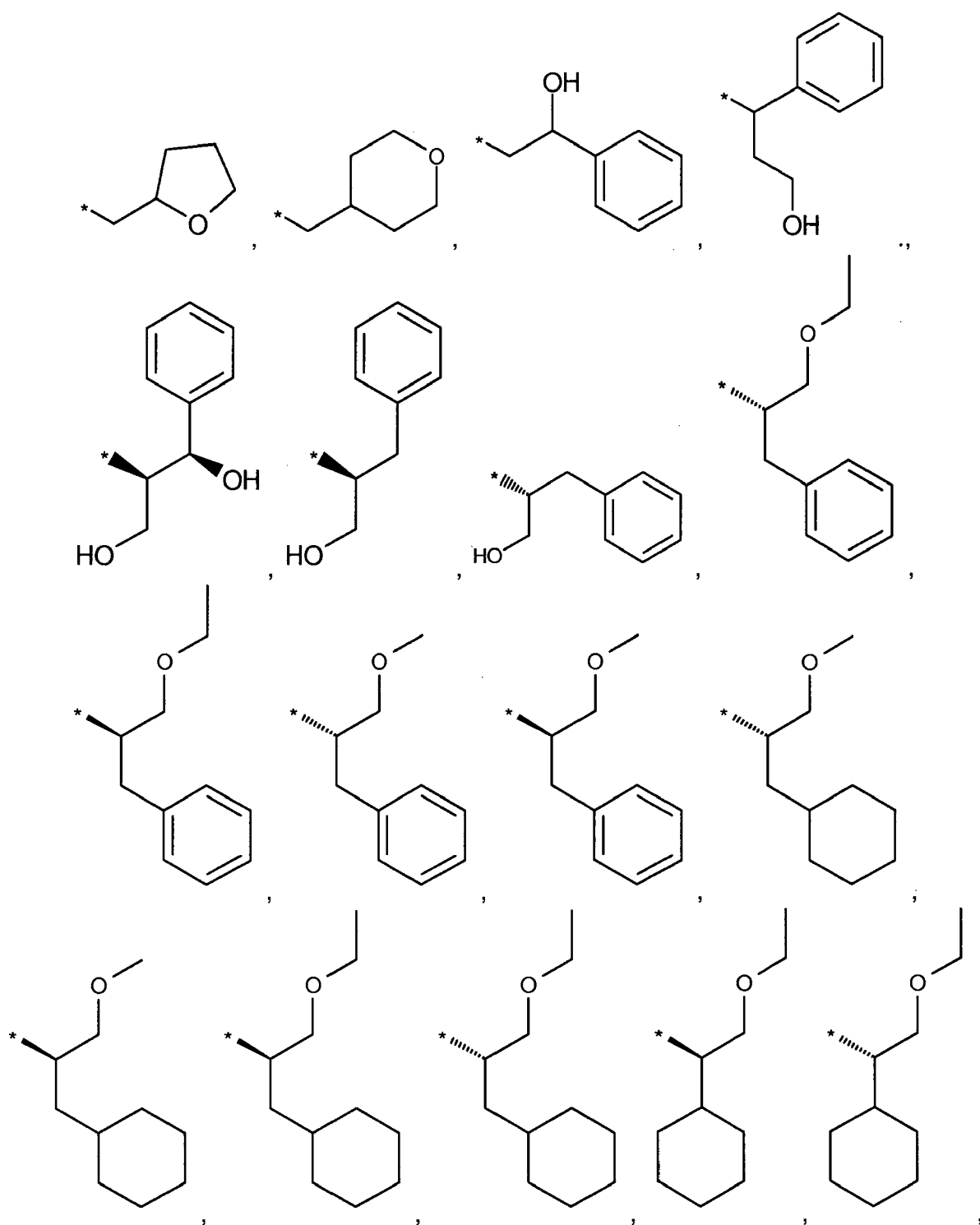
- acilo, tal como (alkil no sustituido o sustituido, aril-alkil C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alkil C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alkil C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo, especialmente fenil-metan-sulfonilo.

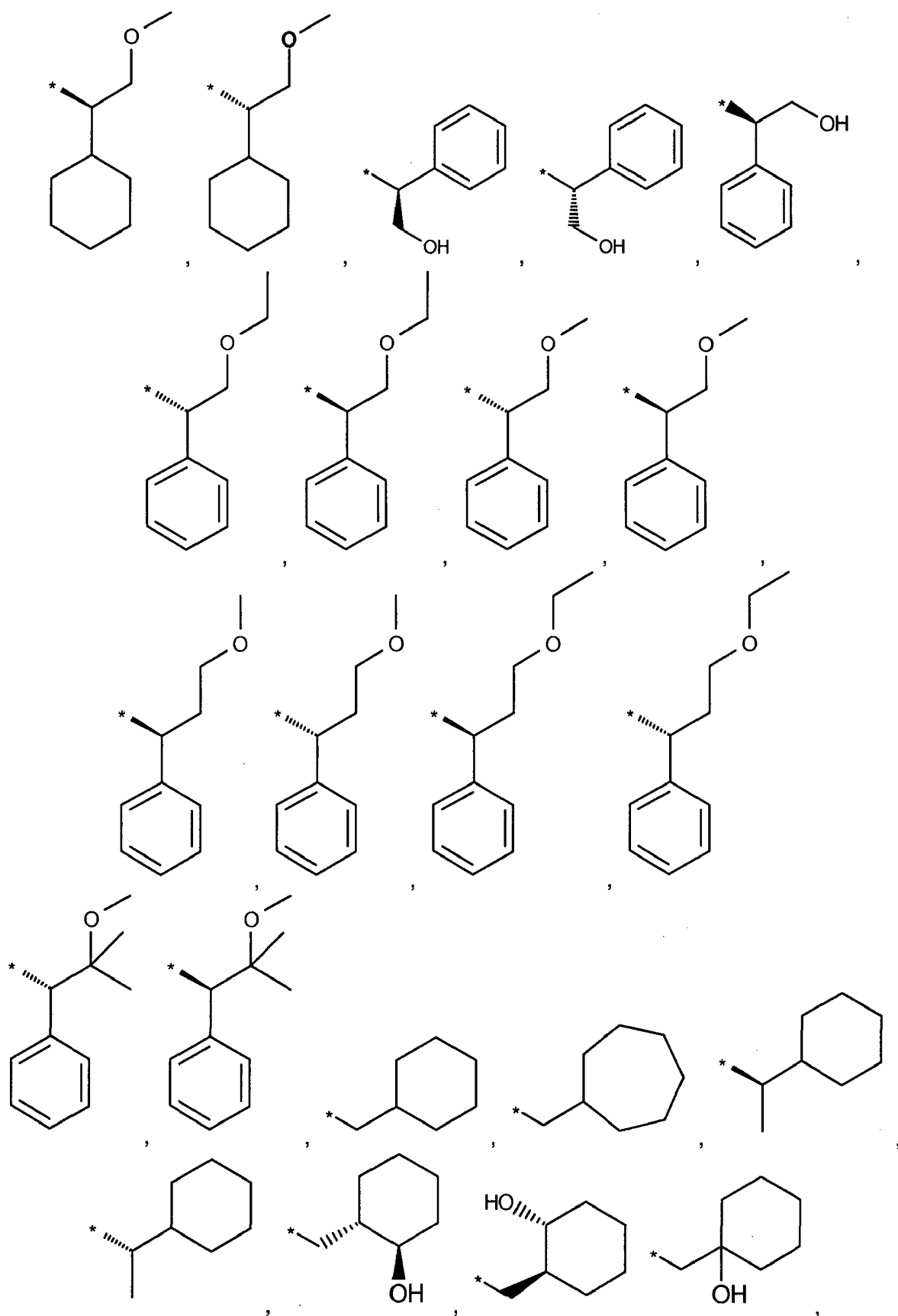
- 40 Las definiciones particularmente preferidas de R₄ incluyen:

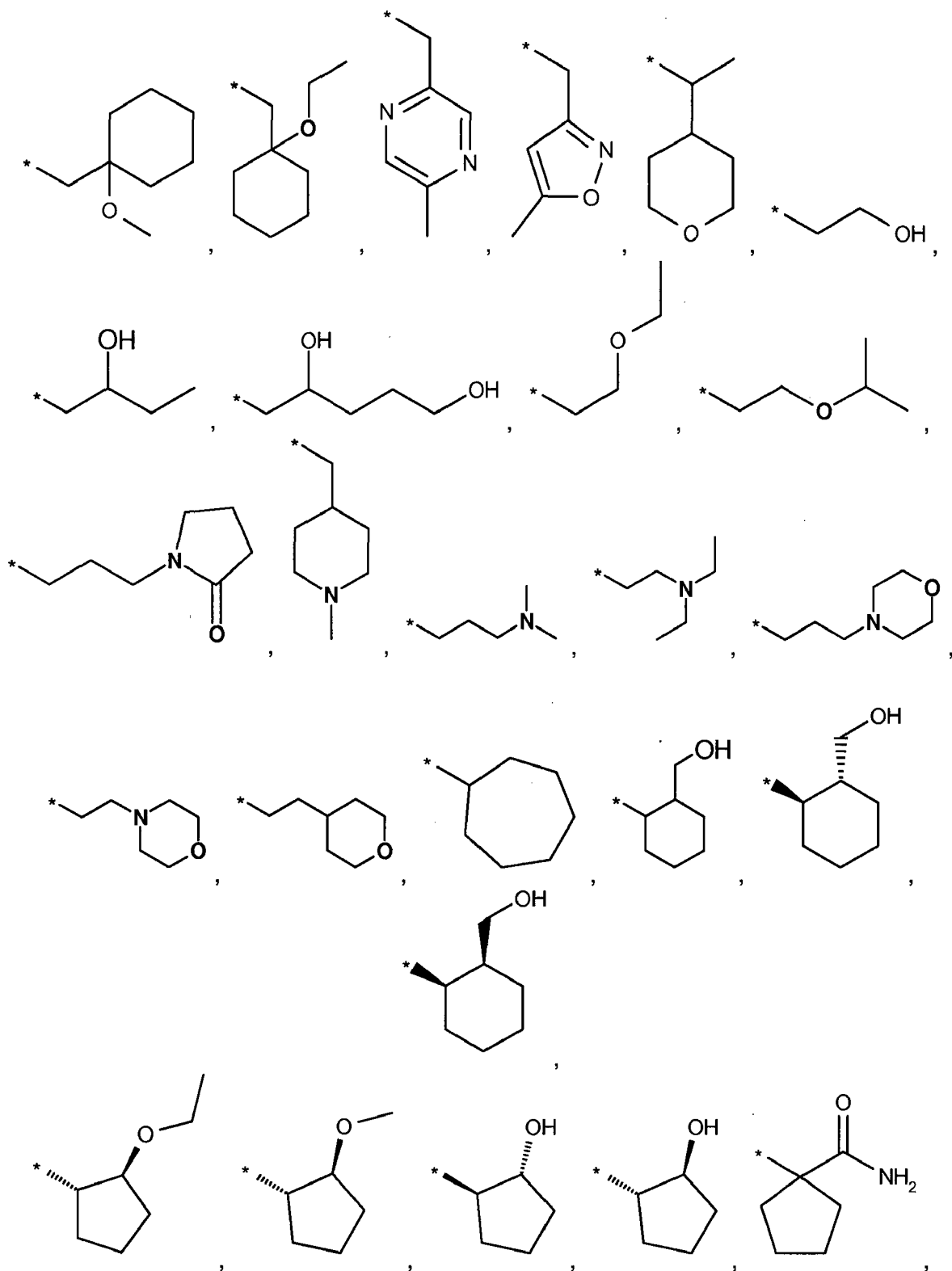


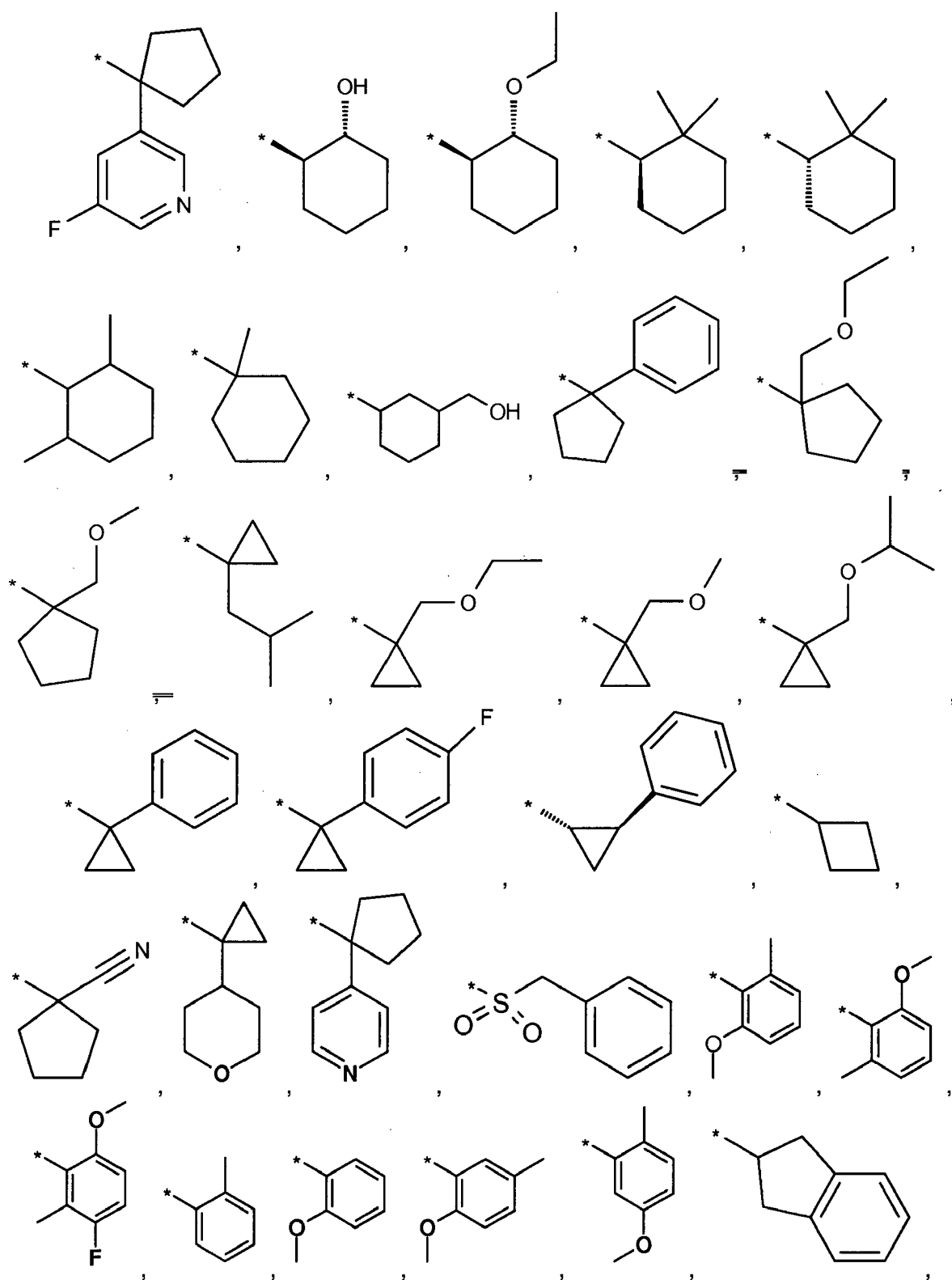


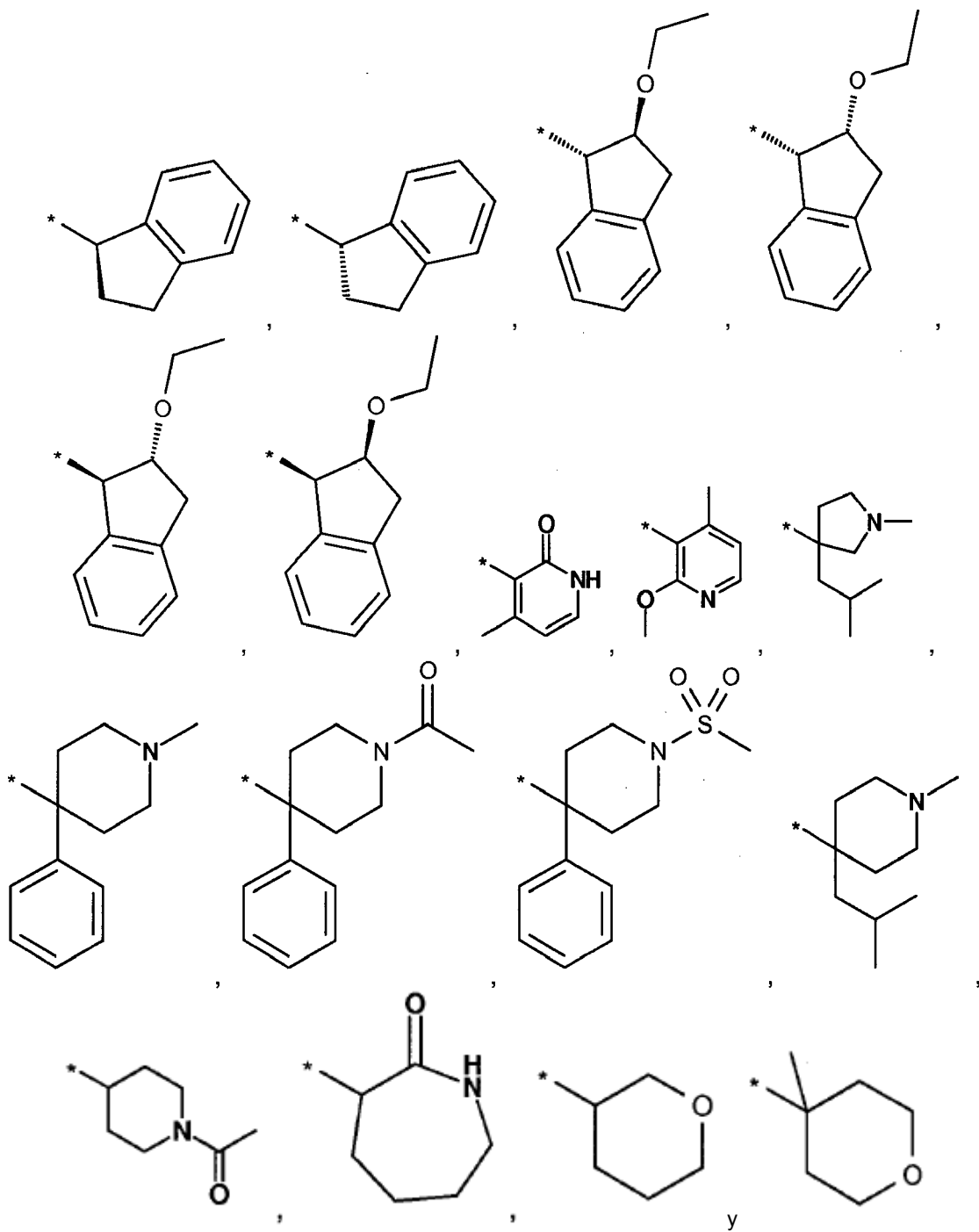






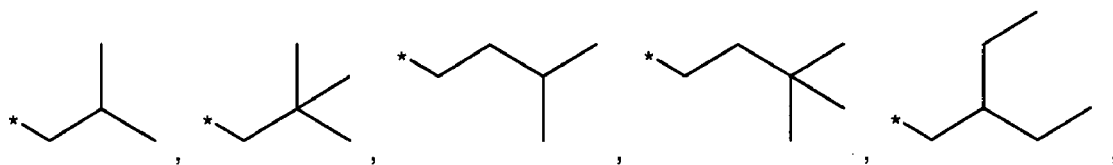


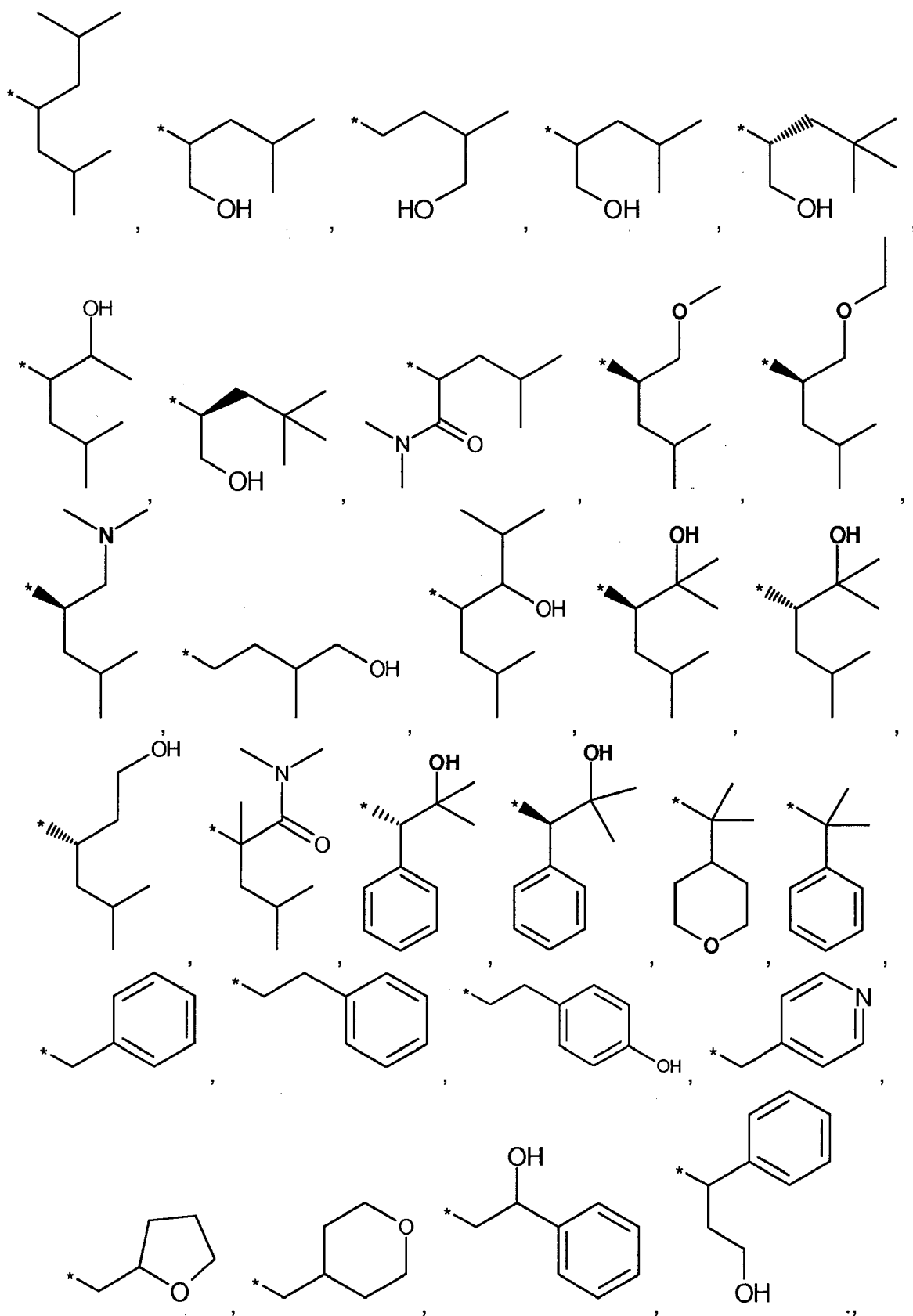


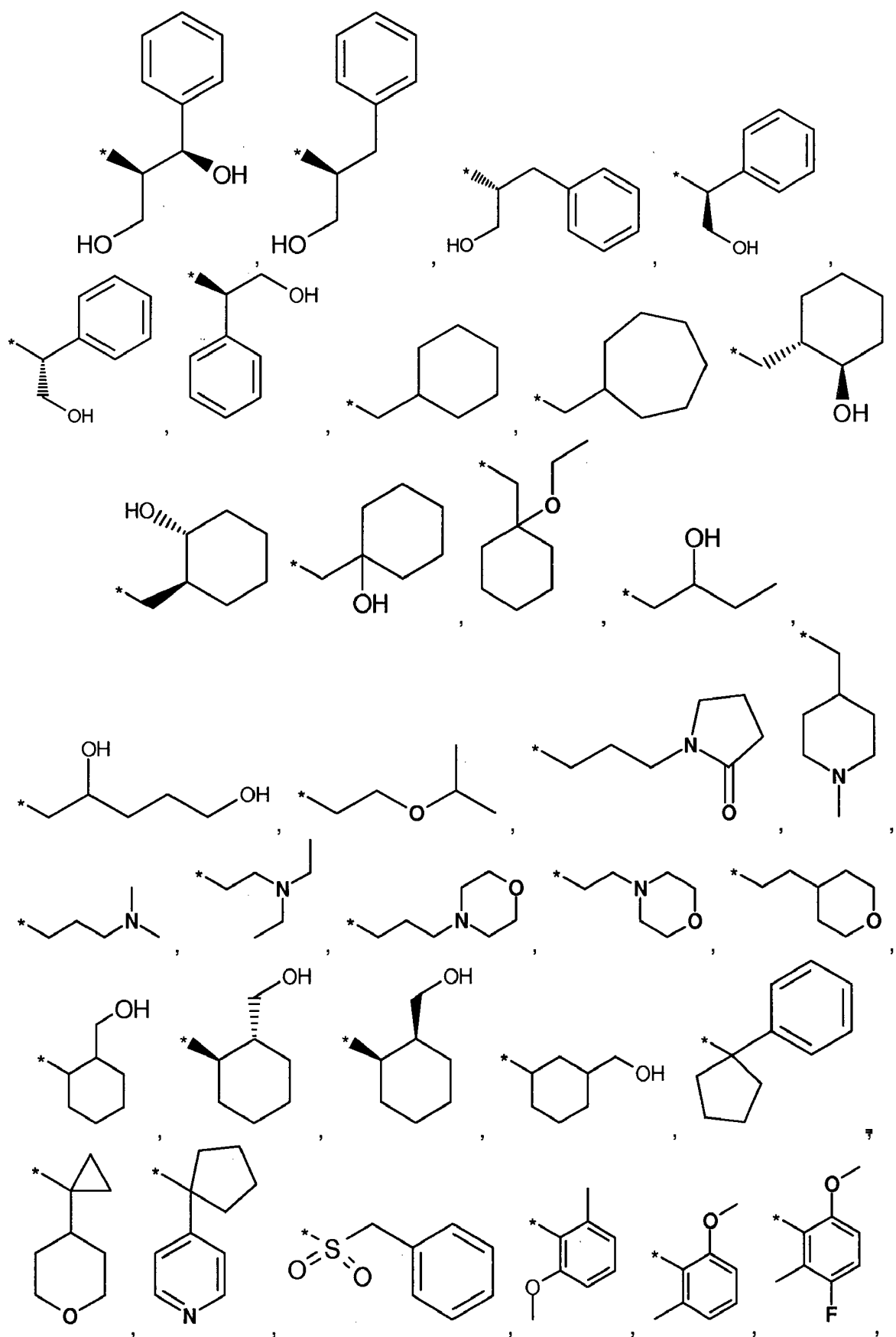


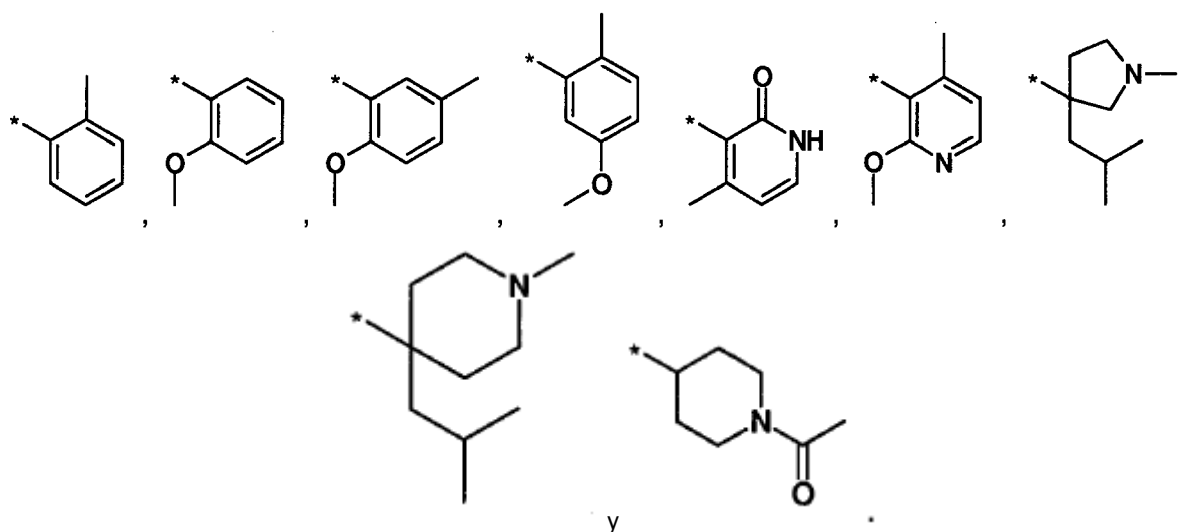
5

En particular, las definiciones más preferidas de R4 incluyen:

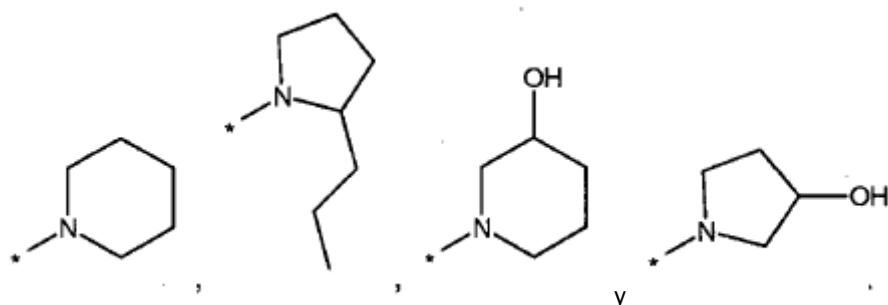








De manera alternativa, R3 y R4 pueden formar un anillo que contenga nitrógeno tal como se describe en el presente documento, preferiblemente R3 y R4 forman juntos un anillo de pirrolidina o de piperidina que no está sustituido o está sustituido, preferiblemente por hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano. Por consiguiente, los ejemplos particularmente preferidos de los anillos formados por R3 y R4 son:



Definiciones preferidas para R6

Como R6, se prefieren estos o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caigan bajo la definición de R6.

Preferiblemente, R6 es hidrógeno, OH, F, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄, lo más preferiblemente hidrógeno. En una realización, R6 es OH, F, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄, preferiblemente OH.

Definiciones preferidas para R7 y R8

Como R5 y R6, se prefieren éstos o preferiblemente cualquier otro resto mencionado en el presente documento que caigan bajo la definición de R5 y R6.

Preferiblemente, ambos R7 y R8 son hidrógeno.

En una realización, R7 y R8 son, independientemente uno del otro, halógeno, tal como F. En esta realización se prefiere que uno de R7 y R8 sea hidrógeno y el otro sea F.

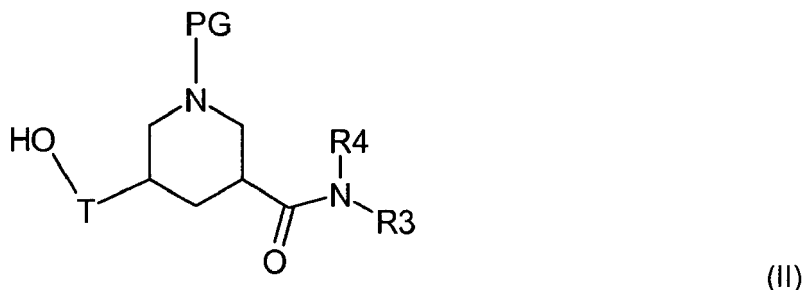
Las realizaciones particulares de la invención, especialmente de los compuestos de la fórmula I' o I y/o las sales de los mismos, se proporcionan en los ejemplos;- por lo tanto, en una realización muy preferida, la invención se refiere a un compuesto de la fórmula I' o I o una sal del mismo, seleccionado del compuesto dado en los ejemplos, así como el uso de los mismos de acuerdo con la invención.

Procedimiento de fabricación

Un compuesto de la fórmula I o una sal del mismo, se prepara de una manera análoga a los métodos que, para otros compuestos, son en principio conocidos en la técnica, de tal manera que para los compuestos novedosos de la

fórmula I, el procedimiento es novedoso al menos como un procedimiento análogo, especialmente tal como se describe en o en analogía a, los métodos descritos en el presente documento, en los ejemplos ilustrativos o modificaciones de los mismos, preferiblemente en general mediante:

- 5 a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II:

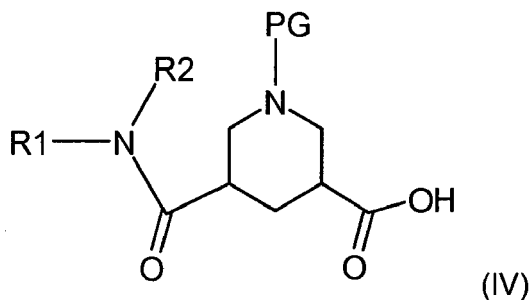


- 10 en donde T es metileno o preferiblemente carbonilo, PG es un grupo protector y R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula III:

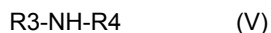


- 15 en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; o

- b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV:



en donde PG es un grupo protector y R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I tal como se describe anteriormente o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula V:

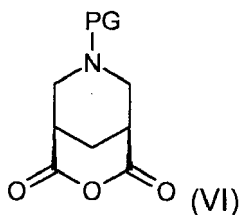


en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula IV; y si se desea, posteriormente a una cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o en una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en los isómeros individuales;

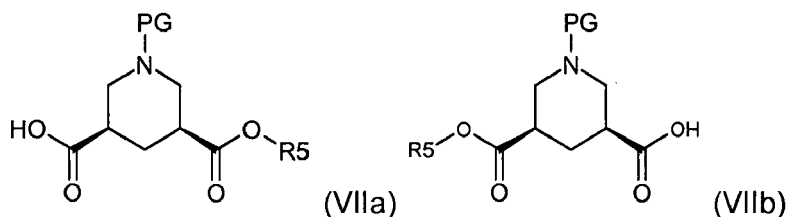
donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada, con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

Para la preparación de un andamiaje quiral, se pueden seguir los métodos proporcionados a continuación.

- 40 Un compuesto de la fórmula VI:



en donde PG es un grupo protector, se hace reaccionar con un alcohol R5OH, en donde R5 es un alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, en la presencia de un catalizador de amina quiral, para obtener un compuesto de la fórmula VIIa o VIIb:

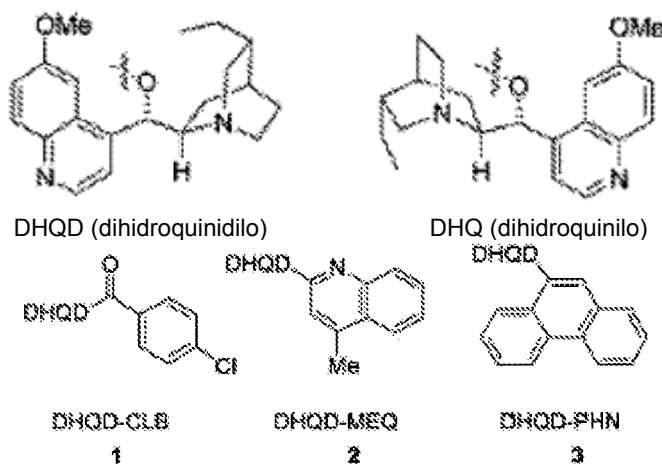


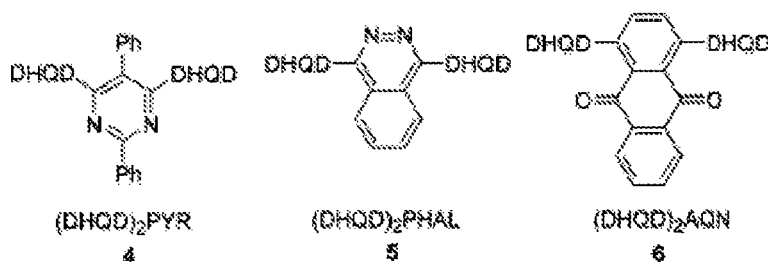
en donde PG y R5 son tal como se definen en el compuesto de la fórmula VI. Un compuesto de la fórmula VI se puede preparar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica o tal como se describe en el presente documento.

Fue sorprendente descubrir que, con esta reacción, utilizando un catalizador de amina quiral, se puede preparar un monoéster en una alta estereoselectividad. Ésta es una importante mejora a los procedimientos para la preparación de este monoéster conocidos hasta la fecha. Se hace referencia en particular a Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn, Y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1611-1614, donde el anhídrido se hidroliza enzimáticamente. Aunque se puede obtener el compuesto quiral deseado, la reacción procede más bien lentamente y con una pobre selectividad, es decir, un exceso enantiomérico en el intervalo del 20-30%. Estos resultados son muy inferiores a la presente conversión, donde se logra una alta estereoselectividad. Se puede ver fácilmente que es vital obtener una buena estereoselectividad, debido a que esta conversión es en una etapa bastante temprana de todo el procedimiento de fabricación para la preparación de los compuestos de la fórmula I, debido a que evita la producción de productos secundarios indeseados y reduce drásticamente la cantidad de material de partida, haciendo que la preparación global de los compuestos de la fórmula I sea más eficiente y económica.

Las realizaciones preferidas de este procedimiento de la presente invención se describen a continuación.

La regioselectividad depende de la naturaleza del catalizador de amina quiral. Los ejemplos preferidos del catalizador de amina quiral son las aminas terciarias quirales, más preferiblemente los alcaloides de cincona, tales como quinidina y quinina, más preferiblemente los alcaloides de cincona modificados. Los ejemplos de estos alcaloides de cincona modificados se dan más adelante. Para una descripción más detallada, se hace referencia a Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDiad, P.; Deng, L. Acc. Chem. Res. 2004, 37, 621-631 y las referencias citadas en el mismo.





Abreviaturas:

5	DHQD-CLB	4-clorobenzoato de hidroquinidina
	DHQ-CLB	4-clorobenzoato de hidroquinina
	DHQD-MEQ	4-metil-2-quinoli-éter de hidroquinidina
10	DHQ-MEQ	4-metil-2-quinoli-éter de hidroquinina
	DHQD-PHN	9-O-(9'-fenantril)éter de hidroquinidina
15	DHQ-PHN	9-O-(9'-fenantril)éter de hidroquinina
	$(\text{DHQD})_2\text{PYR}$	2,5-difenil-4,6-pirimidindiil-diéter de hidroquinidina
	$(\text{DHQ})_2\text{PYR}$	2,5-difenil-4,6-pirimidindiil-diéter de hidroquinina
20	$(\text{DHQD})_2\text{PHAL}$	1,4-ftalazindiil-diéter de hidroquinidina
	$(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$	1,4-ftalazindiil-diéter de hidroquinina
25	$(\text{DHQD})_2\text{AQN}$	antraquinona-1,4-diil-diéter de hidroquinidina
	$(\text{DHQ})_2\text{AQN}$	antraquinona-1,4-diil-diéter de hidroquinina

En los ejemplos mostrados anteriormente, solamente se muestra la modificación con respecto a DHQD; sin embargo, se puede ver fácilmente que se pueden emplear los derivados correspondientes de DHQ, tales como $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$. La naturaleza de la amina gobierna la posición de la formación del éster y por consiguiente, la estereoselectividad. Por ejemplo, cuando se utiliza quinidina, DHQD o un derivado de las mismas, se pueden preparar los compuestos de la fórmula VIIb. Inversamente, cuando se utiliza quinina, DHQ o un derivado de las mismas, se pueden preparar los compuestos de la fórmula VIIa. No se da una preferencia particular con respecto a cuál estereómero se prepara selectivamente, debido a que los compuestos preferidos de la presente invención se pueden preparar a partir de cualquier precursor VIIa y VIIb, mediante la elección de las siguientes secuencias de reacción apropiadas y de los reactivos de amina respectivos para las mismas. No obstante, preferiblemente, se obtiene un compuesto de la fórmula VIIb. Por consiguiente, el catalizador de amina de elección es quinidina, DHQD o un derivado de las mismas, en particular $(\text{DHQD})_2\text{AQN}$. Cuando se vaya a preparar un compuesto de la fórmula VIIa, el catalizador de amina de elección es por consiguiente la quinina, DHQ o un derivado de las mismas, en particular $(\text{DHQ})_2\text{AQN}$.

Para las condiciones de reacción, se hace nuevamente referencia a Tian, S.-K. y colaboradores. De una manera específica, el catalizador de amina quiral típicamente se emplea en una cantidad debajo de la equimolar, preferiblemente debajo del 50% molar, tal como del 5 al 40% molar, más preferiblemente del 10 al 35% molar y de una manera muy preferible del 30% molar.

El alcohol R5OH es un alcohol adecuado para la esterificación sobre un compuesto de la fórmula VI y la hidrólisis en la presencia de una amida como está presente en un compuesto de la fórmula VIII, tal como alquilo o alqueno no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, en donde el alquilo sustituido preferiblemente se selecciona de alquilo sustituido con halógeno o arilo, en particular flúor o fenilo. Los ejemplos de alquilo sustituido incluyen trifluorometilo, difluoro-metilo, difluoro-etilo, fluoro-metilo, fluoro-etilo o bencilo. Más preferiblemente, R5OH es metilo.

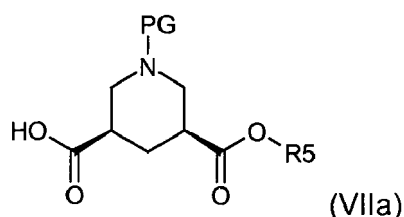
Los disolventes de reacción se pueden seleccionar tal como se describe más adelante; en particular, los preferidos son los disolventes etéreos, tales como dietil-éter o tetrahidrofurano (THF) o mezclas de los mismos, tales como dietil-éter:THF (4:1) o (3:1). La temperatura de reacción se puede seleccionar para llevar la reacción hasta terminar de una manera eficiente, mientras que al mismo tiempo se suprime la formación de productos secundarios.

indeseados tanto como sea posible. Las temperaturas de reacción típicas son de -100°C a 20°C, tales como de -80°C a 10°C, preferiblemente de -40°C a 0°C.

La conversión procede con una alta estereoselectividad, preferiblemente con un exceso enantiomérico mayor al 60%, más preferiblemente un exceso enantiomérico mayor al 70%, todavía más preferiblemente un exceso enantiomérico mayor al 80% y muy preferiblemente un exceso enantiomérico mayor al 90%, tal como un exceso enantiomérico mayor al 95%. Prácticamente se puede alcanzar un exceso enantiomérico de alrededor del 100%, tal como del 98%.

La separación del producto deseado se puede lograr mediante técnicas de recristalización adecuadas conocidas en la técnica. Por ejemplo, se hace referencia a los métodos de recristalización empleados en Park, J.-S.; Yeom, C.-E.; Choi, S.H.; Ahn y.S.; Ro, S.; Jeom, Y.H.; Shin, D.-K.; Kim, B.M. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 1611-1614 y la referencia citada en el mismo. Por consiguiente, se pueden emplear aminas quirales, tales como α -fenil-etil-amina, para la separación mediante resolución cinética.

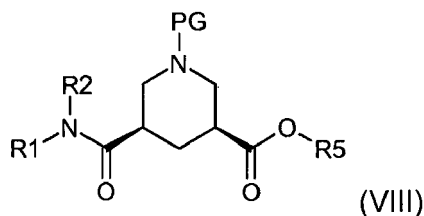
Como una etapa siguiente o individual, un compuesto de la fórmula (VIIa):



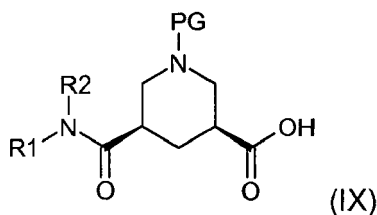
en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener la amida deseada de la fórmula VIII:



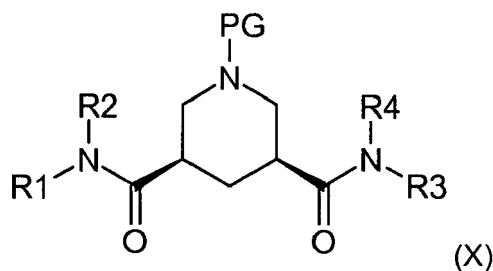
la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula IX:



cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula V:



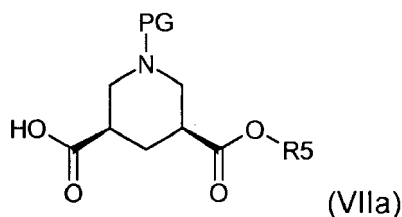
en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener un compuesto de la fórmula X:



y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

De manera alternativa, un compuesto de la fórmula (VIIa):

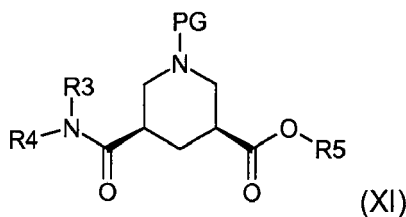


en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V:

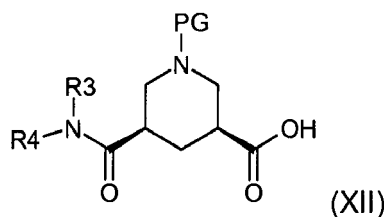


en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

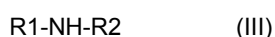
para obtener la amida deseada de la fórmula XI:



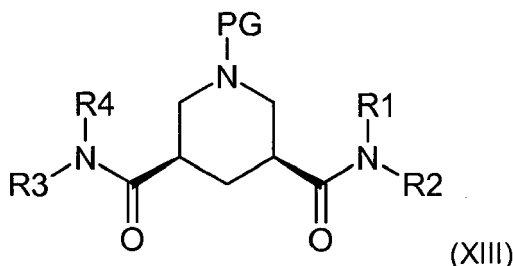
la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula XII:



cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



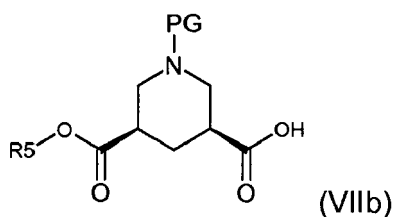
en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener un compuesto de la fórmula XIII:



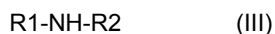
y, si se desea, posteriormente a una cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

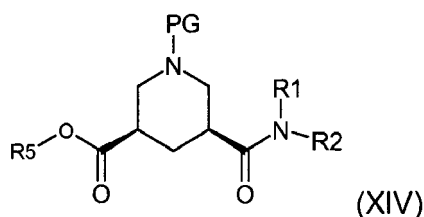
De manera alternativa, como una etapa siguiente o individual, un compuesto de la fórmula (VIIb):



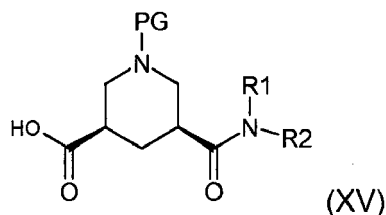
en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener la amida deseada de la fórmula XIV:



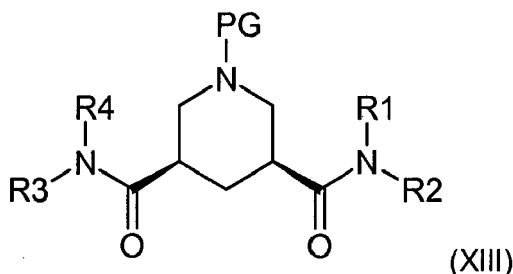
la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula XV:



cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula V:



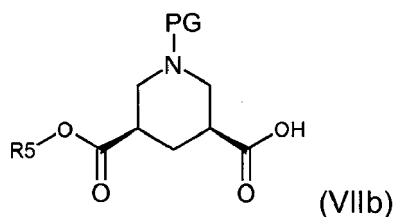
en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, para obtener un compuesto de la fórmula XIII:



y, si se desea, posteriormente a cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

De manera alternativa, un compuesto de la fórmula (VIIb):

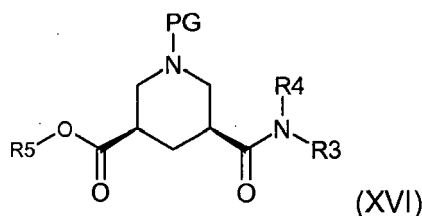


en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, preferiblemente alquilo C₁-C₄, o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, se hace reaccionar con un compuesto de la fórmula V:

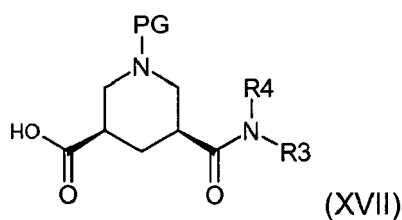


en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13,

para obtener la amida deseada de la fórmula XVI:



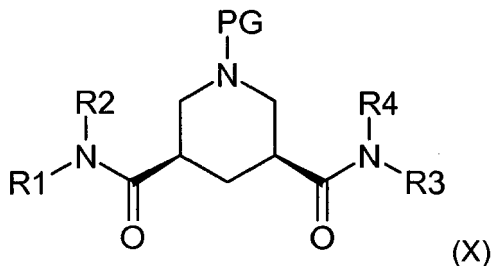
la cual se somete a hidrólisis del resto de éster, para obtener un compuesto de la fórmula XVII:



cuyo compuesto o (preferiblemente) un derivado activado del mismo, a su vez se puede hacer reaccionar con un compuesto de la fórmula III:



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13; para obtener un compuesto de la fórmula X:



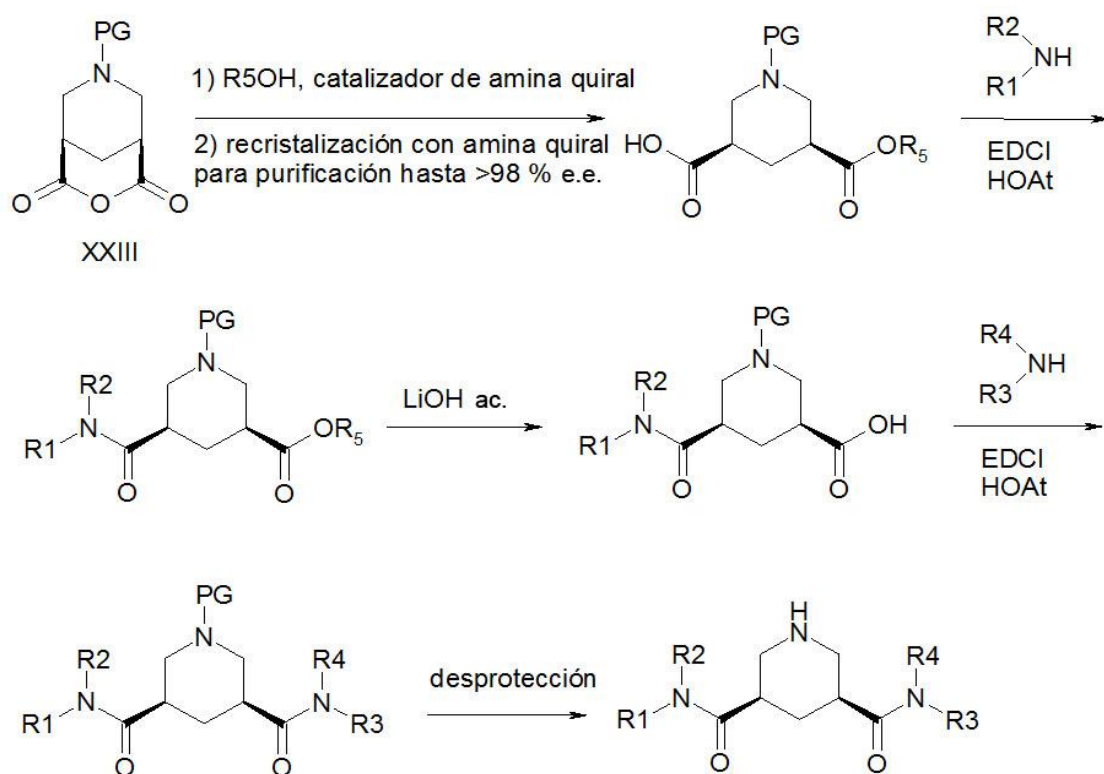
15 y, si se desea, posteriormente a cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo, se convierte en un compuesto diferente de la fórmula I, una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en el compuesto libre o en una sal diferente, un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I se convierte en una sal del mismo y/o una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I se separa en los isómeros individuales;

20 donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I o una sal del mismo.

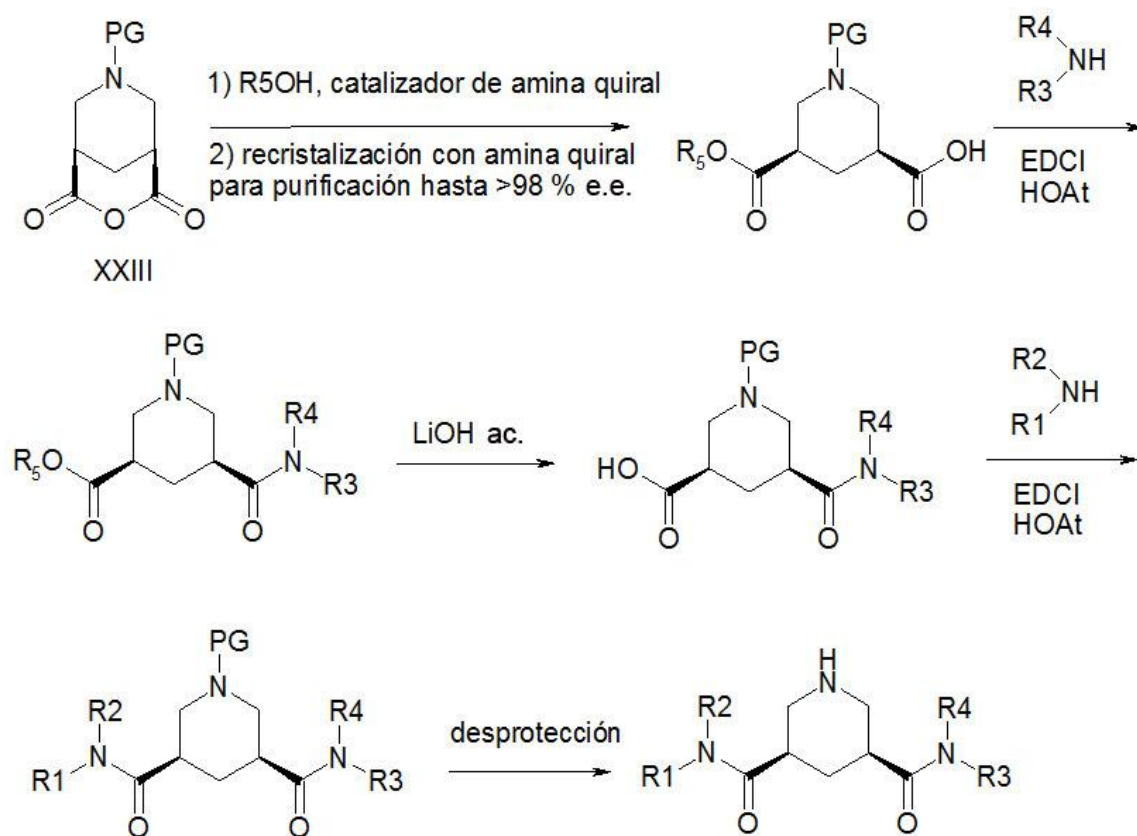
Preferiblemente, el método para la preparación de un andamiaje quiral cis produce un compuesto de la fórmula X.

25 Dos de los métodos preferidos se muestran más adelante, en los Esquemas 3a y 3b, como una secuencia. Se debe observar que la breve descripción sobre cada una de las flechas para cada conversión se ha agregado para propósitos de ilustración solamente y no se debe considerar como limitante con respecto a la secuencia o a cada etapa individual.

Esquema 3a



Esquema 3b



HOAt 1-hidroxi-7-azabenzotriazol

La hidrólisis de éster y la desprotección se pueden efectuar de acuerdo con los métodos bien conocidos en la técnica; véase también la referencia que se hace más adelante con respecto a los métodos de protección y desprotección.

Condiciones de reacción preferidas

Las condiciones de reacción preferidas para las reacciones mencionadas anteriormente, así como para las transformaciones y conversiones, son como sigue (o análogas a los métodos empleados en los ejemplos o tal como se describe en los mismos):

La reacción de a) y b) o para la preparación de los compuestos de las fórmulas VIII, X, XI y XIII, preferiblemente se produce bajo las condiciones de condensación o sustitución habituales.

En el caso de un compuesto de la fórmula II, en donde T es carbonilo (es decir, el compuesto de la fórmula IV es un ácido carbónico) en el caso de un compuesto de la fórmula IV o en la preparación de los compuestos de las fórmulas VIII, X, XI y XIII, la reacción preferiblemente se produce con un derivado activado del compuesto de las fórmulas II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII. Como un derivado activado de un ácido de las fórmulas II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII, se prefieren los ésteres reactivos (tales como el hidroxi-benzotriazol (HOBT), penta-fluoro-fenilo, 4-nitro-fenilo o éster de N-hidroxi-succinimida), haluros de ácido (tales como el cloruro o bromuro de ácido) o anhídridos reactivos (tales como anhídridos mixtos con ácidos alcanóicos inferiores o anhídridos simétricos). Los derivados de ácido carbónico reactivos también se pueden formar y preferiblemente se forman *in situ*. La reacción se lleva a cabo mediante la disolución de los compuestos de las fórmulas II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII y III o V, en un disolvente adecuado, por ejemplo un hidrocarburo halogenado, tal como cloruro de metileno, N,N-dimetil-formamida, N,N-dimetil-acetamida, N-metil-2-pirrolidona, cloruro de metileno, acetonitrilo o una mezcla de dos o más de estos disolventes y mediante la adición de una base adecuada, por ejemplo trietil-amina, diisopropil-etil-amina (DIPEA) o N-metil-morfolina y, si se forma el derivado reactivo del ácido de la fórmula IV *in situ*, un agente de acoplamiento adecuado que forme un derivado reactivo preferido del ácido carbónico de la fórmula II, IV, VIIa, VIIb, IX o XII *in situ*, por ejemplo dicitclohexil-carbodiimida/1-hidroxi-benzotriazol (DCC/HOBT); cloruro bis-(2-oxo-3-oxazolidinil)-fosfínico (BOPCl); tetrafluoro-borato de O-(1,2-dihidro-2-oxo-1-piridil)-N,N,N',N'-tetra-metil-uronio (TPTU); tetrafluoro-borato de O-benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio (TBTU); hexafluoro-fosfato de (benzo-triazol-1-iloxi)-tripirrolidino-fosfonio (PyBOP), clorhidrato de 1-(3-dimetil-amino-propil)-3-etil-carbodiimida/hidroxi-benzotriazol o /1-hidroxi-7-azabenzotriazol (EDC/HOBT o EDC/HOAt), HOAt solo, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metil-morfolinio (DMT-MM), hexafluoro-fosfato de O-(1H-6-cloro-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio (HCTU), anhídrido propil-fosfónico o con 1-cloro-2-metil-propenil)-dimetil-amina (= 1-cloro-N,N,2-trimetil-1-propenil-amina). Para la revisión de algunos otros posibles agentes de acoplamiento, ver, por ejemplo, Klausner; Bodansky, Synthesis 1972, 453-463. La reacción puede producirse a una temperatura de entre aproximadamente -20°C y 50°C, especialmente entre 0°C y 30°C, por ejemplo de 0°C hasta la temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo bajo un gas inerte, por ejemplo nitrógeno o argón.

En el caso de un compuesto de la fórmula II, en donde T es metileno, en un derivado activado, el grupo OH preferiblemente es reemplazado por un grupo saliente, tal como halógeno, por ejemplo cloro, bromo o yodo o sulfoniloxilo orgánico, tal como tosiloilo o metan-sulfoniloxilo. La reacción con un compuesto de la fórmula III entonces se produce preferiblemente bajo condiciones convencionales para sustitución nucleofílica.

La retirada de los grupos protectores PG y/u otros grupos protectores, puede producirse entonces en cualquier caso tal como se describe en el procedimiento a) o en las condiciones generales del procedimiento.

Reacciones y conversiones opcionales

Los compuestos de la fórmula I o las formas protegidas de los mismos, obtenidos directamente de acuerdo con cualquiera de los procedimientos anteriores o después de introducir grupos protectores de nuevo, los cuales se incluyen también posteriormente como materiales de partida para las conversiones, incluso si no se menciona específicamente, se pueden convertir en compuestos diferentes de la fórmula I de acuerdo con los procedimientos conocidos y donde se requiera, después de la retirada de los grupos protectores.

Cuando R1 es hidrógeno en un compuesto de la fórmula I, éste se puede convertir en el compuesto correspondiente en donde R1 tenga un significado diferente de hidrógeno dado para los compuestos de la fórmula I, mediante su reacción con un compuesto de la fórmula XVIII:

R1*-Q (XVIII)

en donde R1* se define como R1 en un compuesto de la fórmula I diferente de hidrógeno y Q es un grupo saliente (por ejemplo, preferiblemente seleccionado de halógeno, por ejemplo cloro, de aril-sulfoniloxilo no sustituido o sustituido, tal como toluil-sulfoniloxilo, de alquil-sulfoniloxilo no sustituido o sustituido, tal como metil-sulfoniloxilo o

trifluorometil-sulfonyloxi, permitiendo que la reacción se produzca, por ejemplo, en la presencia de una base, tal como una sal de metal alcalino de un ácido más débil, por ejemplo un carbonato de metal alcalino y/o un hidrogenocarbonato de metal alcalino, tal como carbonato de sodio o potasio y/o hidrogenocarbonato de sodio o potasio (NaHCO_3 o KHCO_3), en un disolvente apropiado, por ejemplo dimetil-acetamida, dioxano y/o H_2O , a temperaturas preferidas de entre -20°C y 50°C , por ejemplo de -5°C a 30°C ; o en donde Q es $-\text{CHO}$ (de tal manera que el compuesto de la fórmula IV sea un aldehído) y entonces R1^* es el resto complementario para un resto R1 que incluye un grupo metileno (que da como resultado un grupo R1 de la fórmula $\text{R1}^*-\text{CH}_2-$), por ejemplo bajo condiciones de aminación reductiva de la siguiente manera: La reacción preferiblemente se produce bajo las condiciones habituales para la aminación reductiva, por ejemplo en la presencia de un agente de hidrogenación apropiado, tal como hidrógeno, en la presencia de un catalizador o de un hidruro complejo, por ejemplo triacetoxi-borohidruro de sodio o ciano-borohidruro de sodio, en un disolvente apropiado, tal como un hidrocarburo halogenado, por ejemplo cloruro de metileno o 1,2-dicloro-etano y opcionalmente un ácido carbónico, por ejemplo ácido acético, a temperaturas preferidas de entre -10°C y 50°C , por ejemplo desde 0°C hasta la temperatura ambiente.

En un compuesto de la fórmula I, en donde R3 es hidrógeno, se puede introducir R3 como alquilo no sustituido o sustituido mediante la reacción de un compuesto de la fórmula I en donde R3 es hidrógeno y R1, R2, R4 y T son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I, con un compuesto de la fórmula XIX:

R3-Q (XIX)

en donde R3 es alquilo no sustituido o sustituido y Q es tal como se define para un compuesto de la fórmula XVIII. Las condiciones de reacción preferiblemente son tal como se describen para la reacción de un compuesto de la fórmula XVIII en el párrafo anterior. La reacción preferiblemente se produce en la presencia de un grupo protector en el nitrógeno del anillo de piperidina central, es decir, con un compuesto de la fórmula I en forma protegida, en donde R3 es hidrógeno, que se retira posteriormente.

En algunos casos, las conversiones preferiblemente se producen con los compuestos de la fórmula I' o I en forma protegida; la retirada subsecuente del grupo protector se puede lograr tal como se describe más adelante bajo las "Condiciones generales del procedimiento", produciendo un compuesto correspondiente de la fórmula I' o I. La retirada de este grupo protector puede producirse bajo las condiciones habituales, por ejemplo tal como se describe en los libros de texto convencionales justamente referenciados. Por ejemplo, un grupo protector de 9H-fluoren-9-il-metoxi-carbonilo se puede retirar mediante su reacción con una base de nitrógeno secundaria apropiada, tal como piperidina, en un disolvente apropiado, tal como una N,N-di(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_7$)-alcanoilo $\text{C}_1\text{-C}_7$ -amida, por ejemplo dimetil-acetamida, a las temperaturas habituales, por ejemplo de 0°C a 50°C , por ejemplo a temperatura ambiente; el alcoxi $\text{C}_1\text{-C}_7$ -carbonilo, tal como terc-butoxi-carbonilo, se puede retirar mediante su reacción con un ácido, tal como ácido clorhídrico, en un disolvente apropiado, tal como dioxano o cloruro de metileno, a las temperaturas habituales, por ejemplo en el intervalo de 0°C a 50°C , por ejemplo a temperatura ambiente o utilizando $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ o similar, en un disolvente apropiado, tal como cloruro de metileno, en la presencia de 2,6-lutidina, en donde las temperaturas pueden estar en el mismo intervalo que justamente se describió.

Las sales de los compuestos de la fórmula I' o I que tienen al menos un grupo formador de sal, se pueden preparar de una manera conocida por sí misma. Por ejemplo, se pueden formar sales de los compuestos de la fórmula I' o I que tengan grupos ácido, por ejemplo, mediante el tratamiento de los compuestos con compuestos de metales, tales como sales de metales alcalinos de los ácidos carboxílicos orgánicos adecuados, por ejemplo la sal sódica del ácido 2-etil-hexanoico, con compuestos orgánicos de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, tales como los hidróxidos, carbonatos o carbonatos ácidos correspondientes, tales como hidróxido, carbonato o hidrogenocarbonato de sodio o de potasio, con los compuestos de calcio correspondientes o con amoníaco o con una amina orgánica adecuada, utilizándose preferiblemente cantidades estequiométricas o solamente un pequeño exceso del agente formador de sal. Las sales de adición de ácido de los compuestos de la fórmula I' o I se obtienen de la manera habitual, por ejemplo mediante el tratamiento de los compuestos con un ácido o con un reactivo de intercambio de aniones adecuado. Las sales internas de los compuestos de la fórmula I' o I que contienen grupos formadores de sales ácidas y básicas, por ejemplo un grupo carboxilo libre y un grupo amino libre, se pueden formar, por ejemplo, mediante la neutralización de las sales, tales como las sales de adición de ácido, hasta el punto isoeléctrico, por ejemplo con bases débiles o mediante su tratamiento con intercambiadores de iones.

Una sal de un compuesto de la fórmula I' o I se puede convertir de la manera habitual en el compuesto libre; las sales de metal y de amonio se pueden convertir, por ejemplo, mediante su tratamiento con ácidos adecuados; y las sales de adición de ácido, por ejemplo, mediante su tratamiento con un agente básico adecuado. En ambos casos, se pueden utilizar intercambiadores de iones adecuados.

Las mezclas estereoisoméricas, por ejemplo las mezclas de diaestereómeros, se pueden separar en sus isómeros correspondientes de una manera conocida por sí misma, mediante métodos de separación apropiados. Por ejemplo, las mezclas diaestereoméricas se pueden separar en sus diaestereómeros individuales mediante cristalización fraccionaria, cromatografía, distribución con disolvente y procedimientos similares. Esta separación puede producirse ya sea al nivel de uno de los compuestos de partida o bien en un compuesto de la fórmula I' o I mismo.

Los enantiómeros se pueden separar a través de la formación de sales diaestereoméricas, por ejemplo mediante la formación de sales con un ácido quiral puro en enantiómeros o mediante cromatografía, por ejemplo mediante HPLC, utilizando sustratos cromatográficos con ligandos quirales.

- 5 Los productos intermedios y los productos finales se pueden procesar y/o purificar de acuerdo con los métodos convencionales, por ejemplo empleando métodos cromatográficos, métodos de distribución, (re-)cristalización y similares.

10 Materiales de partida

- 10 En la siguiente descripción de los materiales de partida (incluyendo este término también los productos intermedios) y su síntesis, R1, R1*, R2, T, R3, R4, R5, PG y Q tienen los significados dados anteriormente o en los ejemplos para los materiales de partida o productos intermedios respectivos, si no se indica de otra manera directamente o por el contexto. Los grupos protectores, si no se mencionan de una manera específica, se pueden introducir y retirar en las etapas apropiadas, con el objeto de prevenir grupos funcionales, cuya reacción no se desee en la etapa o las etapas de reacción correspondientes, empleando grupos protectores; los métodos para su introducción y retirada se describen anteriormente o más adelante, por ejemplo en las referencias mencionadas bajo "Condiciones generales del procedimiento". El experto en la técnica podrá decidir fácilmente si y cuáles grupos protectores son útiles o se requieren.

- 20 Cuando para cualquiera de los materiales de partida están presentes los isómeros (por ejemplo, diaestereómeros, enantiómeros), éstos se pueden separar de acuerdo con los procedimientos convencionales en las etapas apropiadas.

- 25 Otros materiales de partida, por ejemplo los compuestos de las fórmulas III, V, VI, VIIa, VIIb, XVIII o su síntesis o métodos análogos para su síntesis, son conocidos en la técnica, están comercialmente disponibles y/o se pueden encontrar o derivar de una manera análoga a partir de los ejemplos.

30 Condiciones generales del procedimiento

- 30 Lo siguiente se aplica en general (donde sea posible) a todos los procedimientos mencionados anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, mientras que se prefieren las condiciones de reacción específicamente mencionadas anteriormente o más adelante.

- 35 En cualquiera de las reacciones mencionadas anteriormente en el presente documento y más adelante en el presente documento, se pueden utilizar grupos protectores donde sea apropiado o se desee, incluso cuando esto no se mencione de una manera específica, para proteger a los grupos funcionales que no se pretenda que tomen parte en una reacción dada y se pueden introducir y/o retirar en las etapas apropiadas o deseadas. Por consiguiente, se incluyen las reacciones que comprendan el uso de grupos protectores como sea posible, siempre que se describan reacciones sin mencionar específicamente la protección y/o desprotección en esta memoria descriptiva.

- 40 Dentro del alcance de esta descripción, solamente un grupo que se pueda retirar fácilmente que no sea un constituyente del producto final deseado particular de la fórmula I' o I se designa como un "grupo protector" o PG, a menos que el contexto lo indique de otra manera. La protección de los grupos funcionales mediante tales grupos protectores, los mismos grupos protectores y las reacciones apropiadas para su introducción y retirada, se describen, por ejemplo, en los trabajos de referencia convencionales, tales como J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, Londres y Nueva York 1973, en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Tercera Edición, Wiley, Nueva York 1999, en "The Peptides"; Volumen 3 (Editores: E. Gross y J. Meienhofer), Academic Press, Londres y Nueva York 1981, en "Methoden der organischen Chemie" (*Métodos de Química Orgánica*), Houben Weyl, 4ª Edición, Volumen 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974, en H.-D. Jakubke y H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (*Aminoácidos, Péptidos, Proteínas*), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach y Basilea 1982 y en Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (*Química de Carbohidratos: Monosacáridos y Derivados*), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974. Una característica de los grupos protectores es que se pueden retirar fácilmente (es decir, sin la presentación de reacciones secundarias indeseadas), por ejemplo mediante solvolisis, reducción, fotólisis o alternativamente bajo condiciones fisiológicas (por ejemplo, mediante disociación enzimática).

- Los ejemplos del grupo protector o PG, en particular para nitrógeno, tal como el nitrógeno de la piperidina del compuesto de la fórmula I' o I, son los grupos alcoxi-carbonilo, sulfonilo y acilo. Los grupos protectores preferidos comprenden, por ejemplo: (i) alquilo C₁-C₂ que está mono, di o trisustituido con fenilo, tal como bencilo, (o) benzhidrido o tritilo, en donde el anillo de fenilo no está sustituido o está sustituido con uno o más, por ejemplo dos o tres residuos, por ejemplo aquellos seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, alcanilo C₂-C₈-oxilo, halógeno, nitro, ciano y CF₃; fenil-alcoxi C₁-C₂-carbonilo; y alilo o cinamilo. Se prefiere especialmente alcoxilo inferior (por ejemplo, C₁-C₇)-carbonilo, tal como terc-butoxi-carbonilo o benciloxi-carbonilo; benciloxi-carbonilo (Cbz), 9-fluorenil-metiloxi-carbonilo (Fmoc), benciloxi-metilo (BOM), pivaloiloxi-metilo (POM), tricloro-etoxi-carbonilo (Troc), 1-adamantiloxi-carbonilo (Adoc), pero también pueden ser bencilo, cumilo,

benzhidrilo, tritilo, alilo, aliloxi-carbonilo (aloc). El grupo protector también puede ser sililo, como trialquil-sililo, especialmente trimetil-sililo, terc-butil-dimetil-sililo, trietil-sililo, triisopropil-sililo, trimetil-silil-etoxi-metilo (SEM) y también puede ser sulfonilo sustituido o sulfenilo sustituido. Se prefiere más el alcoxilo inferior (por ejemplo, C₁-C₇)-carbonilo, tal como terc-butoxi-carbonilo. El grupo protector también puede ser un grupo sulfonilo, preferiblemente un grupo aril-sulfonilo, tal como un grupo fenil-sulfonilo sustituido o no sustituido. En este caso, el fenilo, si está sustituido, puede estar mono, di o trisustituido, preferiblemente mono o disustituido con un sustituyente adecuado, tal como alquilo C₁-C₇, -O-alquilo C₁-C₇, -O-halo-alquilo C₁-C₇, halógeno, hidroxilo, nitro, ciano; más preferiblemente nitro o metilo. Los ejemplos particularmente preferidos del grupo protector de sulfonilo son 2,4-dinitro-fenil-sulfonilo, 4-nitro-fenil-sulfonilo, 2-nitro-fenil-sulfonilo y 4-metil-fenil-sulfonilo.

Todas las etapas de procedimiento anteriormente mencionados se pueden llevar a cabo bajo las condiciones de reacción que son conocidas por sí mismas, preferiblemente las mencionadas de una manera específica, en ausencia, o, habitualmente, en la presencia de disolventes o diluyentes, preferiblemente disolventes o diluyentes que sean inertes hacia los reactivos utilizados y que los disuelvan, en ausencia o en la presencia de catalizadores, agentes de condensación o neutralización, por ejemplo intercambiadores de iones, tales como intercambiadores de cationes, por ejemplo en la forma de H⁺, dependiendo de la naturaleza de la reacción y/o de los reactivos, a temperatura reducida, normal o elevada, por ejemplo en un intervalo de temperatura de aproximadamente -100°C a aproximadamente 190°C, preferiblemente de aproximadamente -80°C a aproximadamente 150°C, por ejemplo de -80°C a -60°C, a temperatura ambiente, de -20°C a 40°C o a la temperatura de reflujo, bajo presión atmosférica o en un recipiente cerrado, donde sea apropiado bajo presión y/o en una atmósfera inerte, por ejemplo bajo una atmósfera de argón o de nitrógeno.

Los disolventes a partir de los cuales se pueden seleccionar aquellos disolventes que sean adecuados para cualquier reacción particular incluyen los mencionados de una manera específica, o, por ejemplo, agua, ésteres, tales como alcanos inferiores de alquilo inferior, por ejemplo acetato de etilo, éteres, tales como éteres alifáticos, por ejemplo dietil éter o éteres cíclicos, por ejemplo tetrahidro-furano o dioxano, hidrocarburos aromáticos líquidos, tales como benceno o tolueno, alcoholes, tales como metanol, etanol o 1- o 2-propanol, nitrilos, tales como acetonitrilo, hidrocarburos halogenados, por ejemplo cloruro de metileno o cloroformo, amidas de ácido, tales como dimetil-formamida o dimetil-acetamida, bases, tales como bases de nitrógeno heterocíclico, por ejemplo piridina o N-metil-pirrolidin-2-ona, anhídridos de ácido carboxílico, tales como anhídridos de ácido alcanico inferior, por ejemplo anhídrido acético, hidrocarburos cíclicos, lineales o ramificados, tales como ciclohexano, hexano o iso-pentano o mezclas de los mismos, por ejemplo disoluciones acuosas, a menos que se indique de otra manera en la descripción de los procedimientos. Estas mezclas de disolventes también se pueden usar en el tratamiento final, por ejemplo mediante cromatografía o reparto.

La invención se refiere también a las formas de los procedimientos en donde se usa un compuesto que se pueda obtener como producto intermedio en cualquier fase del procedimiento como material de partida y se llevan a cabo las etapas restantes del procedimiento o en donde se forma un material de partida en las condiciones de reacción o se usa en la forma de un derivado, por ejemplo en una forma protegida o en la forma de una sal o se produce un compuesto que se pueda obtener mediante el procedimiento de acuerdo con la invención en las condiciones del procedimiento y se procesa adicionalmente *in situ*. En los procedimientos de la presente invención, preferiblemente se usan los materiales de partida que dan como resultado compuestos de la fórmula I' o I descritos como preferidos. Se da una preferencia especial a las condiciones de reacción que sean idénticas o análogas a las mencionadas en los ejemplos. La invención también se refiere a compuestos de partida y productos intermedios novedosos descritos en el presente documento, especialmente a aquellos que conduzcan a compuestos novedosos de la fórmula I' o I o a compuestos de la fórmula I' o I mencionados como preferidos en el presente documento.

Uso farmacéutico, preparaciones farmacéuticas y métodos

Tal como se describe en lo anterior, los compuestos de la fórmula I' o I son inhibidores de la actividad de la renina y, por lo tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares. Se prefiere especialmente la hipertensión, al menos como un componente de la enfermedad que se vaya a tratar, significando que se puede tratar (profiláctica y/o terapéuticamente) la hipertensión sola o en combinación con una o más enfermedades adicionales (especialmente las mencionadas).

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto farmacológicamente activo de la fórmula I' o I, solo o en combinación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención son aquellas adecuadas para administración enteral, tal como oral o rectal, transdérmica y parenteral a mamíferos, incluyendo el hombre, con el

fin de inhibir la actividad de la renina y para el tratamiento de estados asociados con la actividad (especialmente inapropiada) de renina. Estos estados incluyen hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares. Se prefiere especialmente una enfermedad que comprenda hipertensión, más especialmente la propia hipertensión, en donde el tratamiento con una composición farmacéutica o el uso de un compuesto de la fórmula I' o I para su síntesis, sea útil de manera profiláctica y/o (preferiblemente) de manera terapéutica.

Por consiguiente, los compuestos farmacológicamente activos de la fórmula I' o I, se pueden emplear en la fabricación de composiciones farmacéuticas que comprendan una cantidad eficaz de los mismos en conjunto o en mezcla con excipientes o vehículos adecuados para aplicación enteral o parenteral. Se prefieren los comprimidos y las cápsulas de gelatina que comprendan el principio activo junto con:

a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;

b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilenglicol; para comprimidos también,

c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio y/o polivinil-pirrolidona; si se desea,

d) disgregantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica o mezclas efervescentes; y/o

e) absorbentes, colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

Las composiciones inyectables preferiblemente son disoluciones o suspensiones isotónicas acuosas y los supositorios se preparan de una manera conveniente a partir de emulsiones o suspensiones grasas.

Estas composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes o emulsionantes, promotores de disolución, sales para regular la presión osmótica y/o tampones. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos convencionales de mezclado, granulación o recubrimiento, respectivamente y contienen de aproximadamente el 0,1-75%, preferiblemente aproximadamente el 1-50% del principio activo.

Las formulaciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención con un vehículo. Los vehículos ventajosos incluyen disolventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. De una manera característica, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un elemento de soporte, un depósito que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto a la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado y medios para fijar el dispositivo a la piel.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas tal como se describen anteriormente para el tratamiento de estados mediados por la actividad de renina, preferiblemente hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos, así como los métodos para su uso.

Las composiciones farmacéuticas pueden contener una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I, tal como se define en el presente documento, ya sea solo o en una combinación con otro agente terapéutico, por ejemplo cada uno en una dosis terapéutica eficaz como se notifica en la técnica. Estos agentes terapéuticos incluyen:

a) agentes antidiabéticos, tales como insulina, derivados de insulina y miméticos; secretagogos de insulina, tales como las sulfonil-ureas, por ejemplo glipizida, gliburida y amariol; ligandos del receptor de sulfonil-urea insulino-trópicos, tales como meglitinidas, por ejemplo nateglinida y repaglinida; ligandos del receptor activado por el proliferador de peroxisoma (PPAR); inhibidores de fosfatasa de proteína tirosina-1B (PTP-1B), tales como PTP-112; inhibidores de GSK3 (glicógeno sintasa quinasa 3), tales como SB-517955, SB-4195052, SB-216763, NN-57-05441 y NN-57-05445; ligandos RXR, tales como GW-0791 y AGN-194204; inhibidores del co-transportador de glucosa dependiente de sodio, tales como T-1095; inhibidores de glicógeno fosforilasa A, tales como BAY R3401;

biguanidas, tales como metformina; inhibidores de alfa-glucosidasa, tales como acarbosa; GLP-1 (péptido similar a glucagón 1), análogos de GLP-1, tales como exendina 4 y miméticos de GLP-1; e inhibidores de DPPIV (dipeptidil-peptidasa IV), tales como LAF-237;

- 5 b) agentes hipolipidémicos, tales como inhibidores de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA)-reductasa, por ejemplo lovastatina, pitavastatina, simvastatina, pravastatina, cerivastatina, mevastatina, velostatina, fluvastatina, dalvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y rivastatina; inhibidores de escualeno sintasa; ligandos FXR (receptor farnesoide X) y LXR (receptor de hígado X); colestiramina; fibratos; ácido nicotínico y aspirina;

- 10 c) agentes contra la obesidad, tales como orlistato; y

- d) agentes contra la hipertensión, por ejemplo diuréticos de ciclo, tales como ácido etacrínico, furosemida y torsemida; inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), tales como benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perinodopril, quinapril, ramipril y trandolapril; inhibidores de la bomba de membrana Na-K-ATPasa, tales como digoxina; inhibidores de endopeptidasa neutra (NEP); inhibidores de ACE/NEP, tales como omapatrilato, sampatrilato y fasidotril; antagonistas de angiotensina II, tales como candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, telmisartán y valsartán, en particular valsartán; bloqueadores del receptor β -adrenérgico, tales como acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, propanolol, sotalol y timolol; agentes inotrópicos tales como digoxina, dobutamina y milrinona; bloqueadores del canal de calcio, tales como amlodipina, bepridil, diltiazem, felodipina, nifedipina, nimodipina, nifedipina, nisoldipina y verapamil; antagonistas del receptor de aldosterona; e inhibidores de la aldosterona sintasa.

- Otros compuestos anti-diabéticos específicos se describen por Patel Mona en *Expert Opin. Invest. Drugs*, 2003, 12(4), 623-633, en las figuras 1 a 7. Un compuesto de la fórmula I' o I, se puede administrar ya sea de una manera simultánea, antes o después del otro principio activo, ya sea por separado por la misma vía de administración o por una diferente o juntos en la misma formulación farmacéutica.

- La estructura de los agentes terapéuticos identificados por números de código, nombres genéricos o comerciales, se puede tomar de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o de las bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo, IMS World Publications).

- De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona productos o composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I, solo o en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad y agentes contra la hipertensión, más preferiblemente de anti-diabéticos, agentes contra la hipertensión y agentes hipolipidémicos, tal como se describen anteriormente.

- La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas tal como se describen en lo anterior, para usarse como un medicamento.

- La presente invención se refiere además al uso de composiciones farmacéuticas o combinaciones tal como se describen anteriormente, para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina, preferiblemente hipertensión, aterosclerosis, síndrome coronario inestable, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertrofia cardíaca, fibrosis cardíaca, cardiomiopatía posterior a infarto, síndrome coronario inestable, disfunción diastólica, enfermedad crónica del riñón, fibrosis hepática, complicaciones resultantes de diabetes, tales como nefropatía, vasculopatía y neuropatía, enfermedades de los vasos coronarios, reestenosis tras angioplastia, presión intra-ocular elevada, glaucoma, crecimiento vascular anómalo y/o hiperaldosteronismo y/o además deterioro cognitivo, enfermedad de Alzheimer, demencia, estados de ansiedad y trastornos cognitivos y similares.

- Por consiguiente, la presente invención también se refiere a un compuesto de la fórmula I' o I, para usarse como un medicamento; al uso de un compuesto de la fórmula I' o I, para la preparación de una composición farmacéutica para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina y a una composición farmacéutica para usarse en estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina, la cual comprende un compuesto de la fórmula I' o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un diluyente o material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

- La presente invención proporciona además un método para la prevención y/o el tratamiento de estados mediados por una actividad (especialmente inapropiada) de renina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I a un animal de sangre caliente, especialmente un ser humano, que necesite dicho tratamiento.

- Una dosificación unitaria para un mamífero de aproximadamente 50 a 70 kg, puede contener entre aproximadamente 1 mg y 1.000 mg, ventajosamente entre aproximadamente 5-600 mg del principio activo. La dosificación terapéuticamente eficaz del compuesto activo depende de la especie de animal de sangre caliente (especialmente un mamífero, más especialmente un ser humano), del peso corporal, de la edad y del estado

individual, de la forma de administración y del compuesto involucrado.

De conformidad con lo anterior, la presente invención también proporciona un producto farmacéutico que comprende una combinación terapéutica, por ejemplo un kit, un kit de partes, por ejemplo para usarse en cualquier método definido en el presente documento, que comprende un compuesto de la fórmula I' o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usarse de una manera concomitante o en secuencia con al menos una composición farmacéutica que comprenda al menos otro agente terapéutico, preferiblemente seleccionado de agentes anti-diabéticos, agentes hipolipidémicos, agentes contra la obesidad o agentes contra la hipertensión. El kit puede comprender instrucciones para su administración.

De una manera similar, la presente invención proporciona un kit de partes que comprende: (i) una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la fórmula I' o I de acuerdo con la invención; y (ii) una composición farmacéutica que comprende un compuesto seleccionado de un anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad, un agente contra la hipertensión o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la forma de dos unidades separadas de los componentes (i) a (ii).

De la misma manera, la presente invención proporciona un método tal como se define anteriormente, que comprende la co-administración, por ejemplo de una manera concomitante o en secuencia, de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula I' o I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos una segunda sustancia de fármaco, siendo esta segunda sustancia de fármaco preferiblemente un anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad o un agente contra la hipertensión, por ejemplo como se indica anteriormente.

Preferiblemente, se administra un compuesto de la invención a un mamífero que lo necesite. Preferiblemente, se usa un compuesto de la invención para el tratamiento de una enfermedad que responda a la modulación de la actividad (especialmente inapropiada) de renina, especialmente una o más de las enfermedades específicas mencionadas anteriormente.

Finalmente, la presente invención proporciona un método o uso que comprende administrar un compuesto de la fórmula I' o I en combinación con una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente anti-diabético, un agente hipolipidémico, un agente contra la obesidad o un agente contra la hipertensión.

Por último, la presente invención proporciona un método o uso que comprende administrar un compuesto de la fórmula I' o I en la forma de una composición farmacéutica tal como se describe en el presente documento. Las propiedades anteriormente citadas se pueden demostrar en pruebas *in vitro* e *in vivo*, empleando ventajosamente mamíferos, por ejemplo ratones, ratas, conejos, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Estos compuestos se pueden aplicar *in vitro* en la forma de disoluciones, por ejemplo preferiblemente disoluciones acuosas, e *in vivo*, ya sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo como una suspensión o en una disolución acuosa. El nivel de concentración *in vitro* puede oscilar entre concentraciones de desde aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-10} molar. Una cantidad terapéuticamente eficaz *in vivo* puede oscilar, dependiendo de la vía de administración, entre aproximadamente 0,001 y 500 mg/kg, preferiblemente entre aproximadamente 0,1 y 100 mg/kg.

Como se describió anteriormente, los compuestos de la presente invención tienen propiedades inhibitorias de enzimas. En particular, inhiben la acción de la enzima renina natural. La renina pasa desde los riñones hacia la sangre, en donde efectúa la escisión del angiotensinógeno, liberando el decapeptido de angiotensina I, que luego se escinde en los pulmones, los riñones y otros órganos, para formar el octapeptido de angiotensina II. El octapeptido aumenta la tensión arterial tanto directamente mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación desde las glándulas suprarrenales de la hormona de retención de iones de sodio, aldosterona, acompañado esto por un aumento en el volumen de fluido extracelular, aumento que se puede atribuir a la acción de la angiotensina II. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina conducen a una reducción en la formación de angiotensina I y en consecuencia, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es una causa directa del efecto hipotensivo de los inhibidores de renina.

La acción de los inhibidores de renina se puede demostrar, entre otras cosas, experimentalmente, mediante pruebas *in vitro*, midiéndose la reducción en la formación de la angiotensina I en diferentes sistemas (plasma humano, renina humana purificada junto con sustrato de renina sintético o natural). Se pueden emplear, entre otras cosas, las siguientes pruebas *in vitro*:

Se incubaba la renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 7,5 nM, con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 1 h a 37°C, en tampón Tris-HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,05%. Se añade el sustrato de péptido sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 hasta una concentración final de 2 μ M y se registra el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 350 nanómetros y a una longitud de onda de emisión de 500 nanómetros, en un espectro-fluorímetro de microplaca. Los valores de IC_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la

actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba (ensayo de transferencia de energía con resonancia de fluorescencia, FRET). Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente pueden mostrar valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 M. De manera alternativa, la renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 0,5 nM, se incubaba con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 2 h a 37°C, en tampón Tris-HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,05%. Se añade el sustrato de péptido sintético Arg-Glu(EDANS)-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Thr-Lys(DABCYL)-Arg9 hasta una concentración final de 4 μ M y se registra el aumento en la fluorescencia a una longitud de onda de excitación de 340 nanómetros y a una longitud de onda de emisión de 485 nanómetros, en un espectro-fluorímetro de microplaca. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba (ensayo de transferencia de energía con resonancia de fluorescencia, FRET). Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente pueden mostrar valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 M.

En otro ensayo, se incubaba plasma humano con adiciones conocidas de renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 0,8 nM, con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 2 h a 37°C, en Tris/HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,025% (p/v). Se añade el sustrato de péptido sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2,5 μ M. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de un exceso de un inhibidor de bloqueo. El producto de la reacción se separa mediante electroforesis capilar y se cuantifica mediante medición espectrofotométrica a una longitud de onda de 505 nanómetros. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba. Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente pueden mostrar valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 M.

En otro ensayo, se incubaba la renina humana recombinante (expresada en células de ovario de hámster chino y purificada empleando métodos convencionales) a una concentración de 0,8 nM, con el compuesto de prueba a diferentes concentraciones durante 2 h a 37°C, en Tris/HCl 0,1 M, pH de 7,4, que contiene NaCl 0,05 M, EDTA 0,5 mM y CHAPS al 0,025% (p/v). Se añade el sustrato de péptido sintético Ac-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Val-Ile-His-Asn-Lys-[DY-505-X5] hasta una concentración final de 2,5 μ M. La reacción enzimática se detiene mediante la adición de un exceso de un inhibidor de bloqueo. El producto de la reacción se separa mediante electroforesis capilar y se cuantifica mediante medición espectrofotométrica a una longitud de onda de 505 nanómetros. Los valores de CI_{50} se calculan a partir del porcentaje de inhibición de la actividad de renina como una función de la concentración del compuesto de prueba. Los compuestos de la fórmula I' o I, en este ensayo, preferiblemente muestran valores de CI_{50} en el intervalo de 1 nM a 20 M.

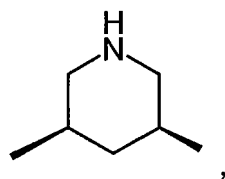
En los animales con deficiencia de sal, los inhibidores de renina provocan una reducción de la tensión arterial. La renina humana puede diferir de la renina de otras especies. Con el objeto de probar los inhibidores de la renina humana, se pueden usar primates, por ejemplo titíes (*Callithrix jacchus*), debido a que la renina humana y la renina de primate son sustancialmente homólogas en la región enzimáticamente activa. Entre otras cosas, se pueden usar las siguientes pruebas *in vivo*:

Los compuestos de la fórmula I' o I se pueden probar *in vivo* en primates, tal como se describe en la bibliografía (véase, por ejemplo, Schnell C. R. *et al.*, Measurement of blood pressure and heart rate by telemetry in conscious, unrestrained marmosets, Am. J. Physiol. 264 (Heart Circ. Physiol. 33). 1993:1509-1516; o Schnell C. R. *et al.*, Measurement of blood pressure, heart rate, body temperature, ECG and activity by telemetry in conscious, unrestrained marmosets. Proceedings of the fifth FELASA symposium: Welfare and Science. Eds. BRIGHTON. 1993.

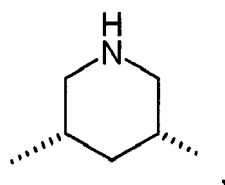
Ejemplos

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance:

En los siguientes ejemplos, el anillo de piperidina central se exhibe en una configuración específica. Sin embargo, se pretende incluir también el compuesto que es la imagen de espejo con respecto a los sustituyentes en este anillo de piperidina central. En otros términos, si no se menciona de otra manera un compuesto de la fórmula I' o I o un precursor del mismo de hecho está presente como una mezcla del compuesto mostrado y la imagen de espejo con respecto a los sustituyentes unidos en el anillo de piperidina central (donde no hay otros centros quirales presentes, los ejemplos son por lo tanto mezclas enantioméricas, especialmente racematos). Por ejemplo, cuando la piperidina tri-sustituida central está representada en la siguiente configuración:



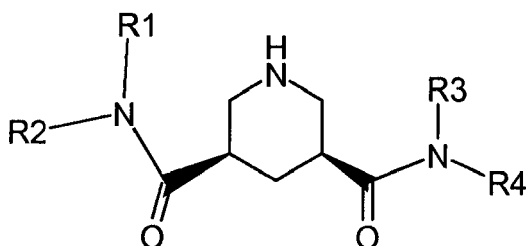
esto también pretende incluir a la imagen de espejo de la fórmula:



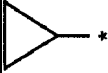
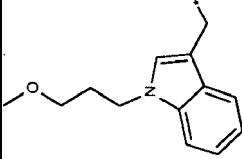
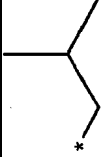
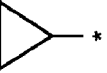
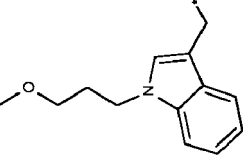
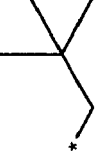
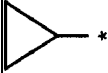
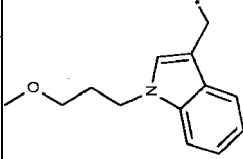
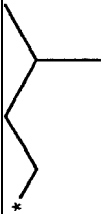
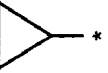
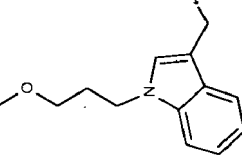
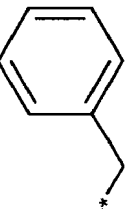
y similares. En otras palabras, si no hay otros grupos quirales presentes, un compuesto de la fórmula I' o I o un precursor del mismo, es un racemato. Si hay grupos quirales adicionales presentes, puede que estén presentes mezclas diaestereoméricas o enantioméricas.

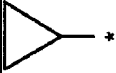
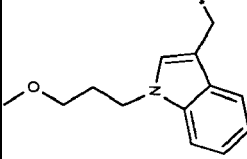
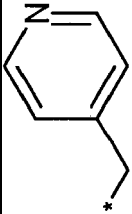
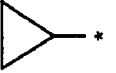
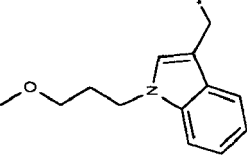
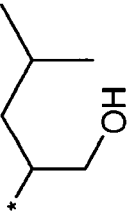
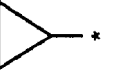
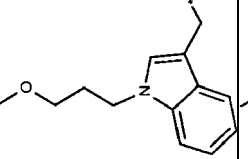
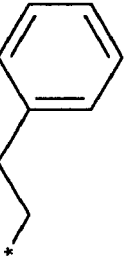
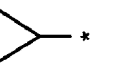
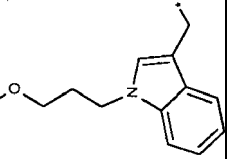
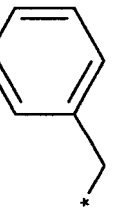
Lo mismo es también cierto para los productos intermedios y materiales de partida, si no se indica de otra manera o no es sugerido de otra manera por el contexto.

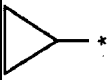
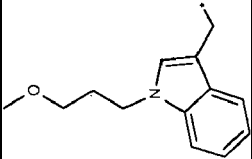
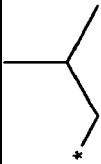
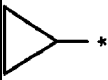
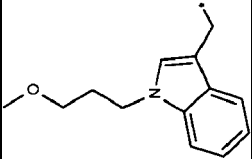
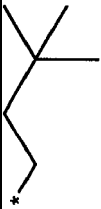
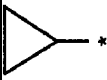
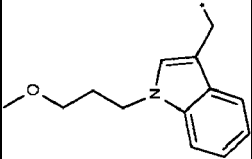
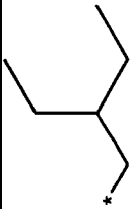
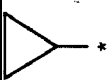
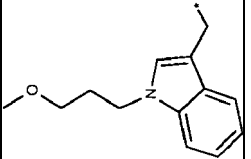
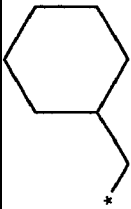
Sin embargo, en cualquier caso, los compuestos esencialmente puros de la fórmula I' o I, en donde esté presente el compuesto esencialmente puro en la configuración exhibida, son una realización especialmente preferida de la invención. Se pueden obtener, por ejemplo, de acuerdo con los procedimientos convencionales para la separación de enantiómeros.

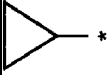
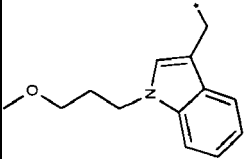
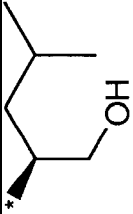
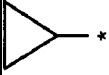
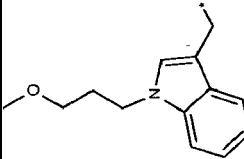
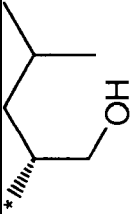
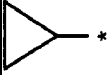
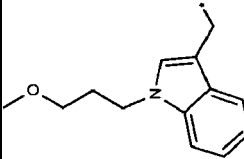
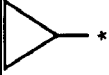
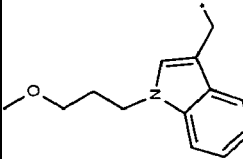
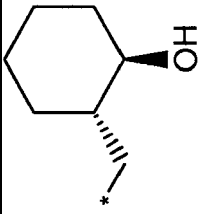


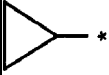
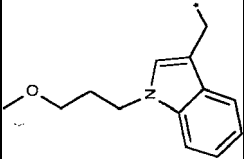
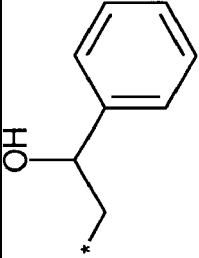
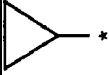
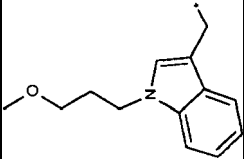
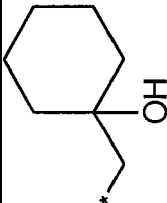
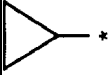
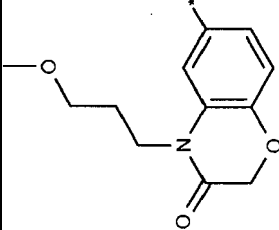
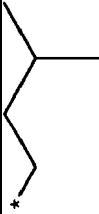
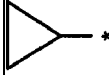
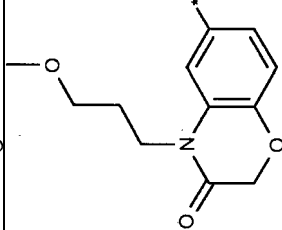
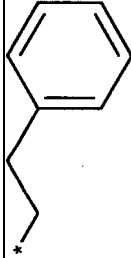
tal como se representa en la siguiente tabla:

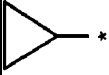
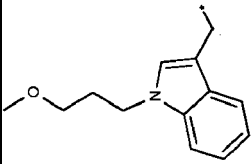
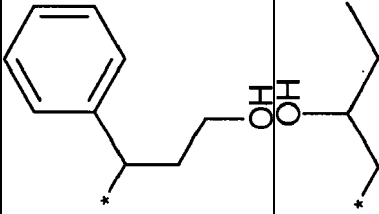
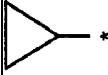
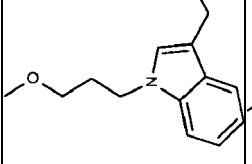
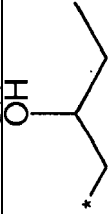
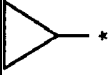
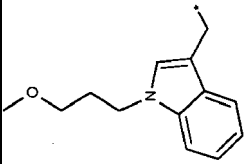
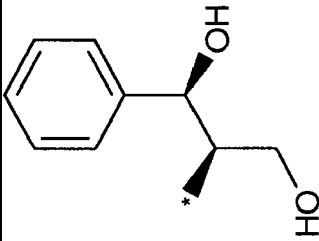
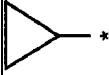
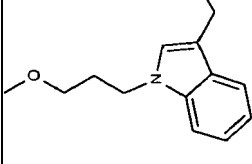
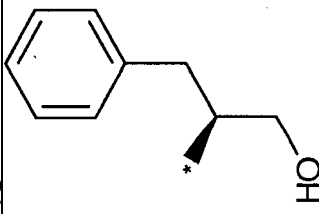
ejemplos	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos
1			H		EM: $[M+1]^+ = 469$ HPLC: $t_{ret} = 2,75$
2			H		EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $t_{ret} = 2,88$
3			H		EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $t_{ret} = 2,92$
4			H		EM: $[M+1]^+ = 503$ HPLC: $t_{ret} = 2,85$

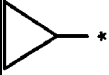
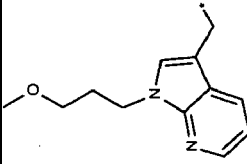
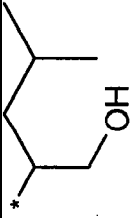
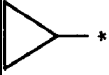
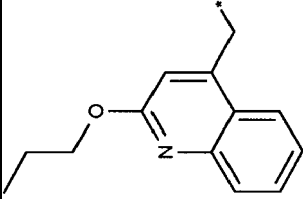
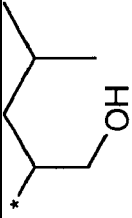
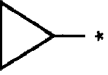
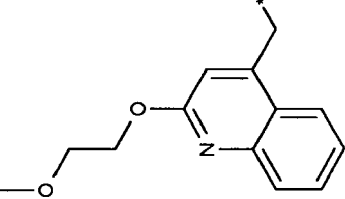
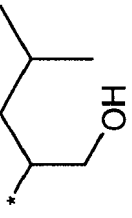
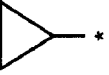
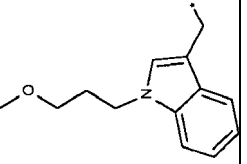
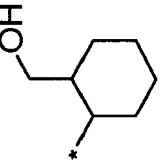
5			H		EM: $[M+1]^+ = 504$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,17$
6			H		EM: $[M+1]^+ = 513$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,75$
7			H		EM: $[M+1]^+ = 517$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,92$
8			Me		EM: $[M+1]^+ = 517$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,92$

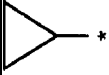
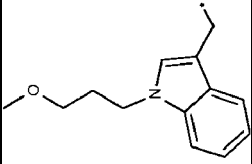
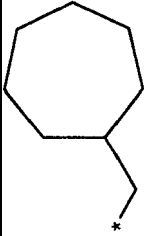
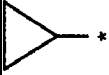
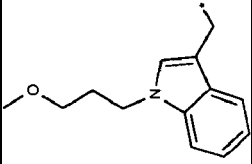
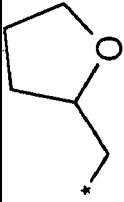
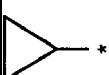
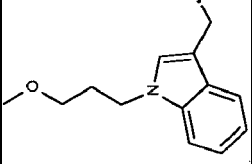
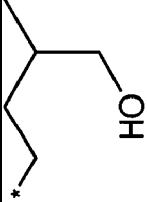
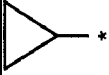
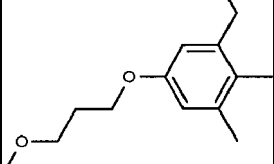
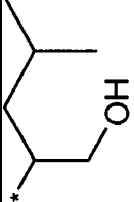
9			Me		EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,84$
10			H		EM: $[M+1]^+ = 497$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,18$
11			H		EM: $[M+1]^+ = 497$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,19$
12			H		EM: $[M+1]^+ = 509$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,21$

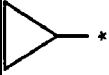
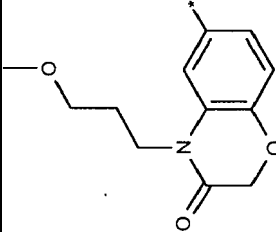
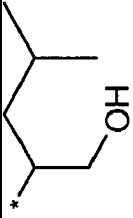
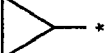
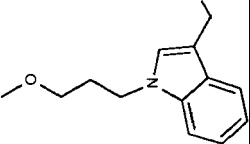
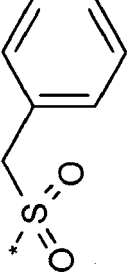
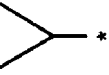
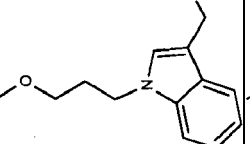
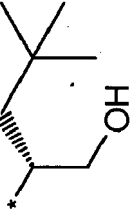
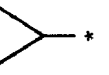
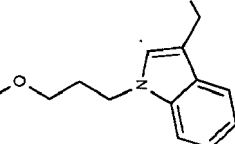
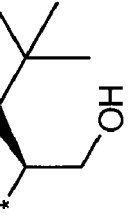
13			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 513$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,83$
14			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 513$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,69$
15			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,02$
16			H		EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,76$

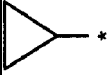
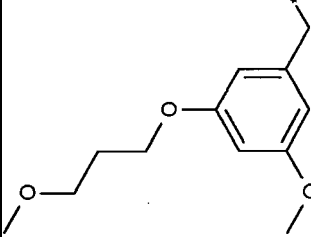
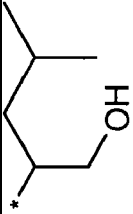
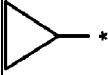
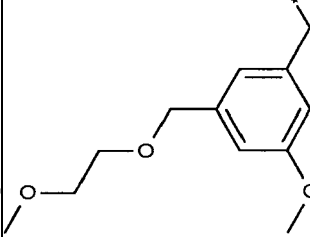
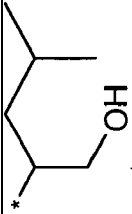
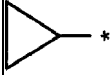
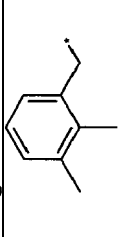
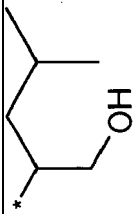
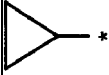
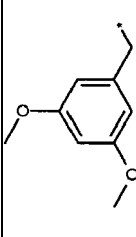
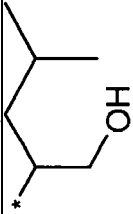
17			H		EM: $[M+1]^+ = 532$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,75$
18			H		EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,80$
19			H		EM: $[M+1]^+ = 500$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,60$
20			H		EM: $[M+1]^+ = 534$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,61$

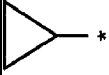
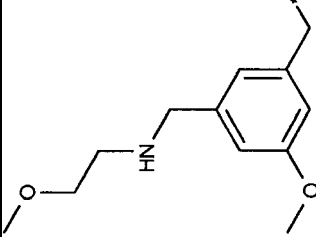
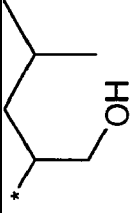
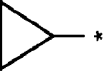
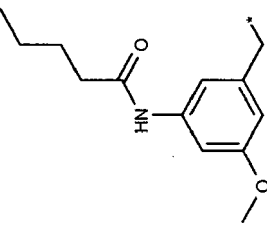
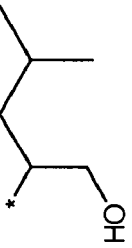
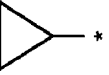
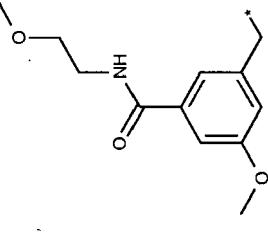
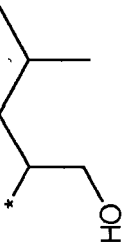
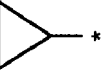
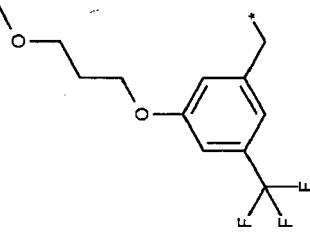
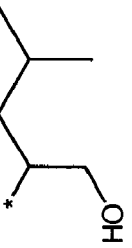
21			H		EM: [M] ⁺ = 546 HPLC: c _{tret} = 2,71, 2,84
22			H		EM: [M] ⁺ = 484 HPLC: c _{tret} = 2,51
23			H		EM: [M] ⁺ = 562 HPLC: c _{tret} = 2,56
24			H		EM: [M] ⁺ = 546 HPLC: c _{tret} = 2,75

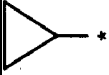
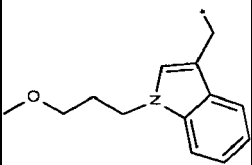
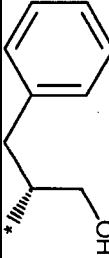
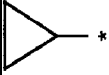
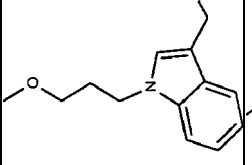
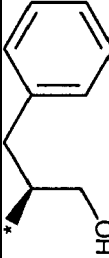
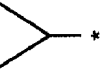
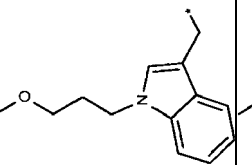
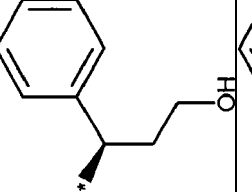
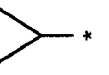
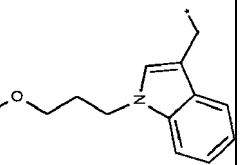
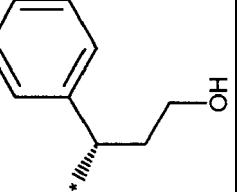
25			H		EM: $[M+1]^+ = 514$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,02, 2,17$
26			H		EM: $[M+1]^+ = 511$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,78, 2,98$
27			H		EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,53, 2,71$
28			H		EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,70, 2,80$

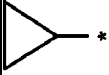
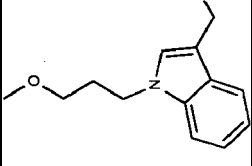
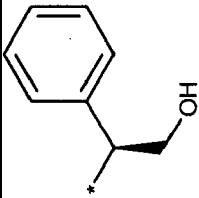
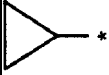
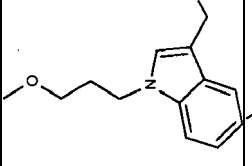
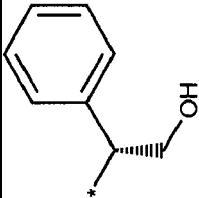
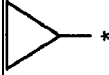
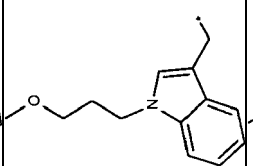
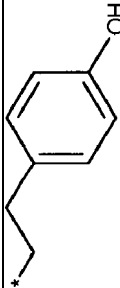
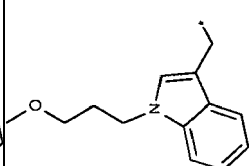
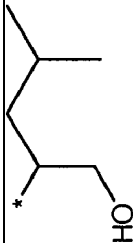
29			H		EM: $[M+1]^+ = 523$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,31$
30			H		EM: $[M+1]^+ = 497$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,60$
31			H		EM: $[M+1]^+ = 499$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,50$
32			H		EM: $[M+1]^+ = 518$ HPLC: $a_{\text{ret}} = 2,70, 2,84$

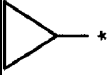
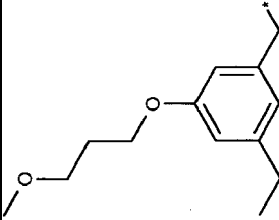
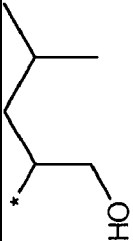
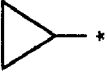
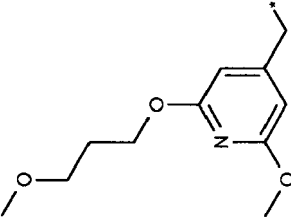
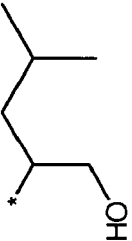
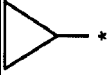
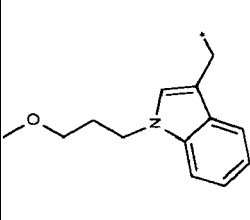
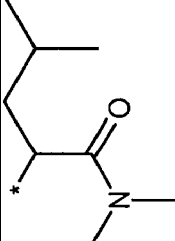
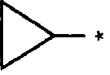
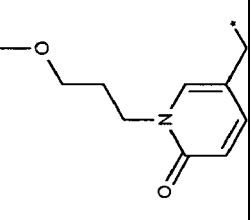
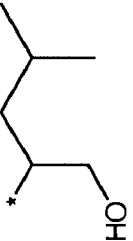
33			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,30, 2,47$
34			H		EM: $[M+1]^+ = 567$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,01$
35			H		EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,81, 2,95$
36			H		EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,81, 2,94$

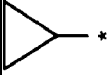
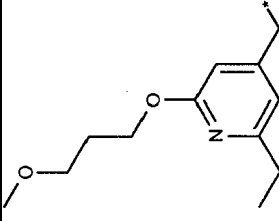
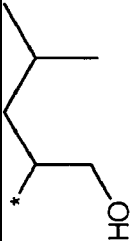
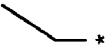
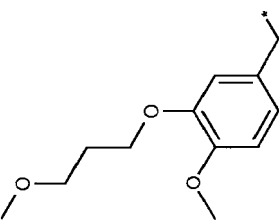
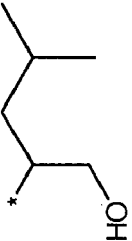
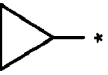
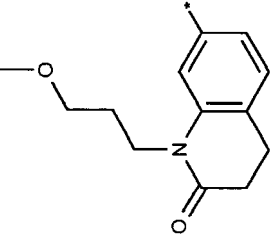
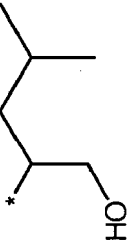
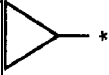
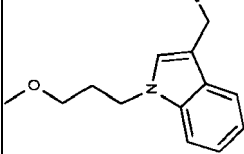
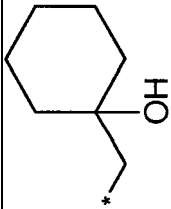
37			H		EM: $[M+1]^+ = 520$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,62, 2,76$
38			H		EM: $[M+1]^+ = 520$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,56$
39			H		EM: $[M+1]^+ = 430$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,68, 2,87$
40			H		EM: $[M+1]^+ = 462$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,47, 2,63$

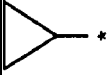
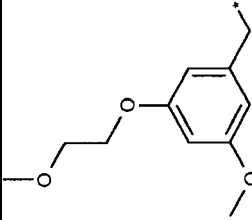
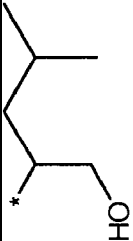
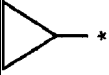
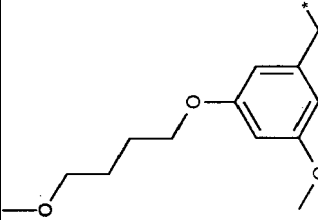
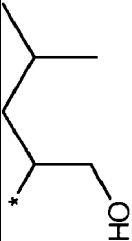
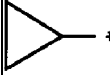
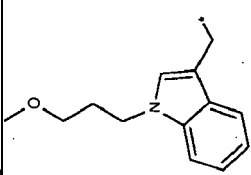
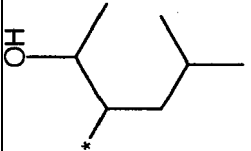
41			H		EM: $[M+1]^+ = 519$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 1,96, 2,06$
42			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,58, 2,86$
43			H		EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,15, 2,28$
44			H		EM: $[M+1]^+ = 558$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,93, 3,08$

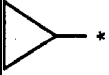
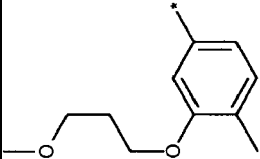
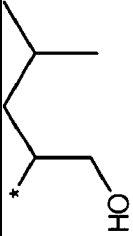
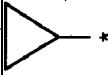
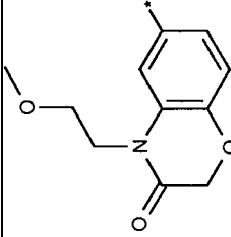
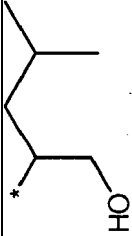
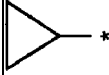
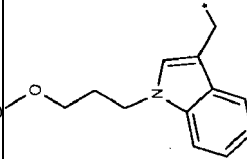
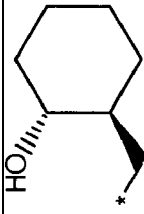
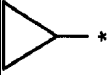
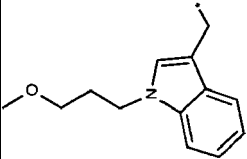
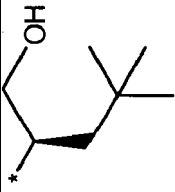
45			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 547$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,75$
46			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 547$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,83$
47			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 547$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,83$
48			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 547$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,68$

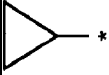
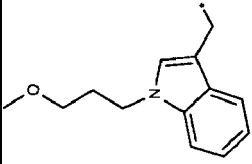
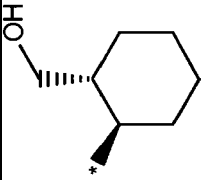
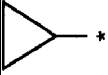
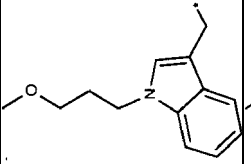
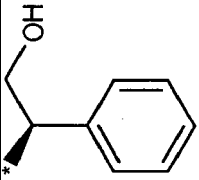
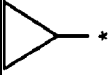
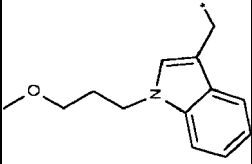
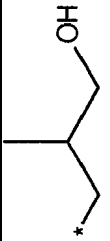
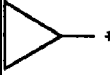
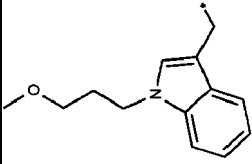
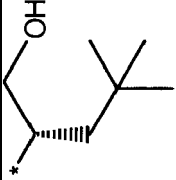
49			H		EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,67, 2,81$
50			H		EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,67, 2,81$
51			H		EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,66$
52			H		EM: $[M+1]^+ = 515$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,82, 2,89$

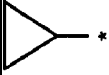
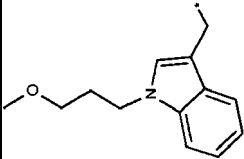
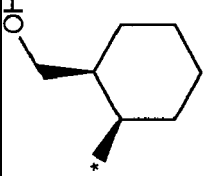
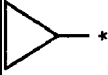
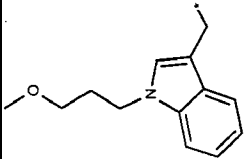
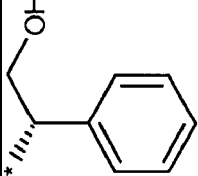
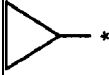
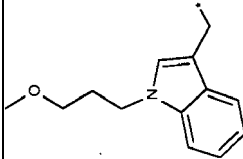
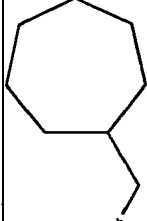
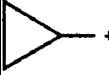
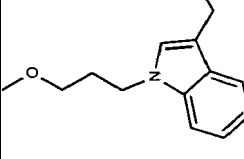
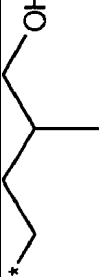
53			H		EM: $[M+1]^+ = 518$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,63$
54			H		EM: $[M+1]^+ = 521$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,52$
55			H		EM: $[M+1]^+ = 554$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,81, 2,93$
56			H		EM: $[M+1]^+ = 491$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,57$

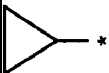
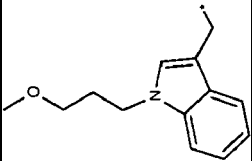
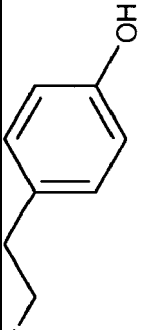
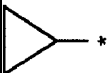
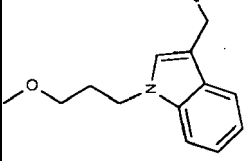
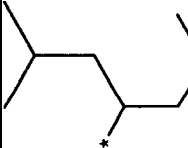
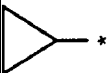
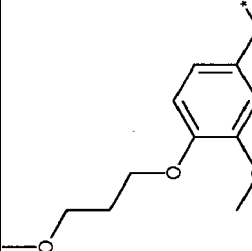
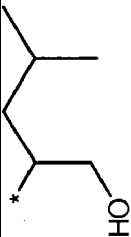
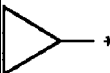
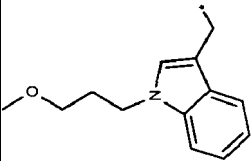
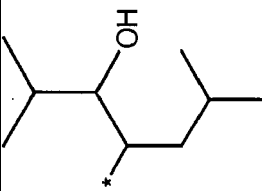
57			H		EM: $[M+1]^+ = 519$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,56$
58			H		EM: $[M+1]^+ = 508$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,25, 2,38$
59			H		EM: $[M+1]^+ = 529$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,66, 2,82$
60			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,76$

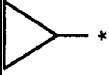
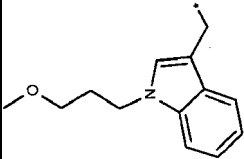
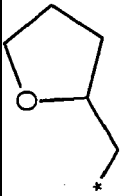
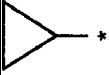
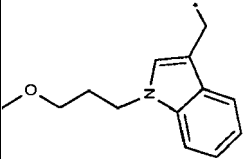
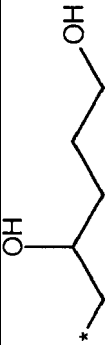
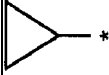
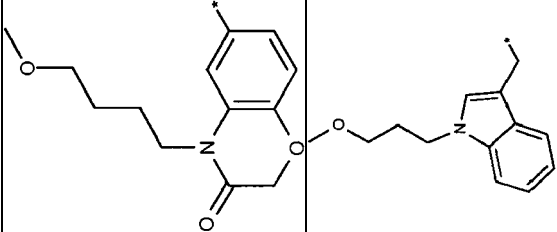
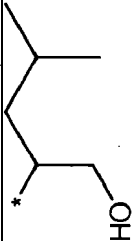
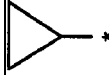
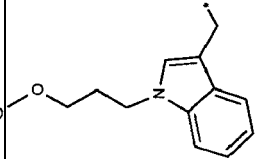
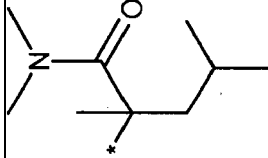
61			H		EM: $[M+1]^+ = 506$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,41, 2,57$
62			H		EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,66, 2,82$
63			H		EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,73, 2,87$

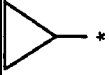
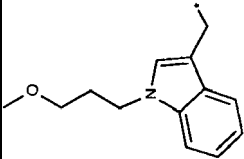
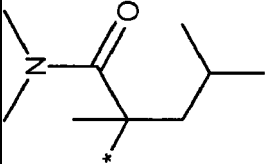
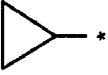
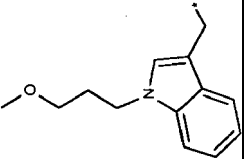
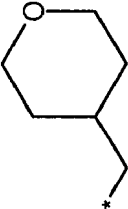
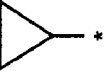
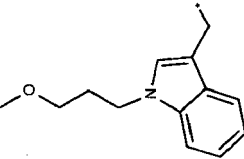
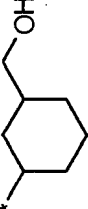
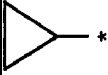
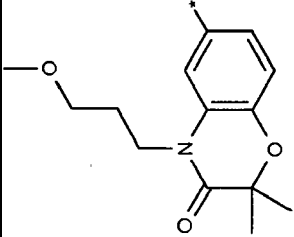
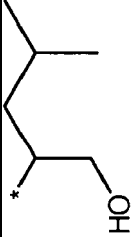
64			H		EM: $[M+1]^+ = 490$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,66, 2,83$
65			H		EM: $[M+1]^+ = 517$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,13, 2,18$
66			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,71$
67			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,76$

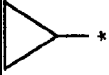
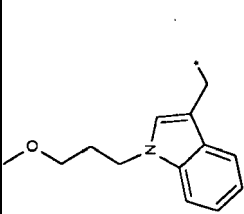
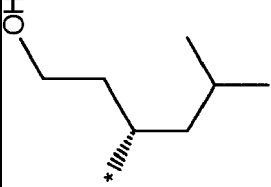
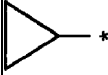
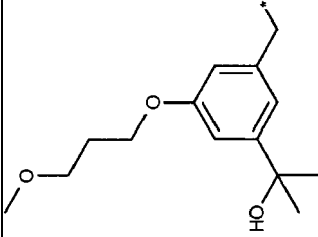
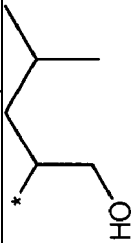
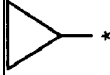
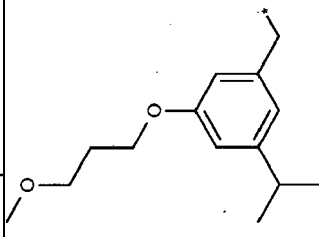
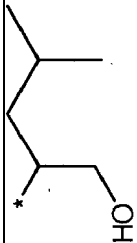
68			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,66, 2,78$
69			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,65$
70			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 485$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,51$
71			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,91$

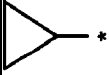
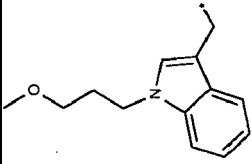
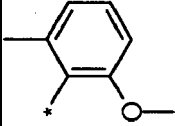
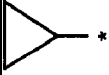
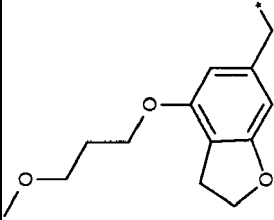
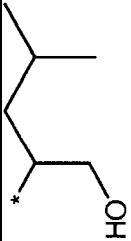
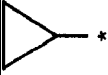
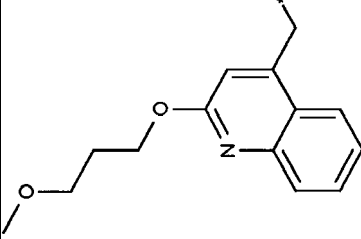
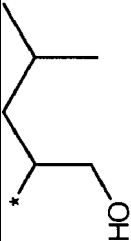
72			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 525$ HPLC: $c\text{Ret} = 2,69, 2,79$
73			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c\text{Ret} = 2,79$
74			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 523$ HPLC: $c\text{Ret} = 3,31$
75			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 499$ HPLC: $c\text{Ret} = 2,50$

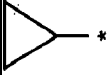
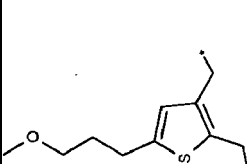
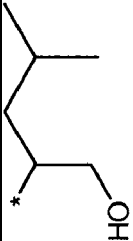
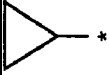
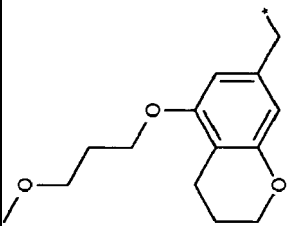
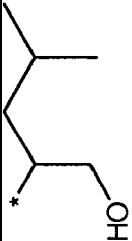
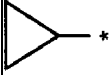
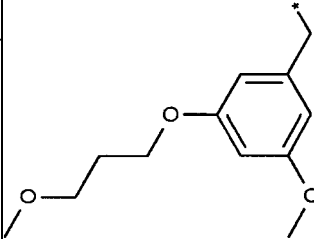
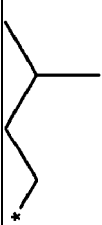
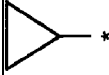
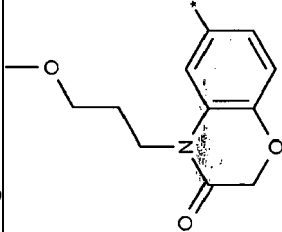
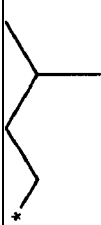
76			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,64$
77			H		EM: $[M+1]^+ = 539$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,57$
78			H		EM: $[M+1]^+ = 520$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,40, 2,55$
79			H		EM: $[M+1]^+ = 555$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,02, 3,09, 3,16$

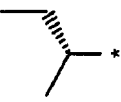
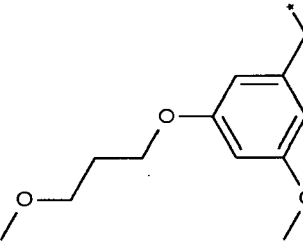
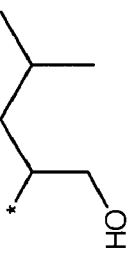
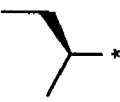
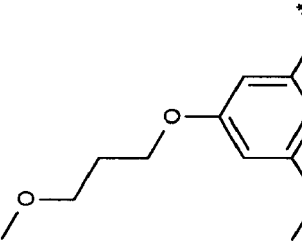
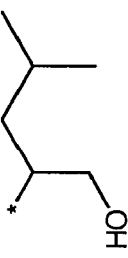
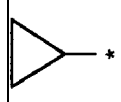
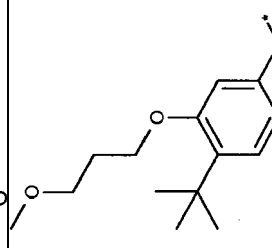
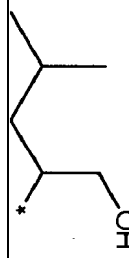
80			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 497$ HPLC: $c_{Ret} = 2,60$
81			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 515$ HPLC: $c_{Ret} = 2,33, 2,42$
82			H		EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $c_{Ret} = 2,24, 2,30$
83			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 568$ HPLC: $A_{Ret} = 2,89$

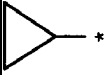
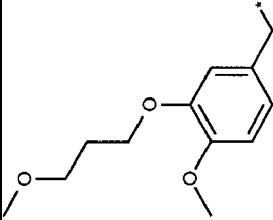
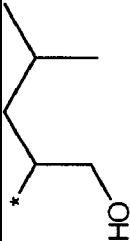
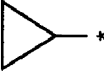
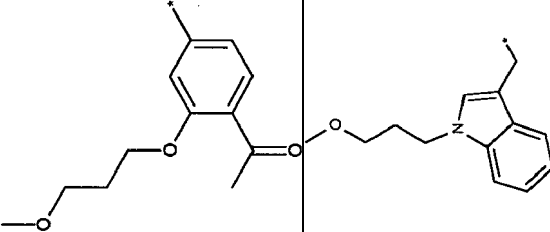
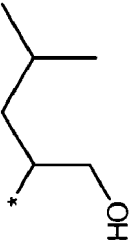
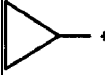
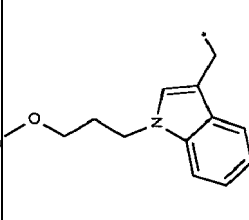
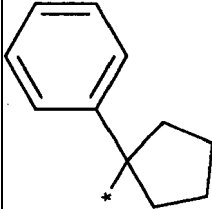
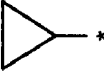
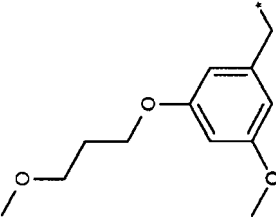
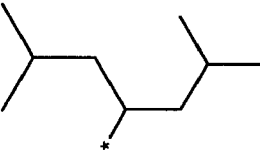
84			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 568$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,87$
85			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 511$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,54$ quiral
86			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 524$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,50, 2,64$
87			H		EM: $[M+1]^+ = 559$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,57, 2,73$

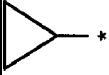
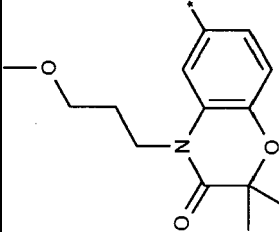
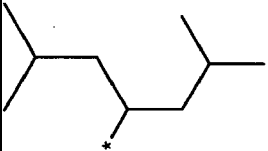
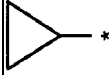
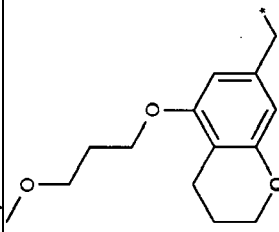
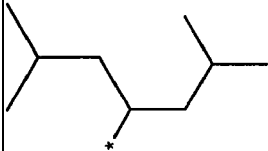
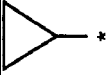
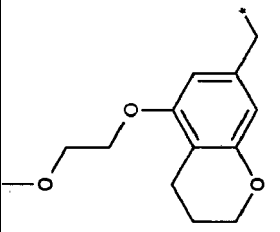
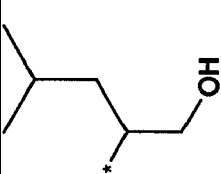
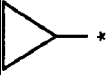
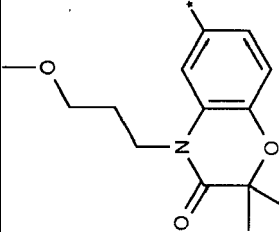
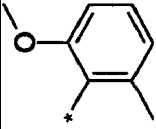
88			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,83$
89			H		EM: $[M+1]^+ = 548$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,43, 2,55$
90			H		EM: $[M+1]^+ = 532$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,02, 3,17$

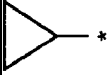
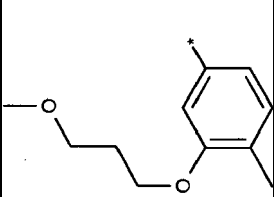
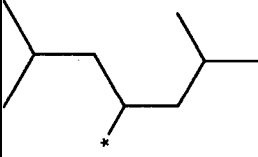
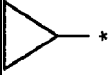
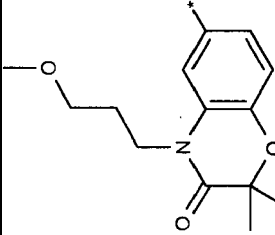
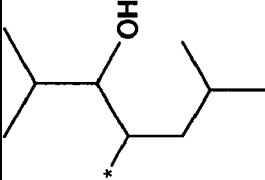
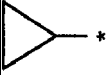
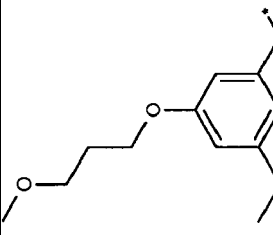
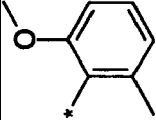
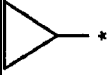
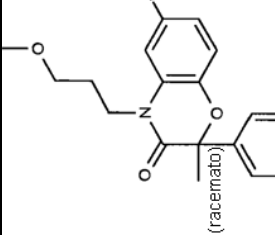
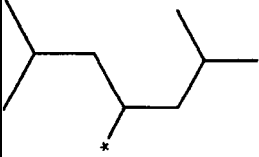
91			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,92$
92			H		EM: $[M+1]^+ = 532$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,65, 2,80$
93			H		EM: $[M+1]^+ = 541$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,35, 2,54$

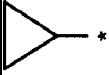
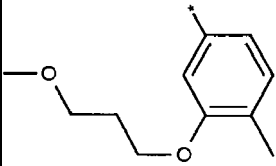
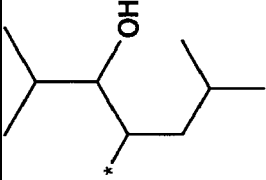
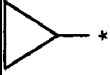
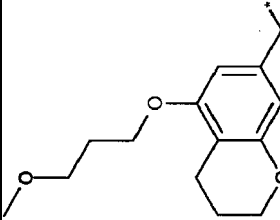
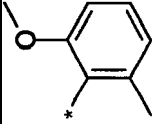
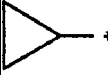
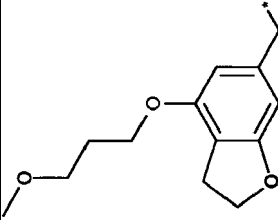
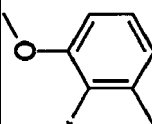
94			H		EM: $[M+1]^+ = 507$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,99, 3,15$
95			H		EM: $[M+1]^+ = 546$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,00, 3,14$
96			H		EM: $[M+1]^+ = 490$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,49$ Quiral
97			H		EM: $[M+1]^+ = 501$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,23$

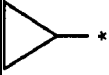
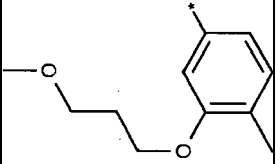
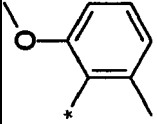
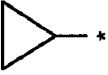
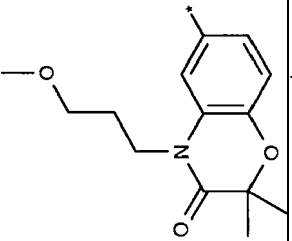
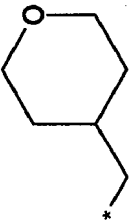
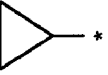
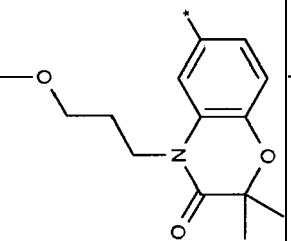
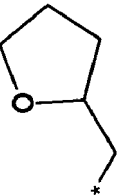
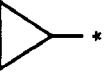
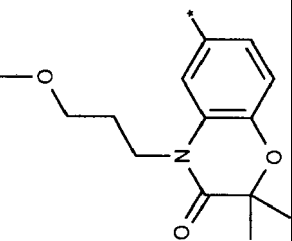
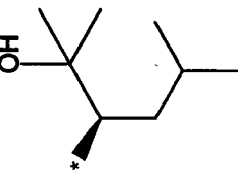
98			H		EM: $[M+1]^+ = 536$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,79, 2,94$
99			H		EM: $[M+1]^+ = 536$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,79, 2,94$
100			H		EM: $[M+1]^+ = 546$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,12, 3,22$

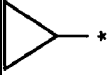
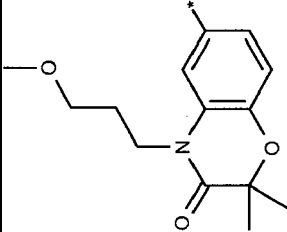
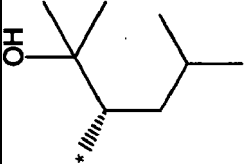
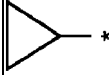
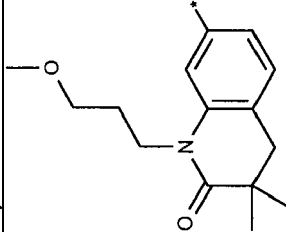
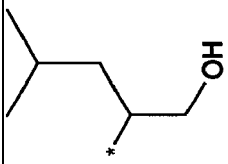
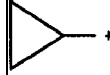
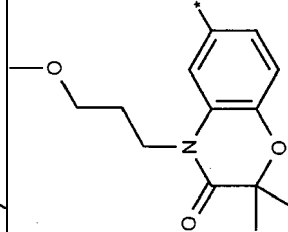
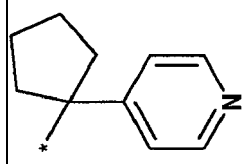
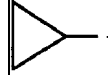
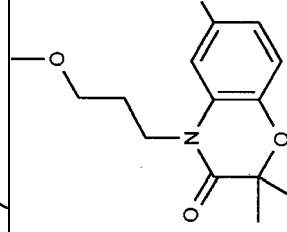
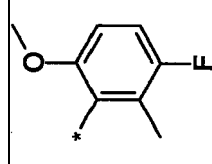
101			H		EM: $[M+1]^+ = 520$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,32, 2,43$
102			H		EM: $[M+1]^+ = 517$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,49, 2,66$
103			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,35$
104			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 546$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,53$

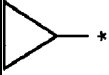
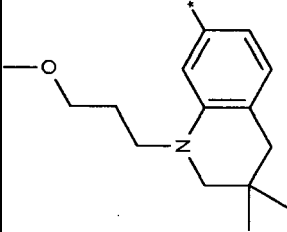
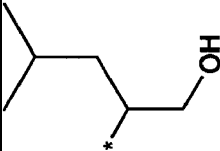
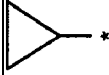
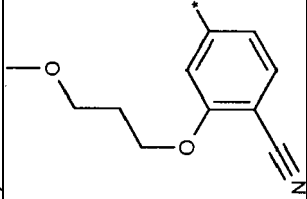
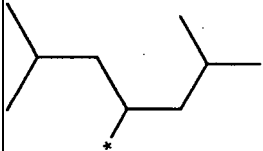
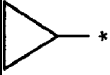
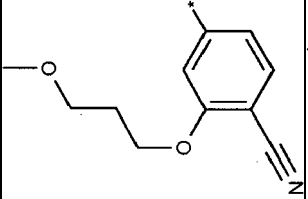
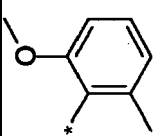
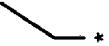
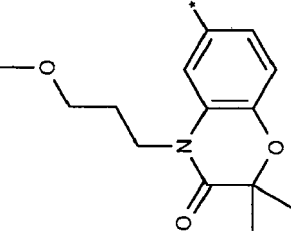
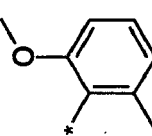
105			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $c\text{t}_{\text{ret}} = 3,46$
106			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 572$ HPLC: $c\text{t}_{\text{ret}} = 3,60$
107			H		EM: $[M+1]^+ = 532$ HPLC: $c\text{t}_{\text{ret}} = 2,65, 2,80$
108			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 579$ HPLC: $c\text{t}_{\text{ret}} = 2,85$

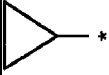
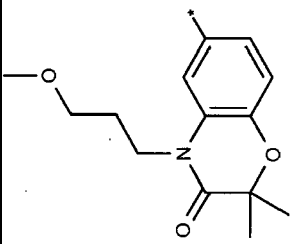
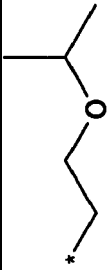
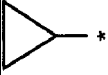
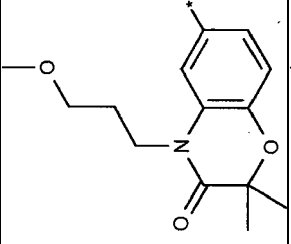
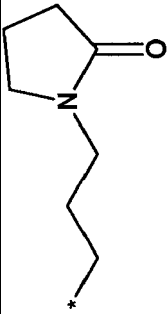
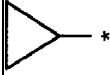
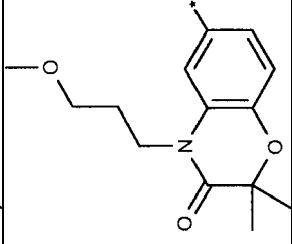
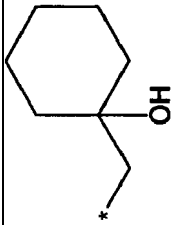
109			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 516$ HPLC: $c_{Ret} = 3,70$
110			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $c_{Ret} = 2,96, 3,06$
111			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 540$ HPLC: $c_{Ret} = 2,90$
112			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 682$ HPLC: $c_{Ret} = 4,04$

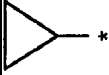
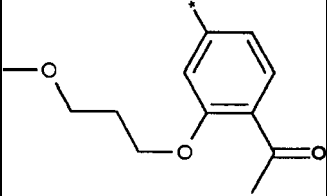
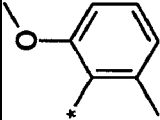
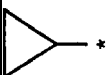
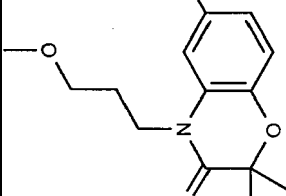
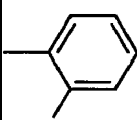
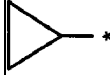
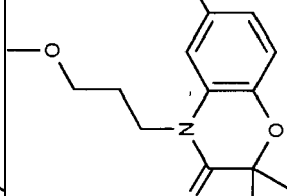
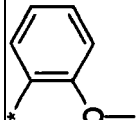
113			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 532$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,11, 3,19$
114			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 566$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,08$
115			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 522$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,94$

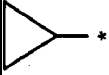
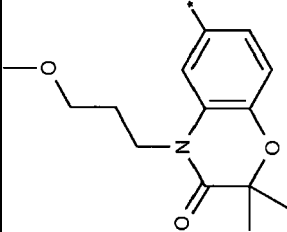
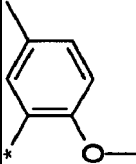
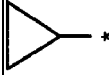
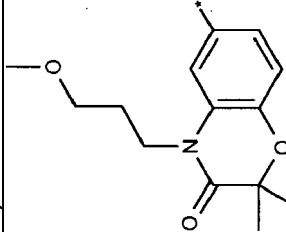
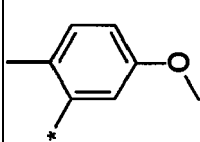
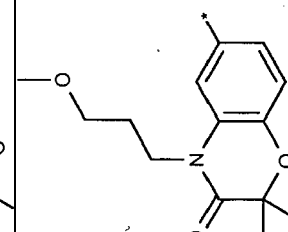
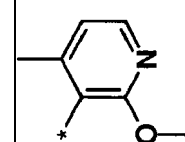
116			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 510$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,97$
117			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,47$
118			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 543$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,51$
119			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 586$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,70$

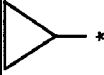
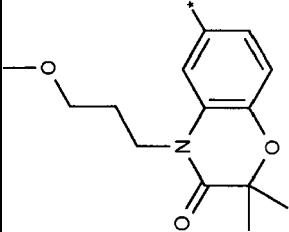
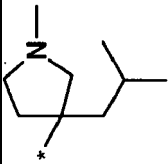
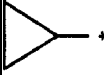
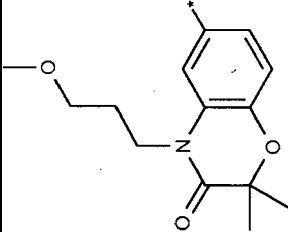
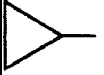
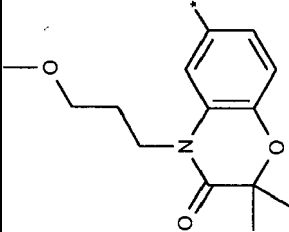
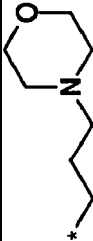
120			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,87$
121			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,60, 2,76$
122			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 604$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,45$
123			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 596$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,91$

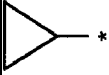
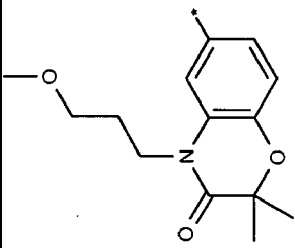
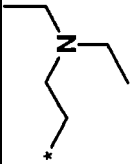
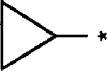
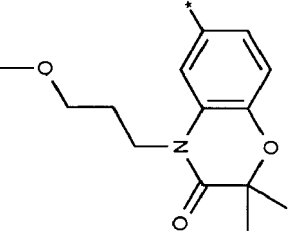
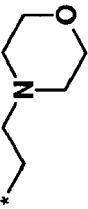
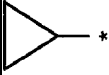
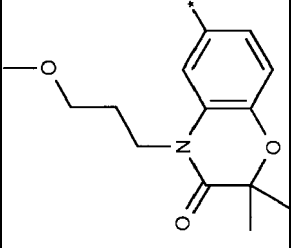
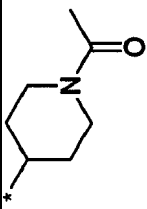
124			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 542$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,12$
125			H		EM: $[M+1]^+ = 527$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,44$
126			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 521$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,76$
127			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 566$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,80$

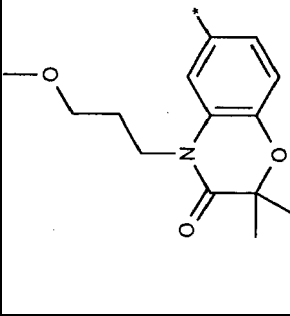
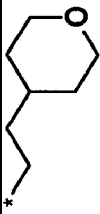
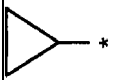
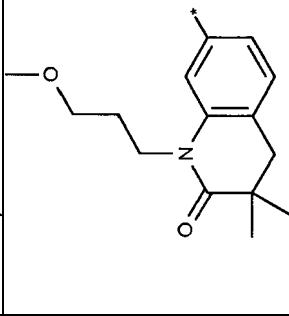
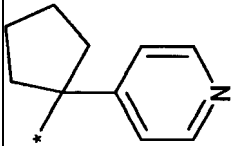
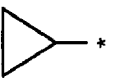
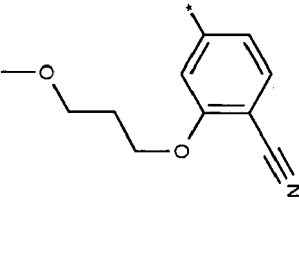
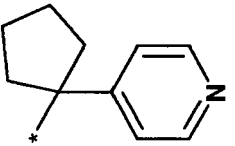
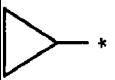
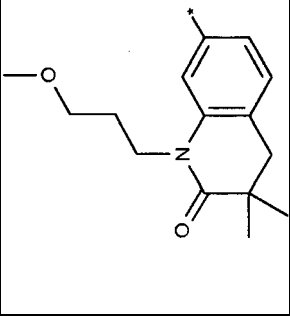
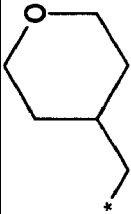
128			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,64$
129			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 584$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,37$
130			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,68$

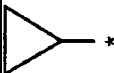
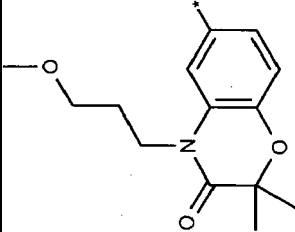
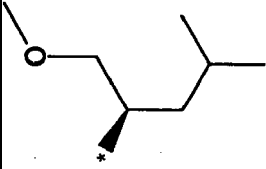
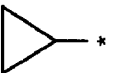
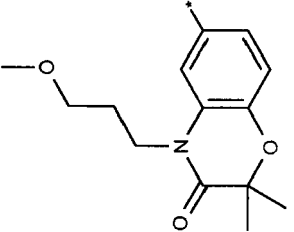
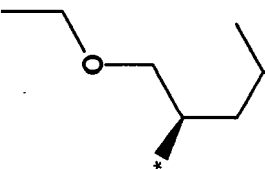
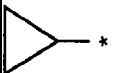
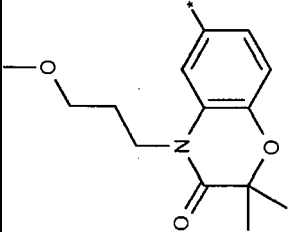
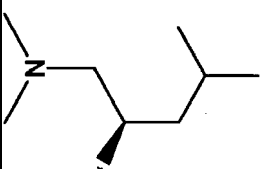
131			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 538$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,72$
132			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 549$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,84$
133			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 565$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,88$

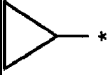
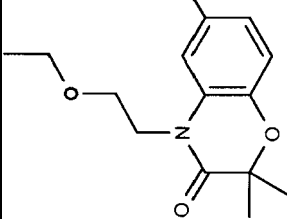
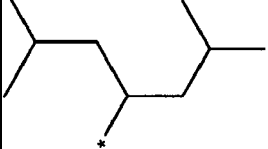
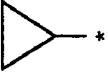
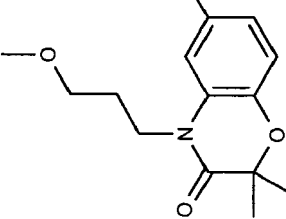
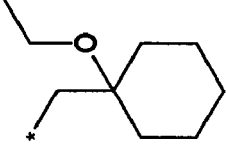
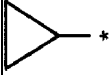
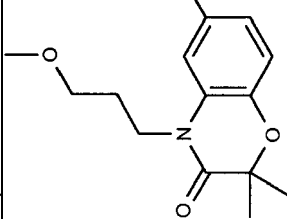
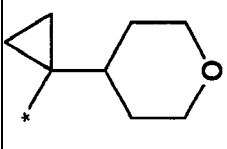
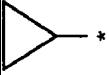
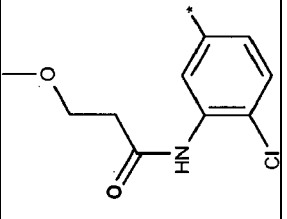
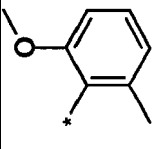
134			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 579$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,05$
135			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 579$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,91$
136			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 580$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,60$

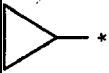
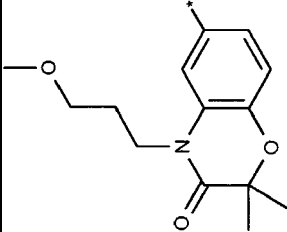
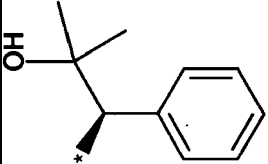
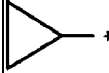
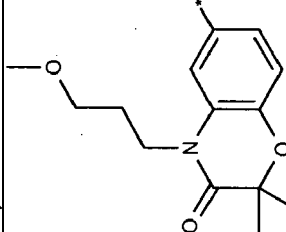
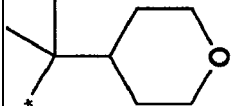
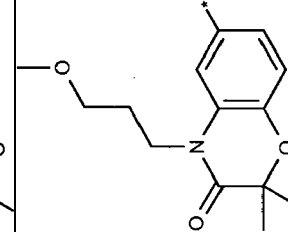
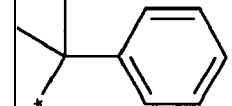
137			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 598$ HPLC: $c_{Ret} = 2,52, 2,67$
138			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 544$ HPLC: $B_{Ret} = 1,39$
139			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 586$ HPLC: $B_{Ret} = 1,41$

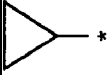
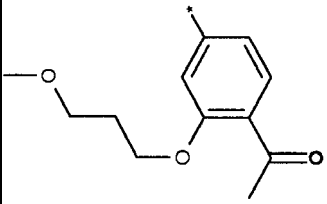
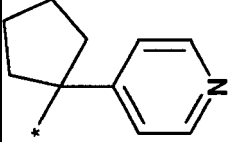
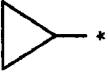
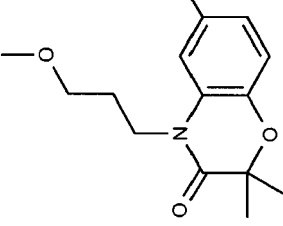
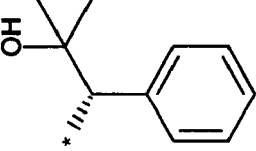
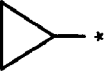
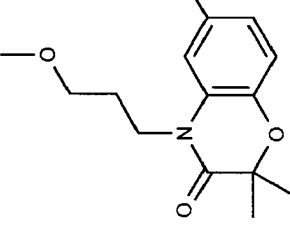
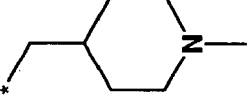
140			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 558$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,40$
141			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 572$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,39$
142			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 584$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,34$

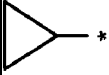
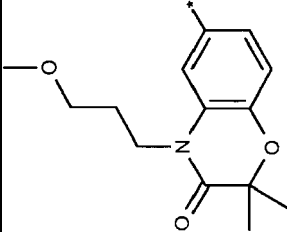
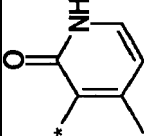
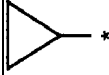
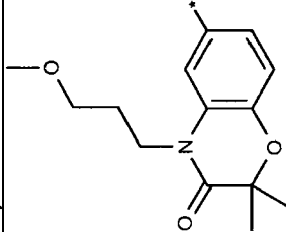
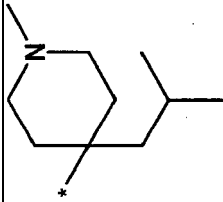
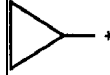
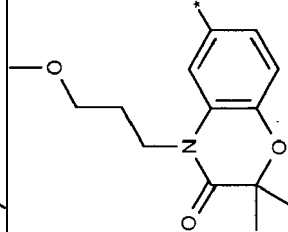
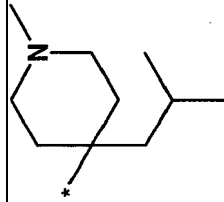
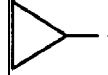
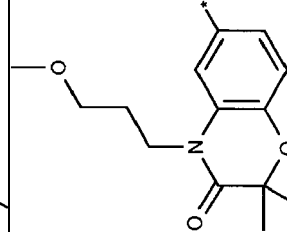
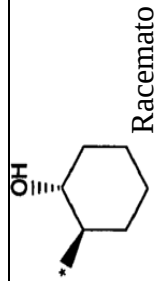
143			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $c_{\text{ref}} = 2,53$
144			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ =$ HPLC: $c_{\text{ref}} =$
145			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 546$ HPLC: $c_{\text{ref}} = 2,38$
146			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 555$ HPLC: $c_{\text{ref}} = 2,46$

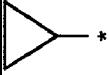
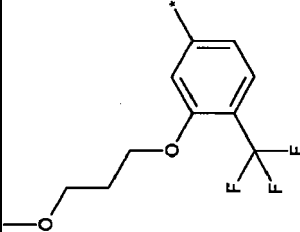
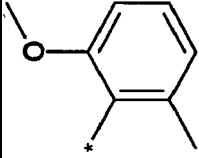
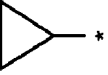
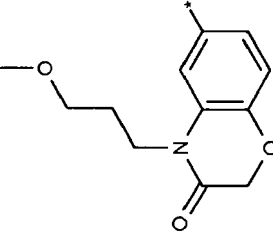
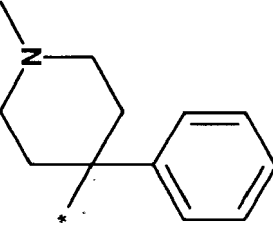
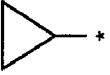
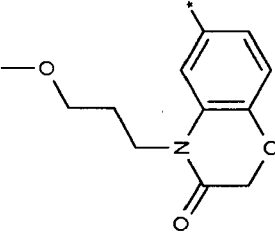
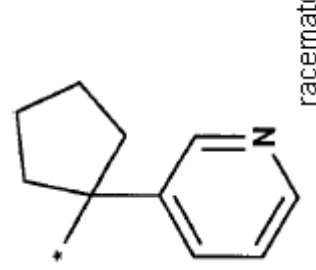
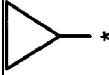
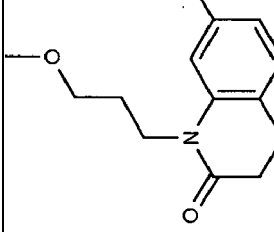
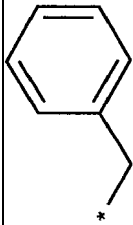
147			H		(quiral) EM: [M+1] ⁺ = 573 HPLC: c ₁₈ et = 2,91
148			H		(quiral) EM: [M+1] ⁺ = 587 HPLC: c ₁₈ et = 3,05
149			H		(quiral) EM: [M+1] ⁺ = 586 HPLC: c ₁₈ et = 2,56

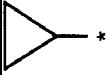
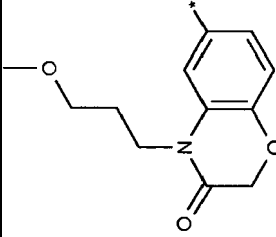
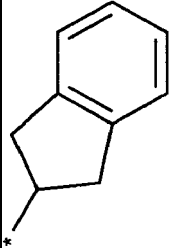
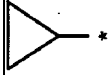
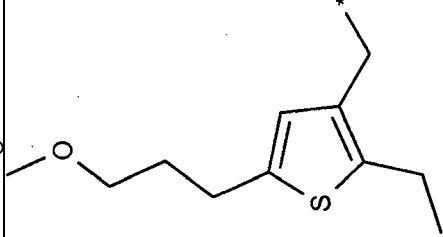
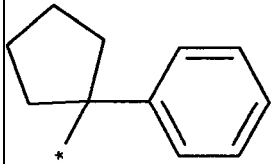
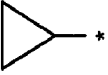
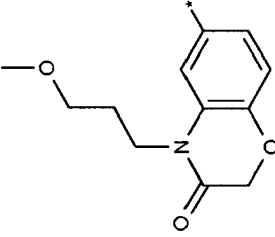
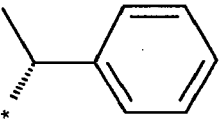
150			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 1,91$
151			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ =$ HPLC: $c_{\text{ret}} =$
152			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 583$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,58$
153			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 544$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,40$

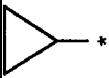
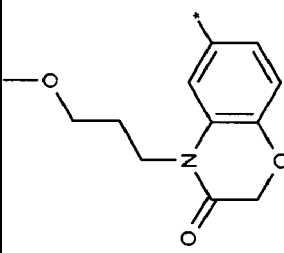
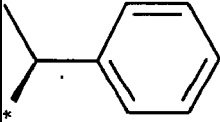
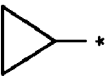
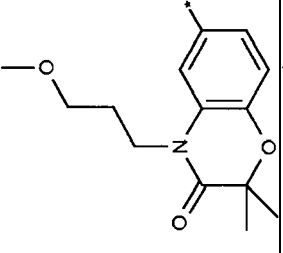
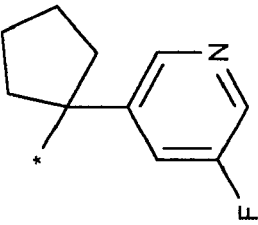
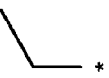
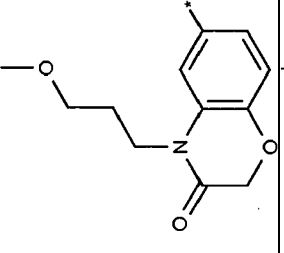
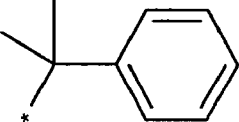
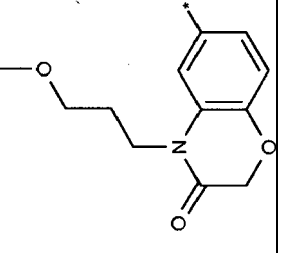
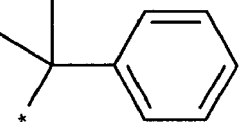
154			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,76$
155			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 2,71$
156			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 577$ HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,07$

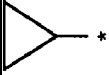
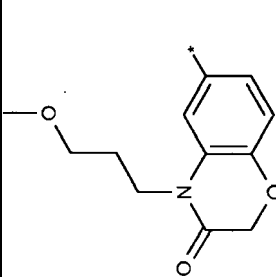
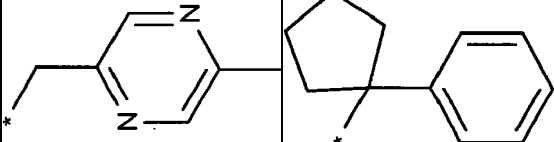
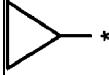
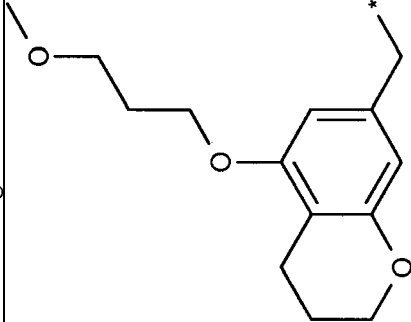
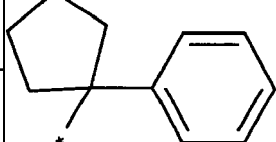
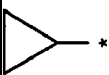
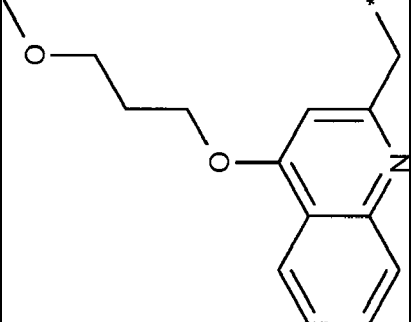
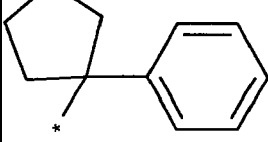
157			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 563$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,30$
158			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,87$
159			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ =$ HPLC: $c_{\text{ret}} =$

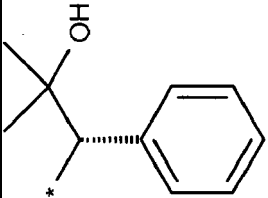
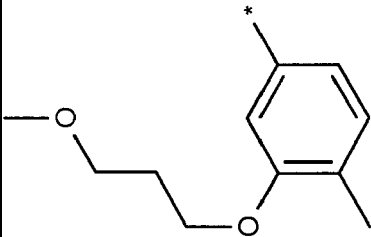
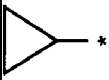
160			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ =$ HPLC: $c_{Ret} =$
161			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ =$ HPLC: $c_{Ret} =$
162			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 543$ HPLC: $c_{Ret} = 2,37$
163			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $A_{Ret} = 2,25$

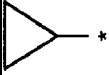
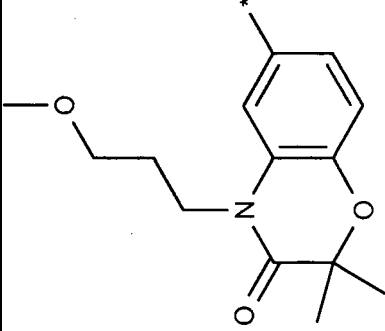
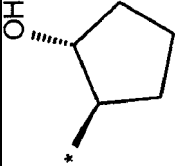
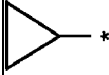
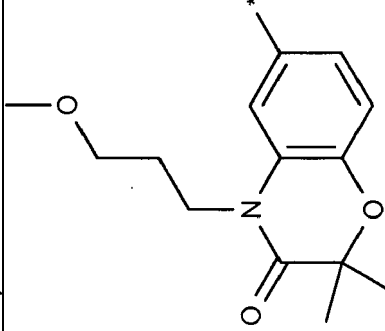
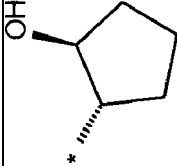
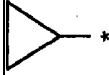
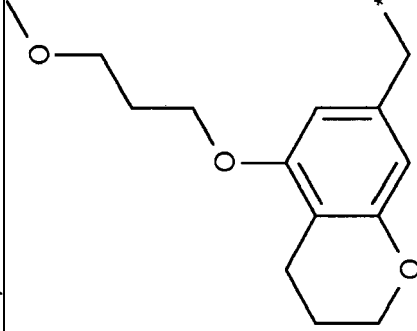
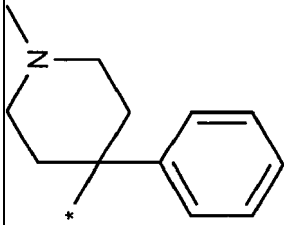
164			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 564$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,95$
165			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 632$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,25$
166			H		EM: $[M+1]^+ = 604$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,1425$
167			H		EM: $[M+1]^+ = 549$ HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,62$

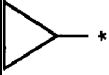
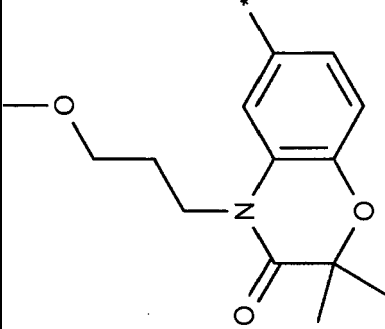
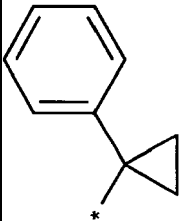
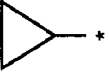
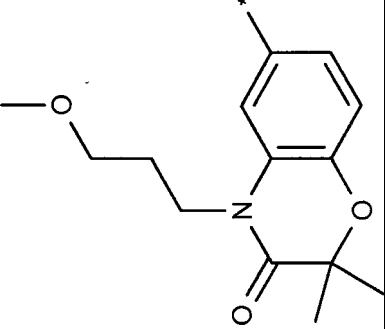
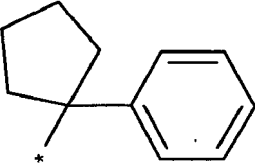
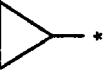
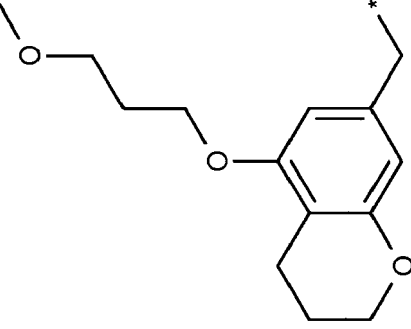
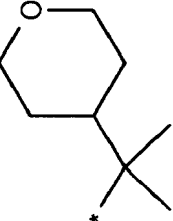
168			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,75$
169			H		EM: $[M+1]^+ = 522$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 3,29$
170			H		EM: $[M+1]^+ = 563$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,99$

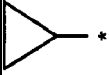
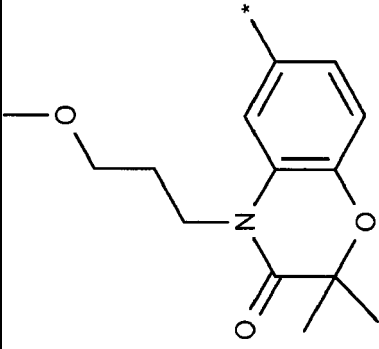
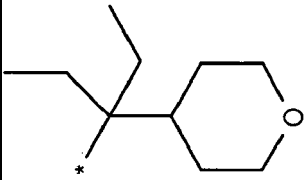
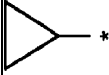
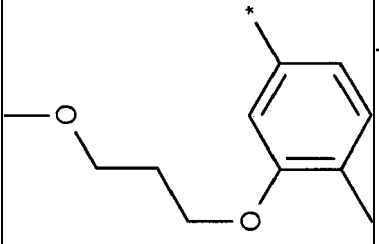
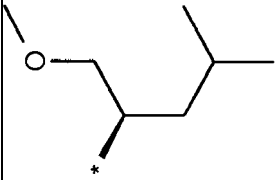
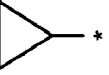
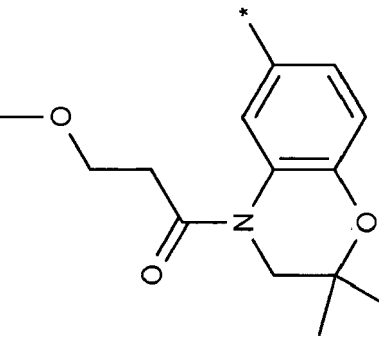
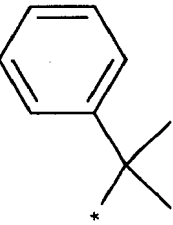
171			H		EM: $[M+1]^+ = 563$ HPLC: $cl_{ret} = 2,96$
172			H		EM: $[M+1]^+ = 622$ HPLC: $cl_{ret} = 2,45$
173			H		EM: $[M+1]^+ = 565$ HPLC: $At_{ret} = 2,82$
174			H		EM: $[M+1]^+ = 551$ HPLC: $At_{ret} = 2,68$

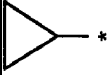
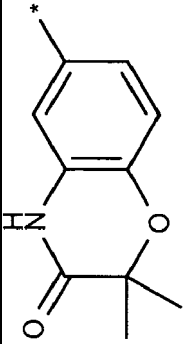
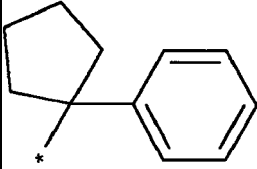
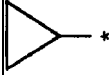
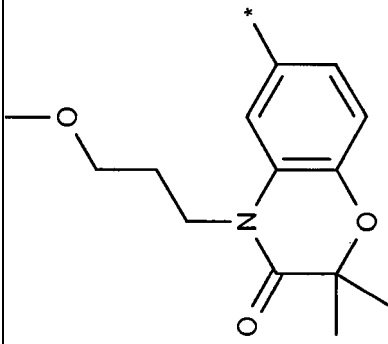
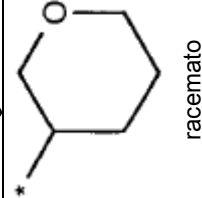
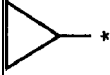
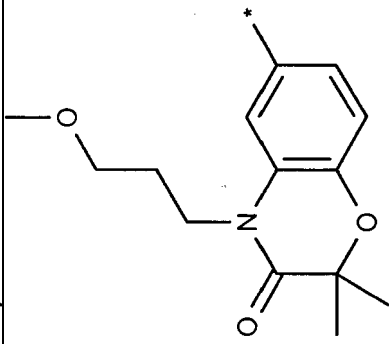
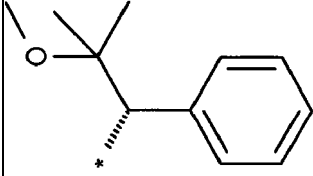
175			H		EM: $[M+1]^+ = 565$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,20$
176			H		EM: $[M+1]^+ = 590$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 3,13$
177			H		EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $t_{\text{ret}} = 2,43$

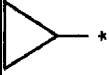
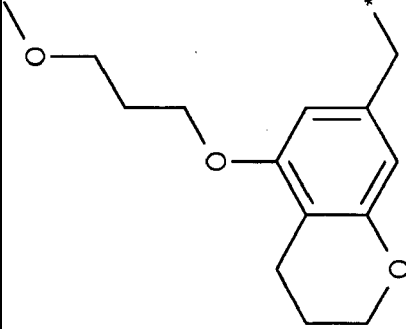
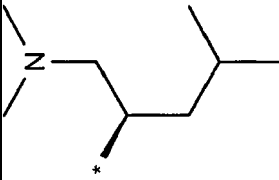
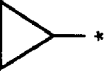
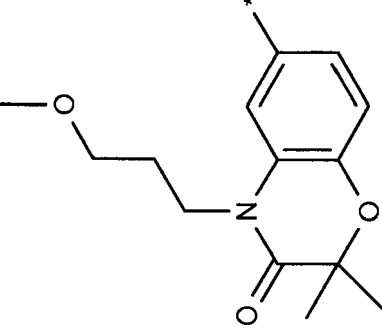
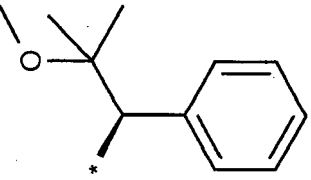
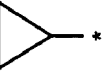
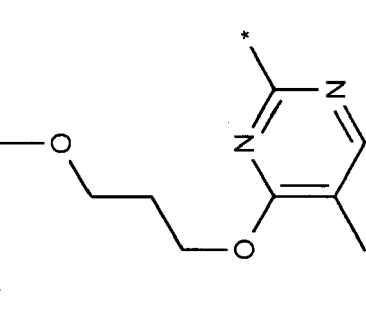
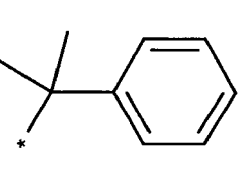
178		EM: $[M+1]^+ = 538$ HPLC: $cl_{ret} = 3,0$
179		EM: $[M+1]^+ = 516$ HPLC: $cl_{ret} = 2,79$
180		EM: $[M+1]^+ = 554$ HPLC: $cl_{ret} = 2,56$

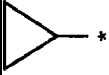
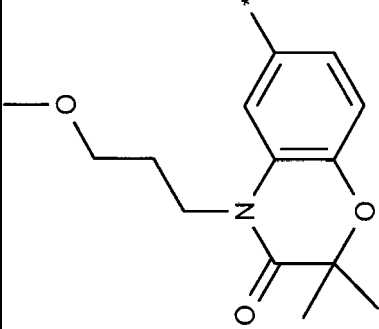
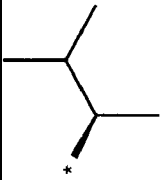
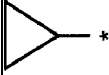
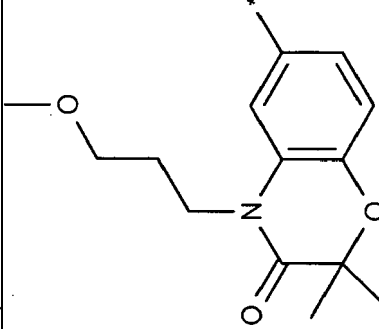
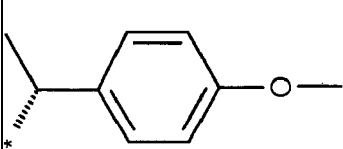
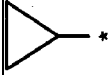
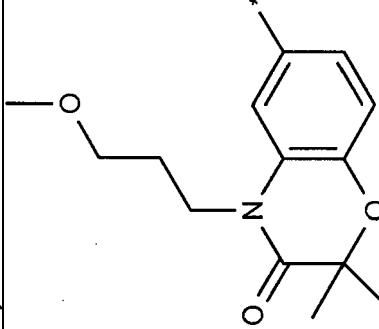
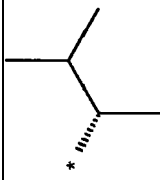
181			H		EM: $[M+1]^+ = 543$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,33$
182			H		EM: $[M+1]^+ = 543$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,4,6$
183			H		EM: $[M+1]^+ = 619$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,62$

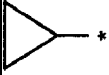
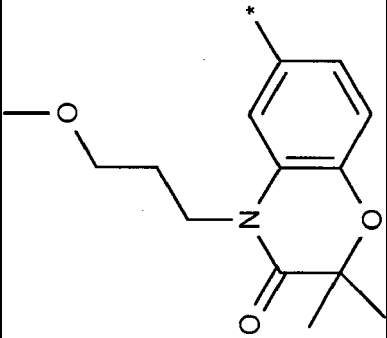
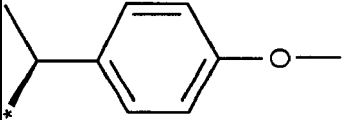
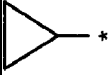
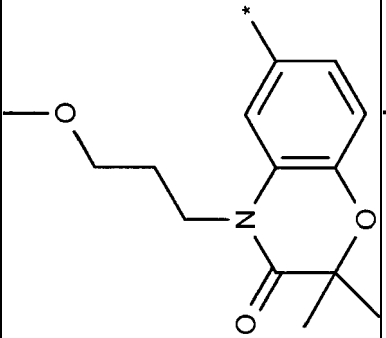
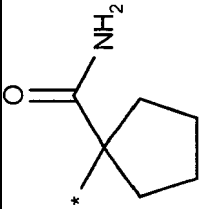
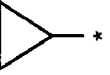
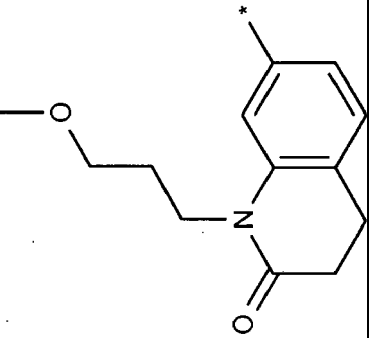
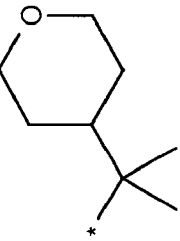
184			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{ret} = 2,94$
185			H		EM: $[M+1]^+ = 603$ HPLC: $cl_{ret} = 2,87$
186			H		EM: $[M+1]^+ = 572$ HPLC: $cl_{ret} = 2,57$

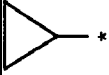
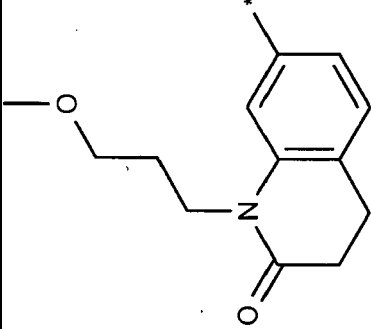
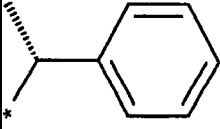
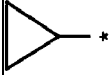
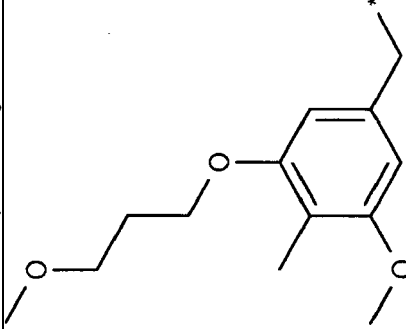
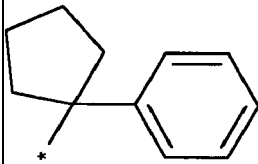
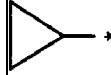
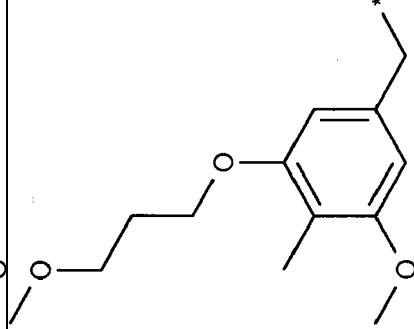
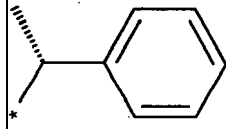
187			H		EM: $[M+1]^+ = 613$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,01$
188			H		EM: $[M+1]^+ = 504$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,26$
189			H		EM: $[M+1]^+ = 577$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,99$

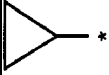
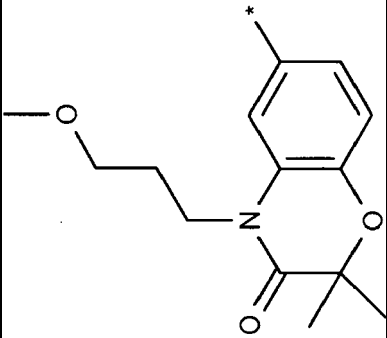
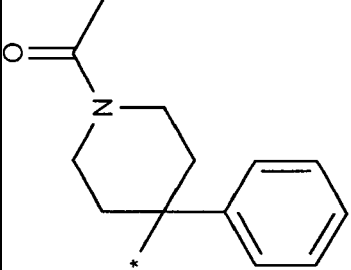
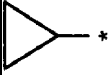
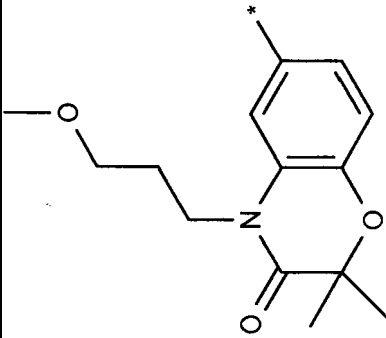
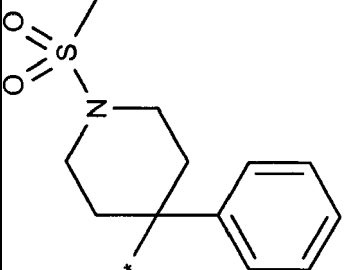
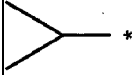
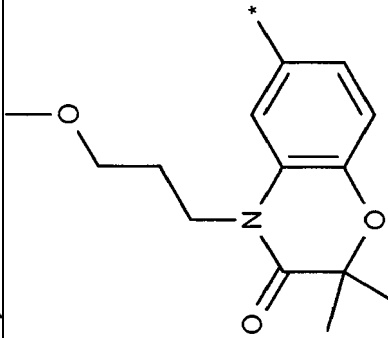
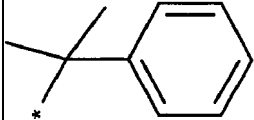
190			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $c_{Ret} = 3,00$
191			H		EM: $[M+1]^+ = 542$ HPLC: $c_{Ret} = 2,53, 2,57$
192			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $c_{Ret} = 3,20$

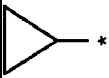
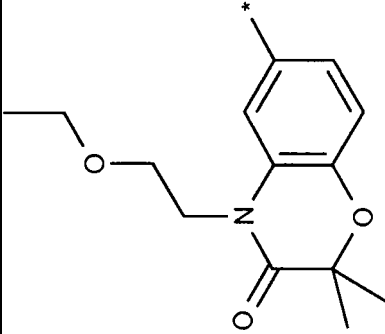
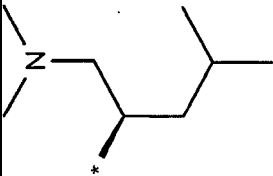
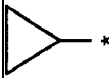
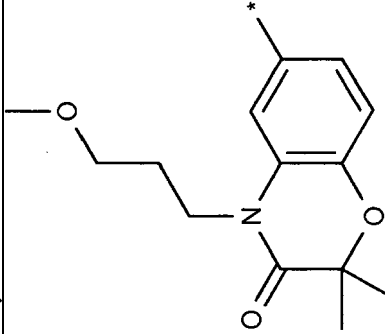
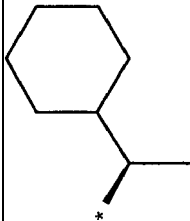
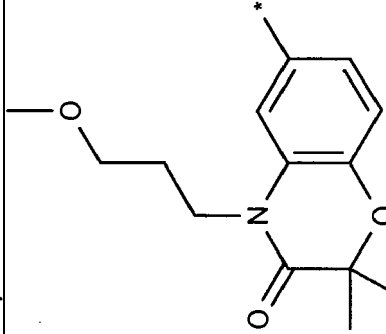
193			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 2,67$
194			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $cl_{ret} = 3,18$
195			H		EM: $[M+1]^+ = 510$ HPLC: $cl_{ret} = 2,86$

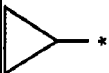
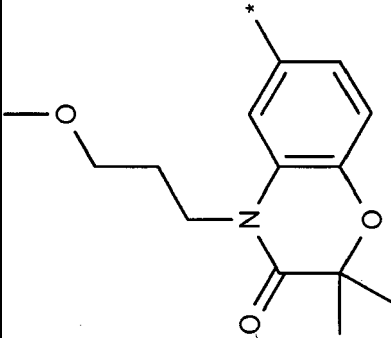
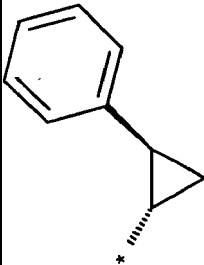
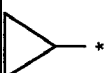
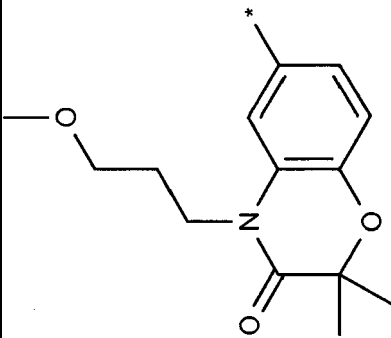
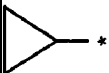
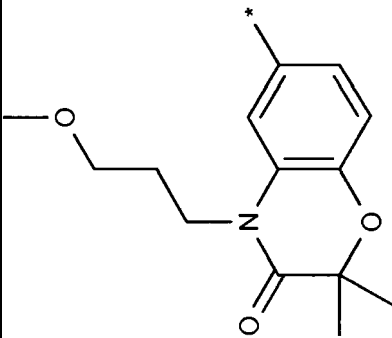
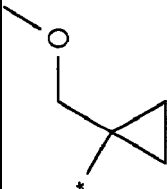
196			H		EM: $[M+1]^+ = 529$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,89$
197			H		EM: $[M+1]^+ = 593$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,96$
198			H		EM: $[M+1]^+ = 529$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,87$

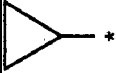
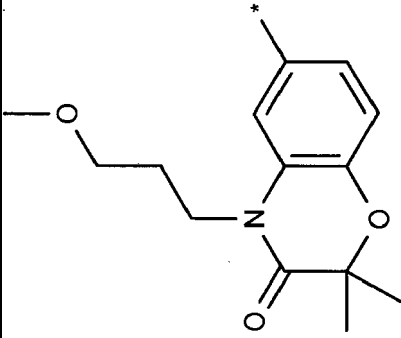
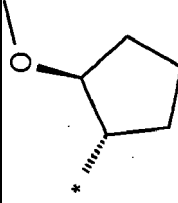
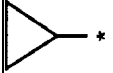
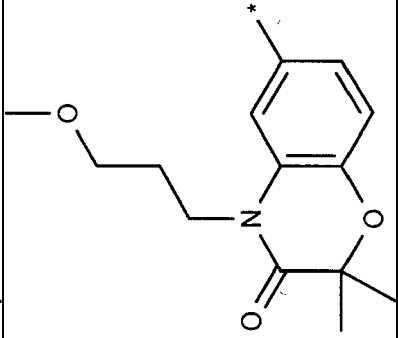
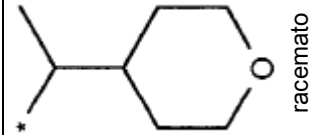
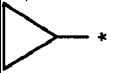
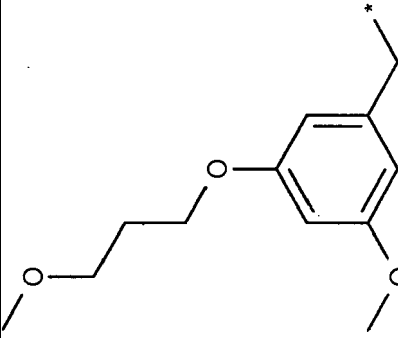
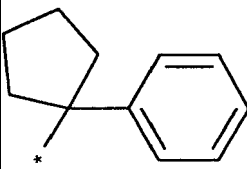
199			H		EM: $[M+1]^+ = 593$ HPLC: $t_{Ret} = 2,97$
200			H		EM: $[M+1]^+ = 570$ HPLC: $t_{Ret} = 2,54$
201			H		EM: $[M+1]^+ = 555$ HPLC: $t_{Ret} = 2,40$

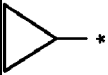
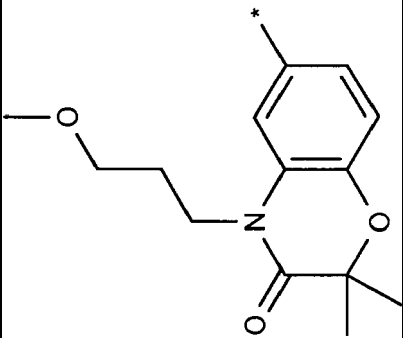
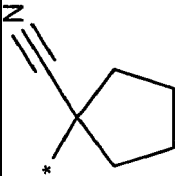
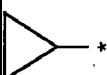
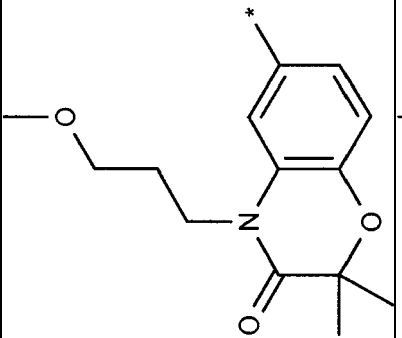
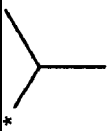
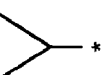
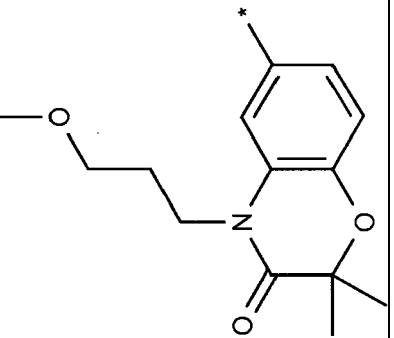
202			H		EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $cl_{ret} = 2,66$
203			H		EM: $[M+1]^+ = 578$ HPLC: $cl_{ret} = 3,60$
204			H		EM: $[M+1]^+ = 538$ HPLC: $cl_{ret} = 3,28$

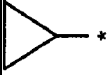
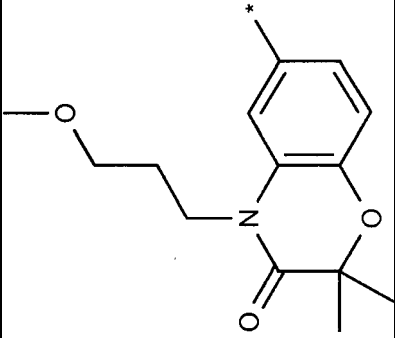
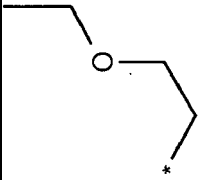
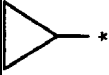
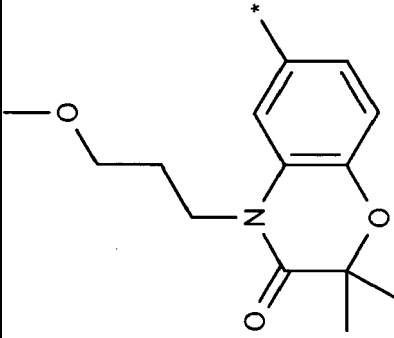
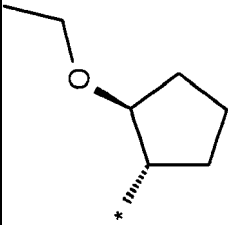
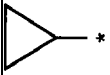
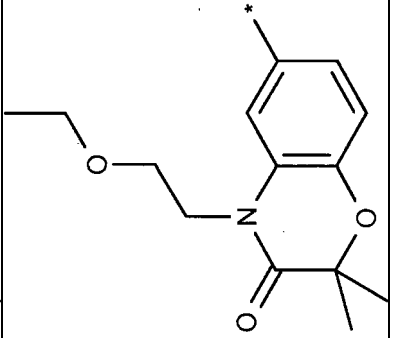
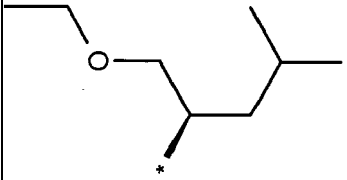
205			H		EM: $[M+1]^+ = 660$ HPLC: $cl_{ret} = 2,75$
206			H		EM: $[M+1]^+ = 696$ HPLC: $cl_{ret} = 2,99$
207			H		EM: $[M+1]^+ = 579$ HPLC: $cl_{ret} = 3,20$

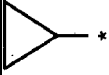
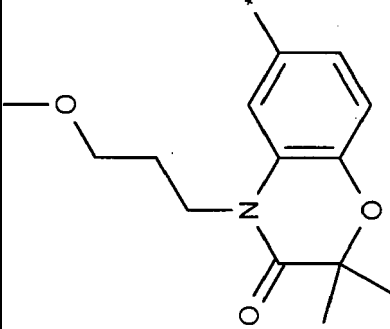
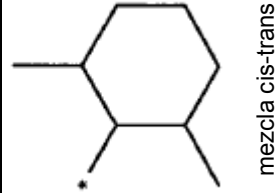
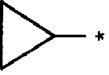
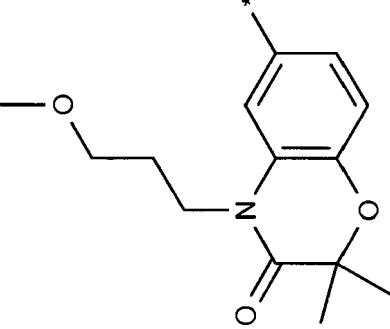
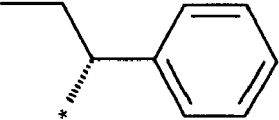
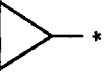
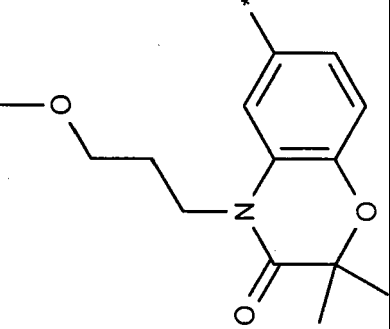
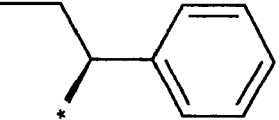
208			H		EM: $[M+1]^+ = 586$ HPLC: $t_{Ret} = 2,25$
209			H		EM: $[M+1]^+ = 569$ HPLC: $t_{Ret} = 3,27$
210			H		EM: $[M+1]^+ = 499$ HPLC: $t_{Ret} = 2,53$

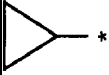
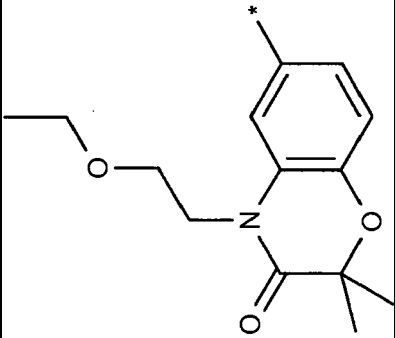
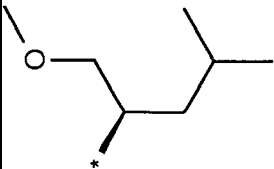
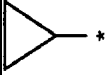
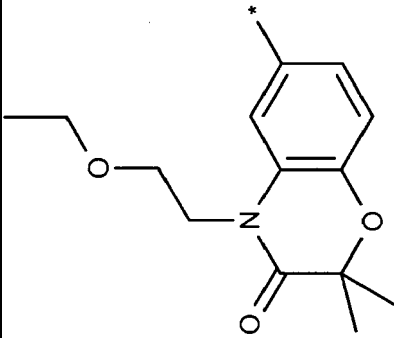
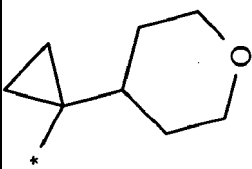
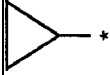
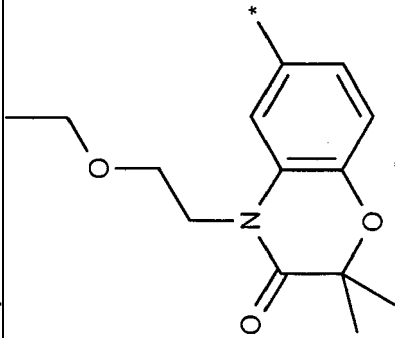
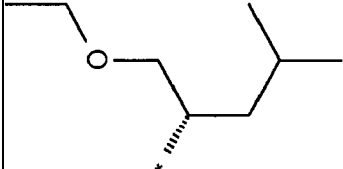
211			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{ret} = 3,08$
212			H		EM: $[M+1]^+ = 513$ HPLC: $cl_{ret} = 2,71$
213			H		EM: $[M+1]^+ = 543$ HPLC: $cl_{ret} = 2,54$

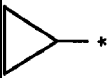
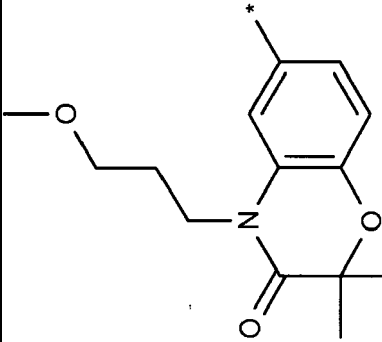
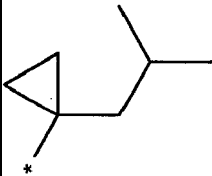
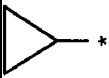
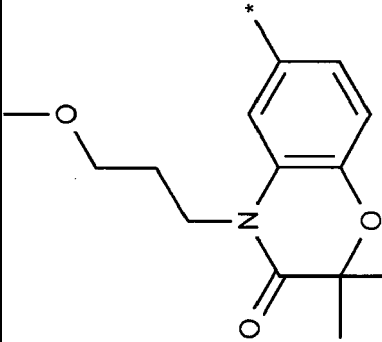
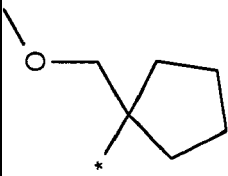
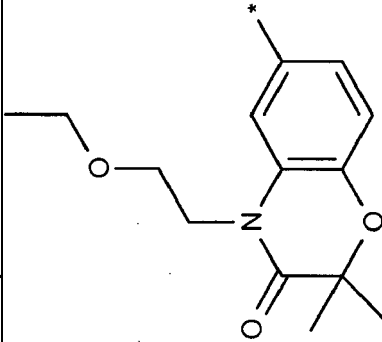
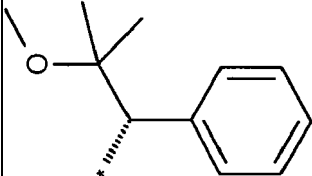
214			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,69$
215			H		EM: $[M+1]^+ = 570$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,59, 2,65$
216			H		EM: $[M+1]^+ = 564$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,29$

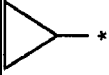
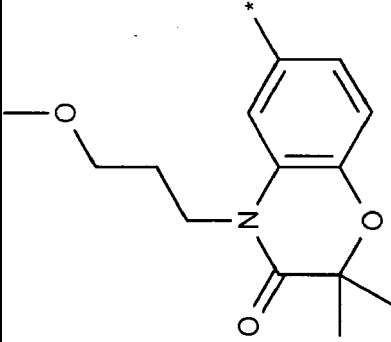
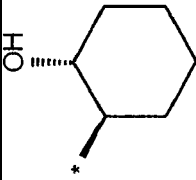
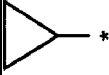
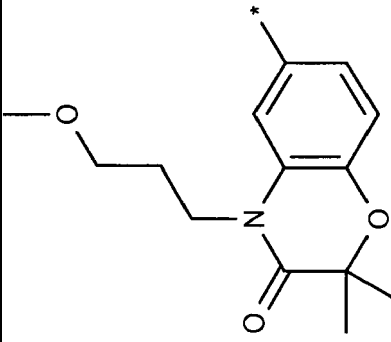
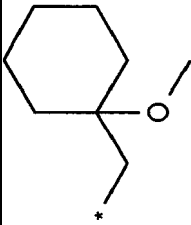
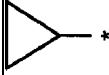
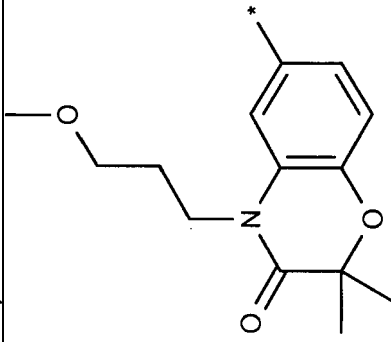
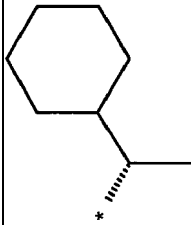
217			H		EM: $[M+1]^+ = 552$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,79$
218			H		EM: $[M+1]^+ = 501$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,63$
219			H		EM: $[M+1]^+ = 503$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,30$

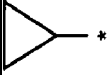
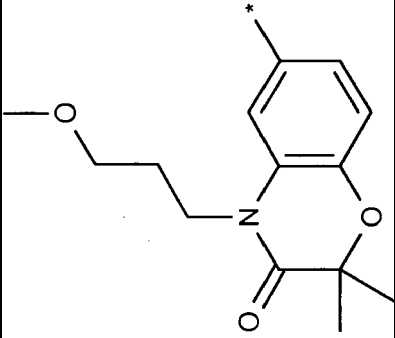
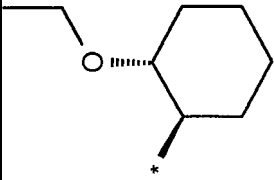
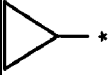
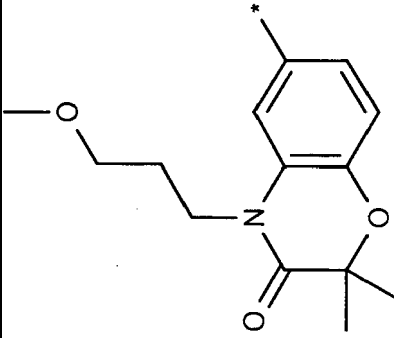
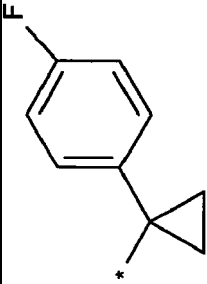
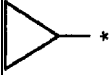
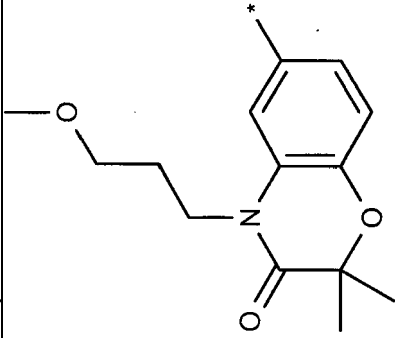
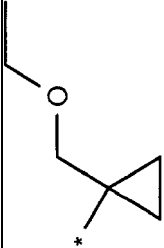
220			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $cl_{ret} = 2,58$
221			H		EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $cl_{ret} = 2,81$
222			H		EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $cl_{ret} = 3,17$

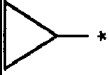
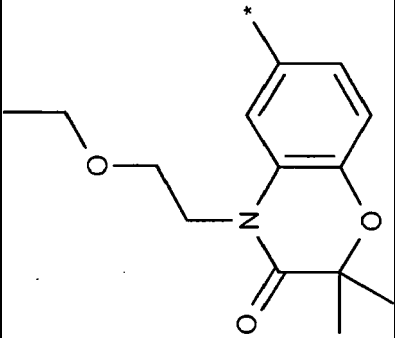
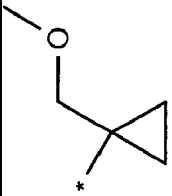
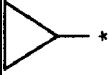
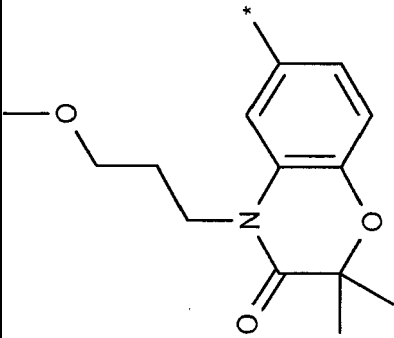
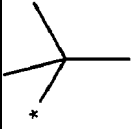
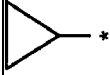
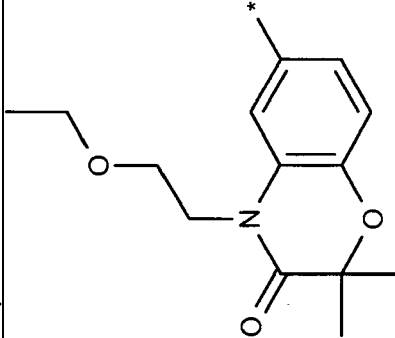
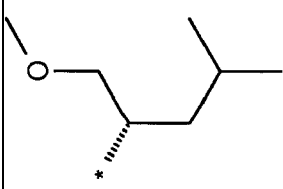
223			H		EM: $[M+1]^+ = 569$ HPLC: $cl_{ret} = 3,20$
224			H		EM: $[M+1]^+ = 577$ HPLC: $cl_{ret} = 3,13$
225			H		EM: $[M+1]^+ = 577$ HPLC: $cl_{ret} = 3,12$

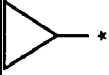
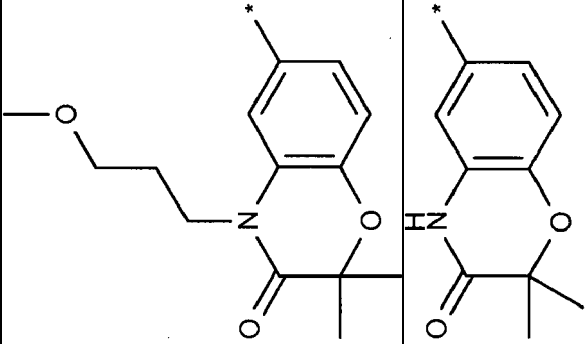
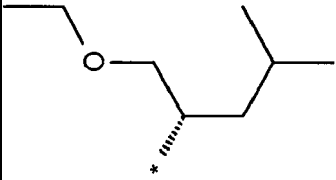
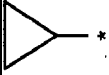
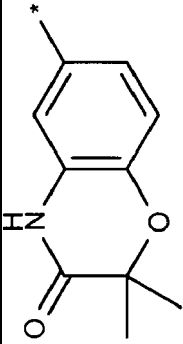
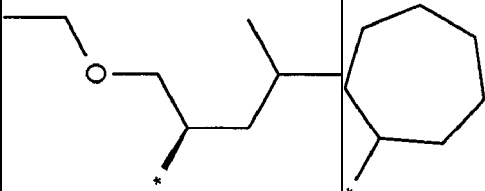
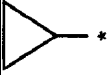
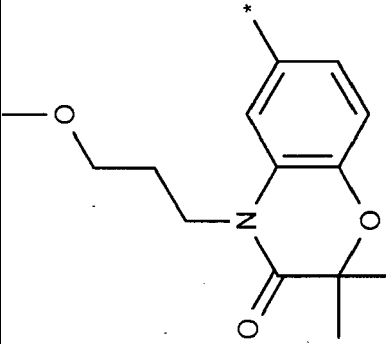
226			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 3,03$
227			H		EM: $[M+1]^+ = 583$ HPLC: $cl_{ret} = 2,67$
228			H		EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $cl_{ret} = 2,78$

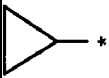
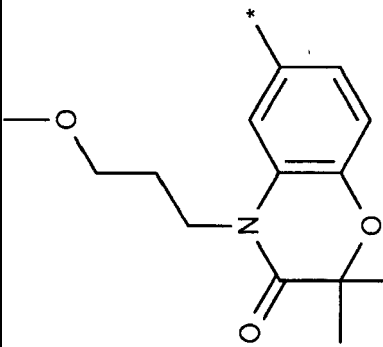
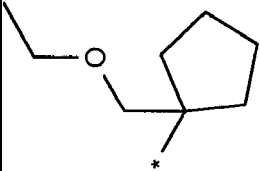
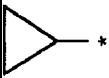
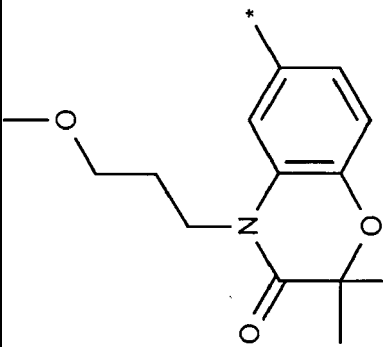
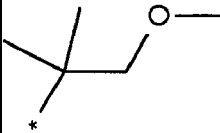
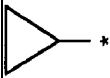
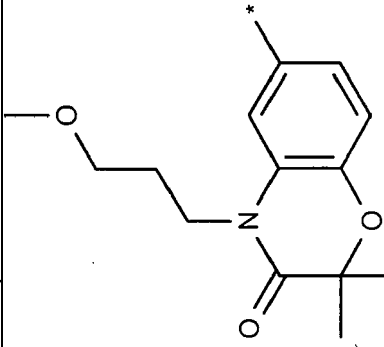
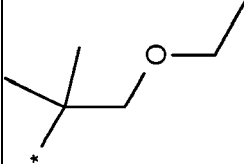
229			H		EM: $[M+1]^+ = 555$ HPLC: $ct_{Ret} = 3,04$
230			H		EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $At_{Ret} = 2,50$
231			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $At_{Ret} = 2,87$

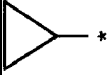
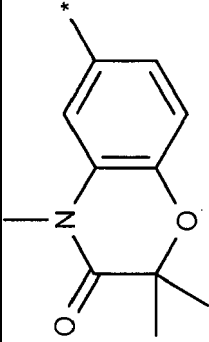
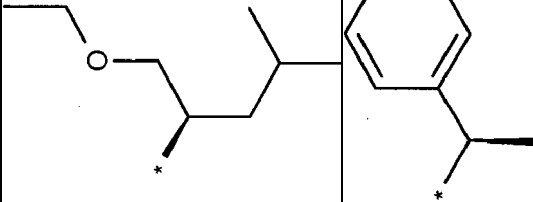
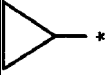
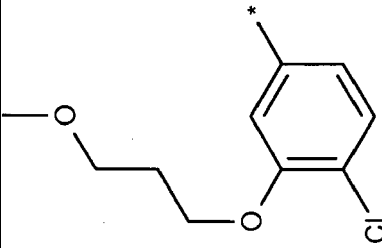
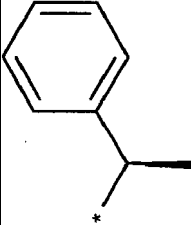
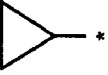
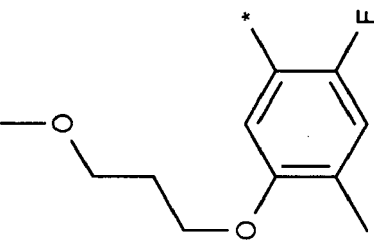
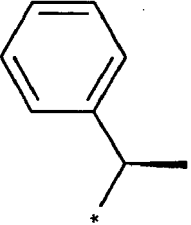
232			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $cl_{ret} = 2,52$
233			H		EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $cl_{ret} = 2,85$
234			H		EM: $[M+1]^+ = 569$ HPLC: $cl_{ret} = 3,19$

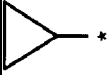
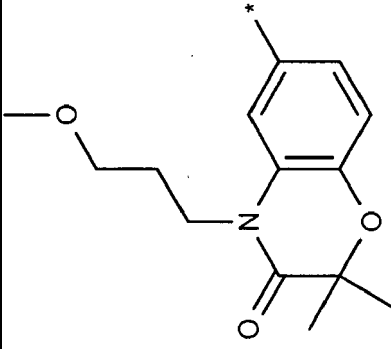
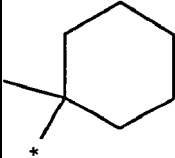
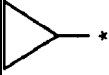
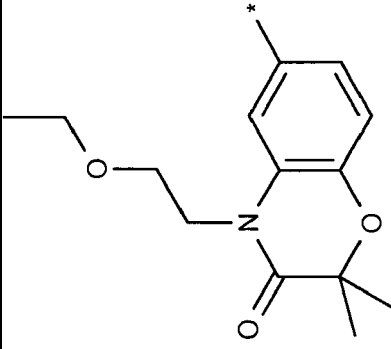
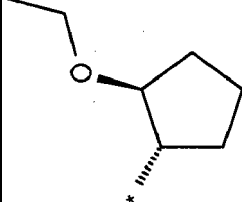
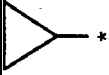
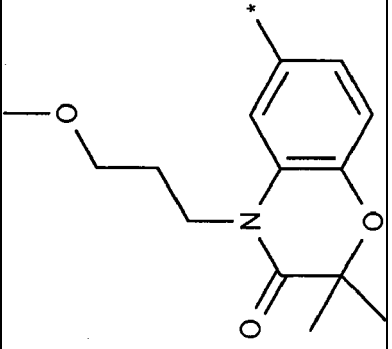
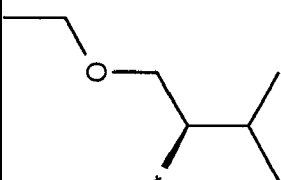
235			H		EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $cl_{ret} = 2,79$
236			H		EM: $[M+1]^+ = 593$ HPLC: $cl_{ret} = 3,04$
237			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $cl_{ret} = 2,65$

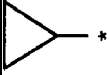
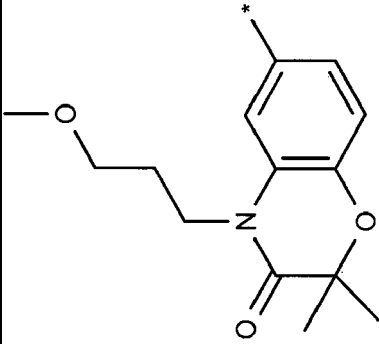
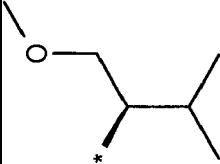
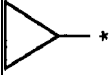
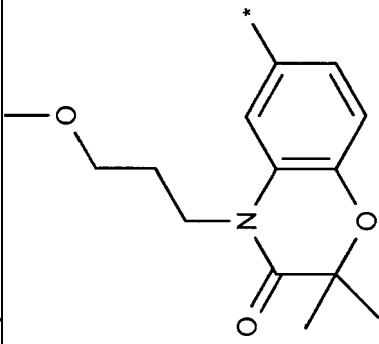
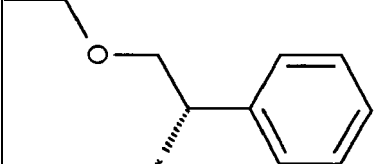
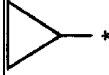
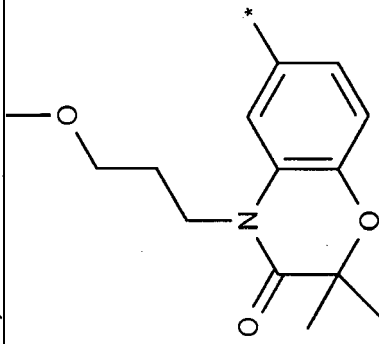
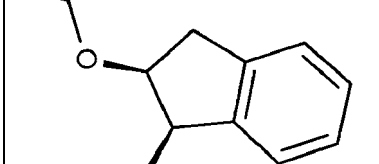
238			H		EM: $[M+1]^+ = 543$ HPLC: $cl_{ret} = 2,60$
239			H		EM: $[M+1]^+ = 515$ HPLC: $cl_{ret} = 2,79$
240			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 3,07$

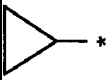
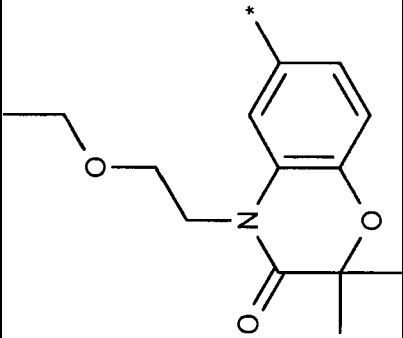
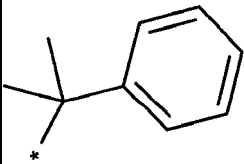
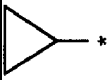
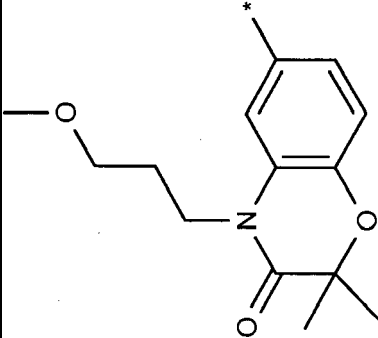
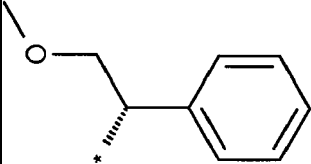
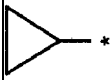
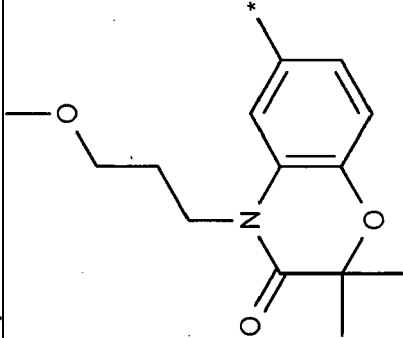
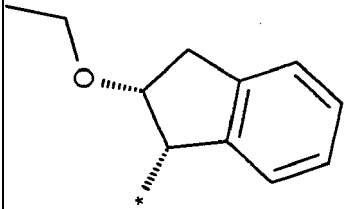
241			H		EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $c t_{\text{Ret}} = 3,09$
242			H		EM: $[M+1]^+ = 515$ HPLC: $c t_{\text{Ret}} = 2,84$
243			H		EM: $[M+1]^+ = 555$ HPLC: $c t_{\text{Ret}} = 3,06$

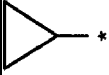
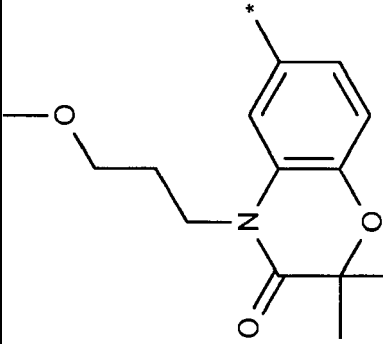
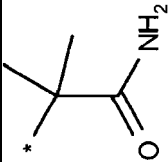
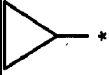
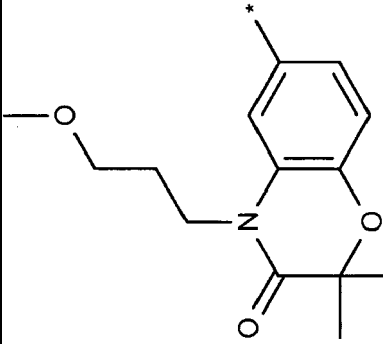
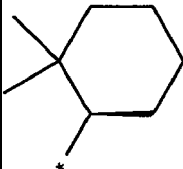
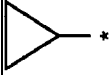
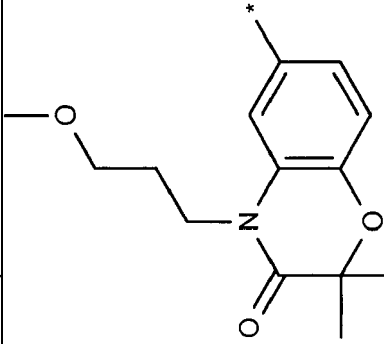
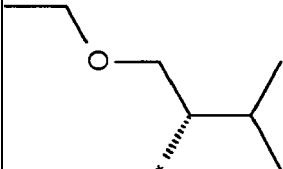
244			H		EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $c_{Ret} = 3,03$
245			H		EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $c_{Ret} = 2,73$
246			H		EM: $[M+1]^+ = 559$ HPLC: $c_{Ret} = 2,88$

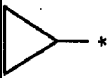
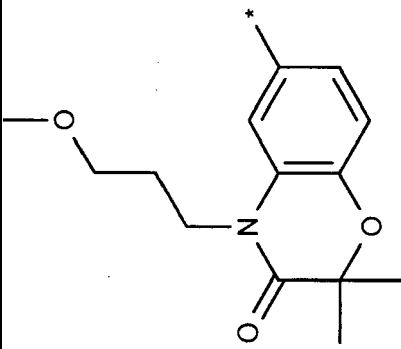
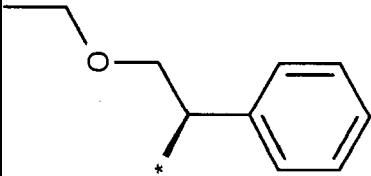
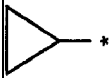
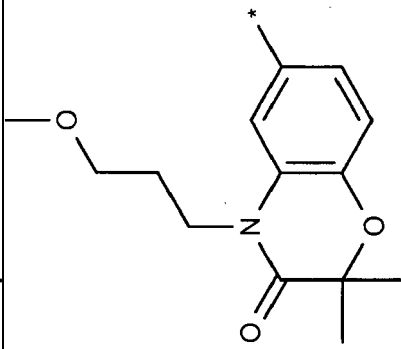
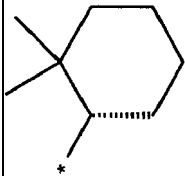
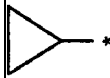
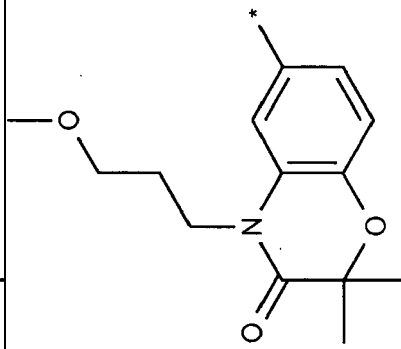
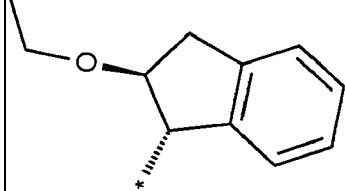
247			H		EM: $[M+1]^+ = 529$ HPLC: $ct_{ret} = 2,93$
248			H		EM: $[M+1]^+ = 514$ HPLC: $ct_{ret} = 3,15$
249			H		EM: $[M+1]^+ = 512$ HPLC: $ct_{ret} = 3,18$

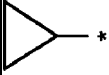
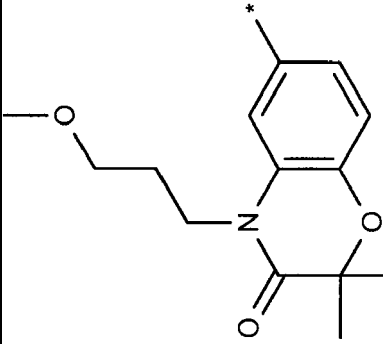
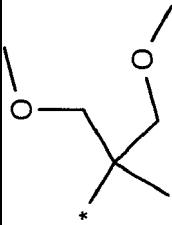
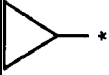
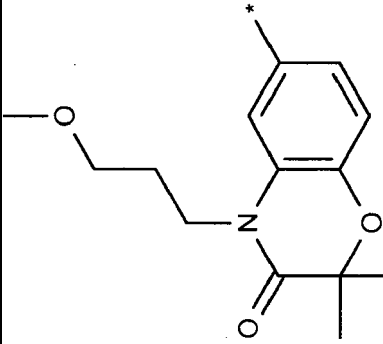
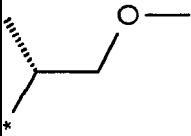
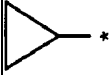
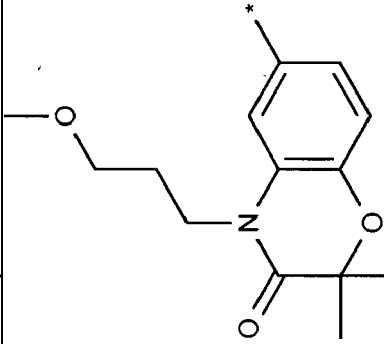
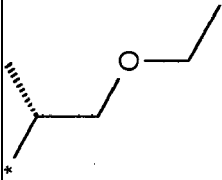
250			H		EM: $[M+1]^+ = 555$ HPLC: $cl_{ret} = 3,11$
251			H		EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $cl_{ret} = 2,81$
252			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 2,92$

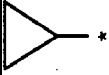
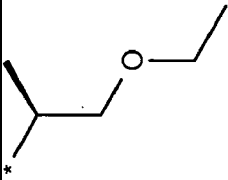
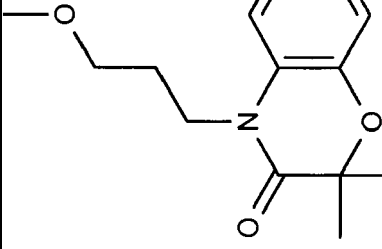
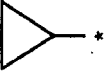
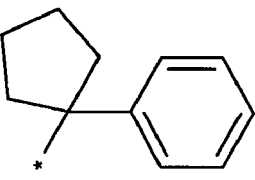
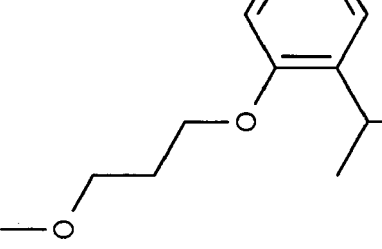
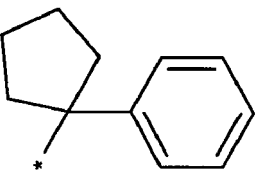
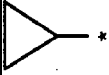
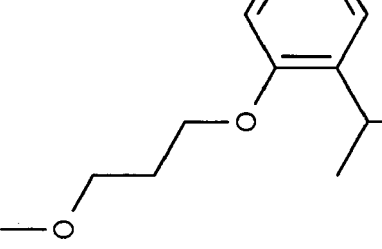
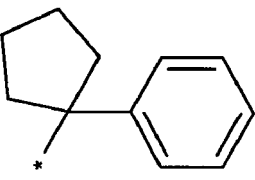
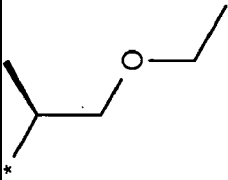
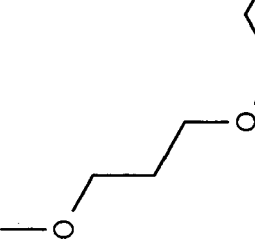
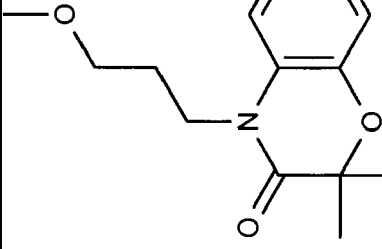
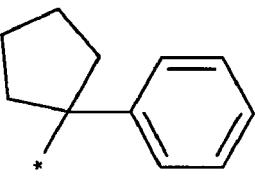
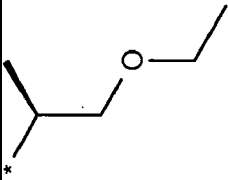
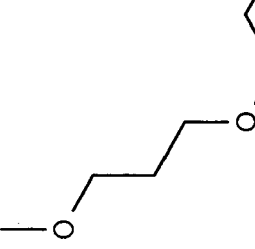
253			H		EM: $[M+1]^+ = 559$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,74$
254			H		EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,08$
255			H		EM: $[M+1]^+ = 619$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,13$

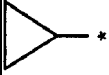
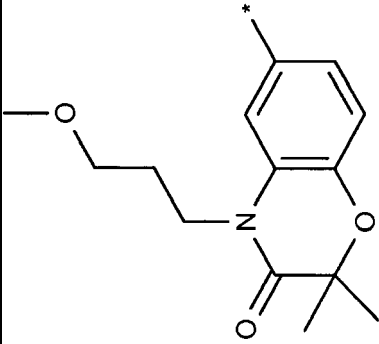
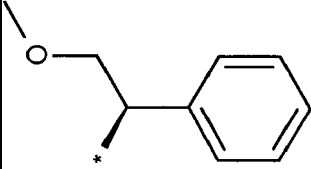
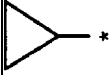
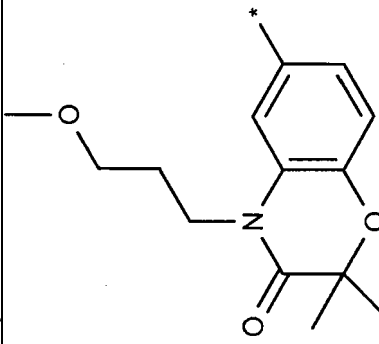
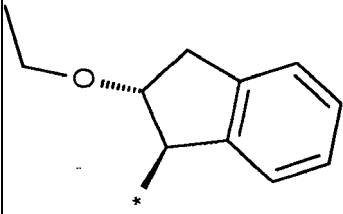
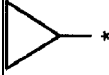
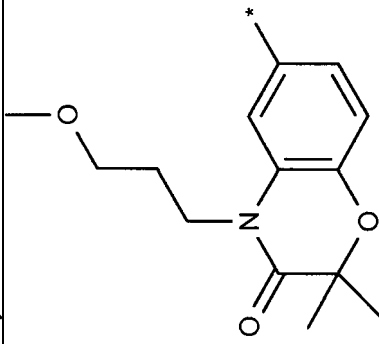
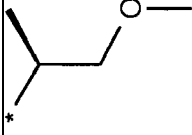
256			H		EM: $[M+1]^+ = 577$ HPLC: $t_{Ret} = 3,14$
257			H		EM: $[M+1]^+ = 593$ HPLC: $t_{Ret} = 2,94$
258			H		EM: $[M+1]^+ = 619$ HPLC: $t_{Ret} = 3,20$

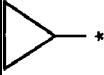
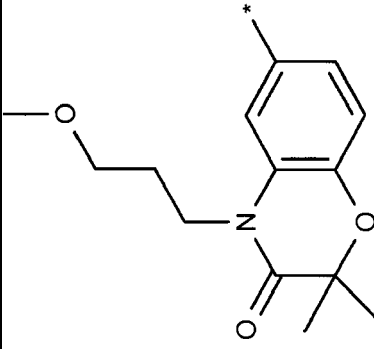
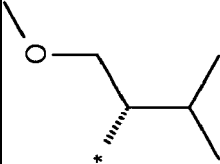
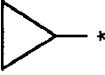
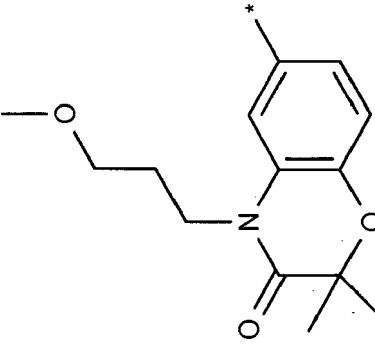
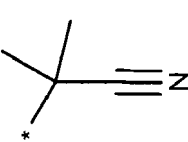
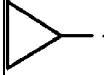
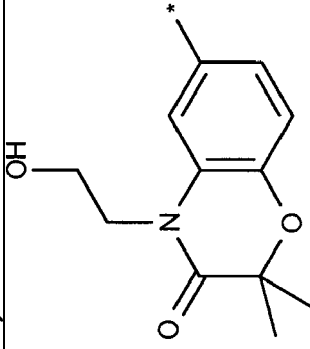
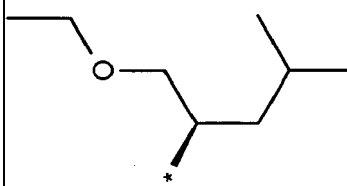
259			H		EM: $[M+1]^+ = 544$ HPLC: $c_{Ret} = 2,38$
260			H		EM: $[M+1]^+ = 569$ HPLC: $c_{Ret} = 3,19$
261			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $c_{Ret} = 2,97$

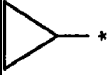
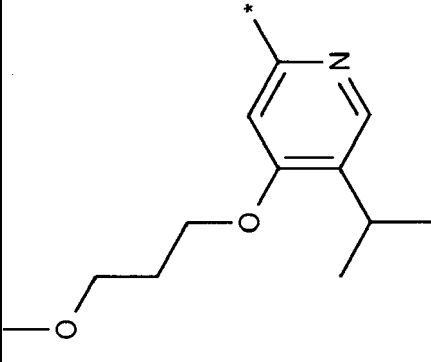
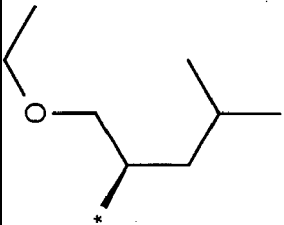
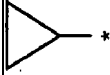
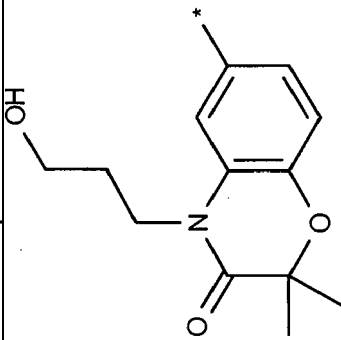
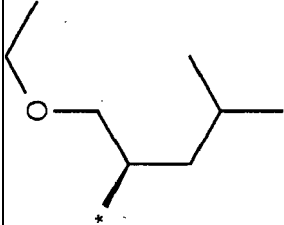
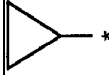
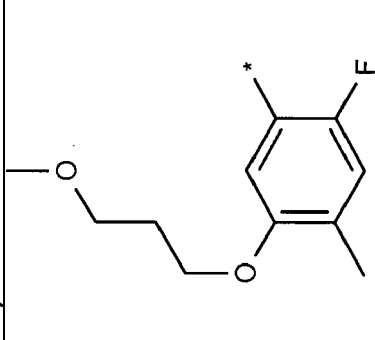
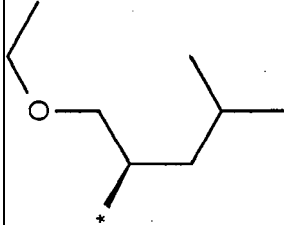
262			H		EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $c_{Ret} = 3,06$
263			H		EM: $[M+1]^+ = 569$ HPLC: $c_{Ret} = 3,19$
264			H		EM: $[M+1]^+ = 619$ HPLC: $c_{Ret} = 3,05$

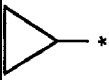
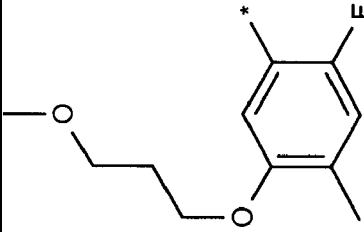
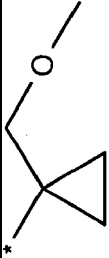
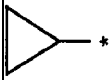
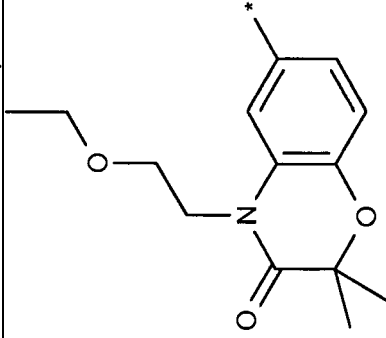
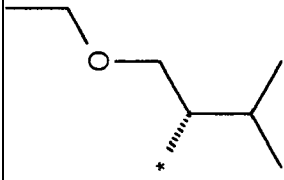
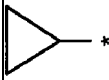
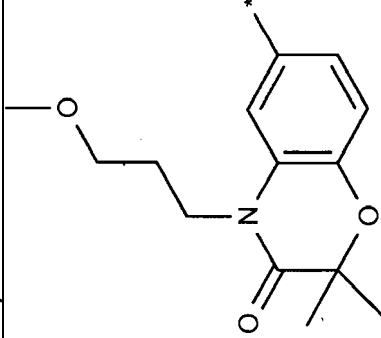
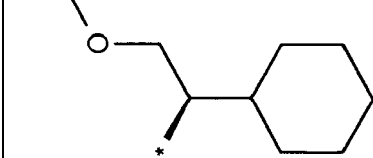
265			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $c_{Ret} = 2,73$
266			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $c_{Ret} = 2,54$
267			H		EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $c_{Ret} = 2,68$

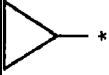
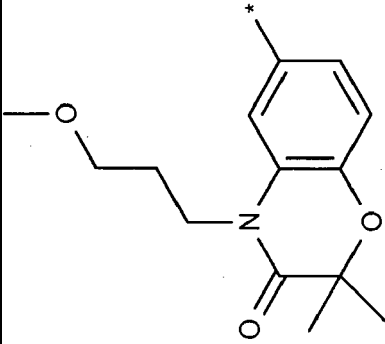
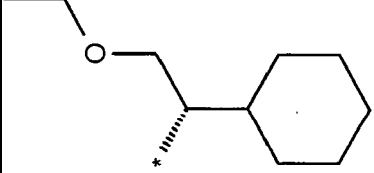
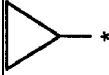
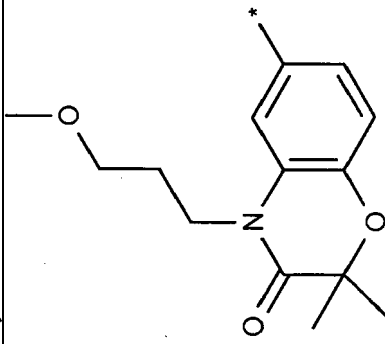
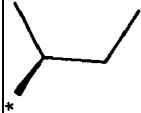
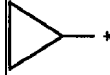
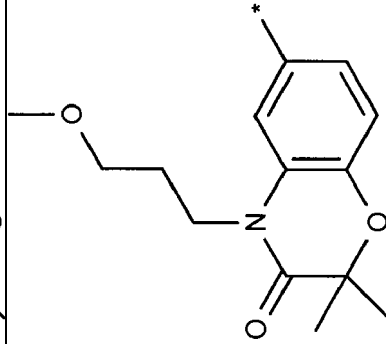
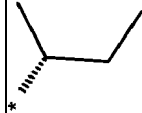
268			H					H		EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,68$	EM: $[M+1]^+ = 563$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,48$
269										EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,68$	EM: $[M+1]^+ = 563$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,48$

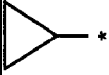
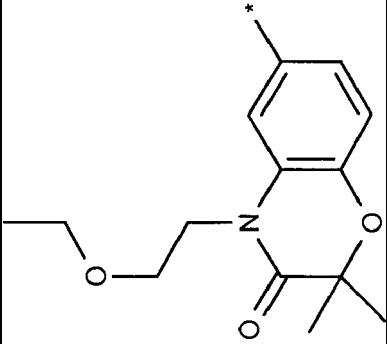
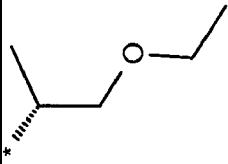
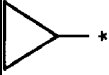
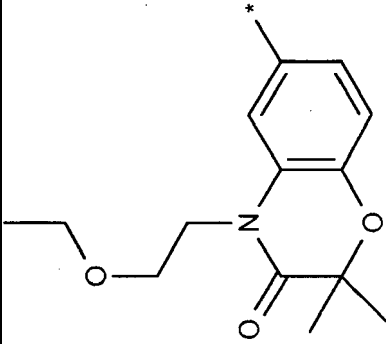
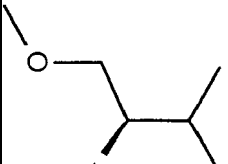
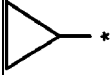
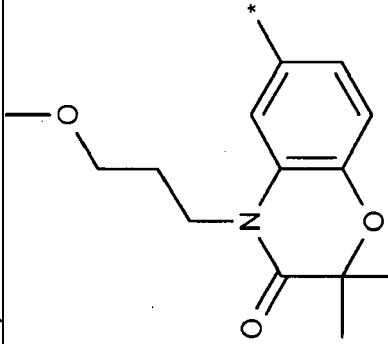
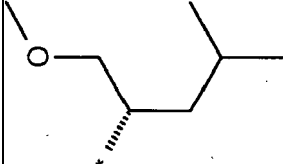
270			H		EM: $[M+1]^+ = 593$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,90$
271			H		EM: $[M+1]^+ = 619$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,70$
272			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,58$

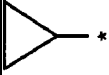
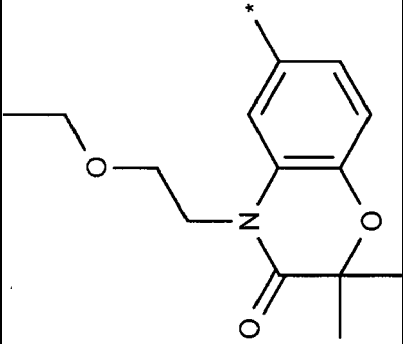
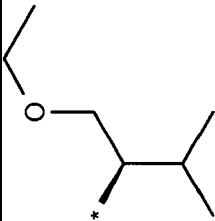
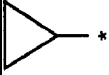
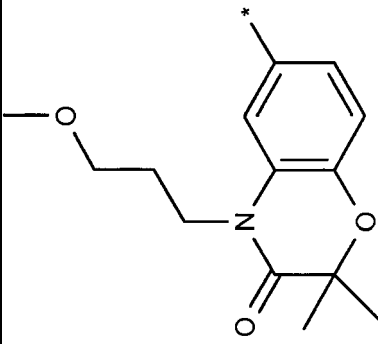
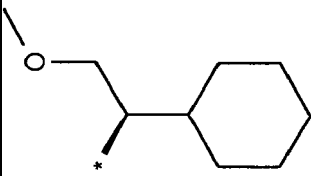
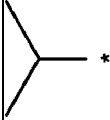
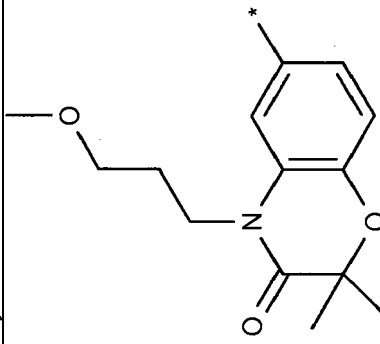
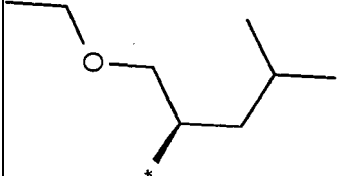
273			H		EM: $[M+1]^+ = 559$ HPLC: $t_{Ret} = 2,80$
274			H		EM: $[M+1]^+ = 526$ HPLC: $t_{Ret} = 2,63$
275			H		EM: $[M+1]^+ = 559$ HPLC: $t_{Ret} = 2,94$

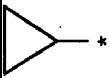
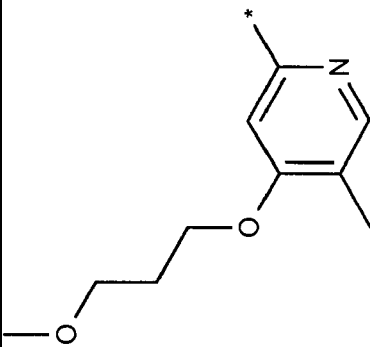
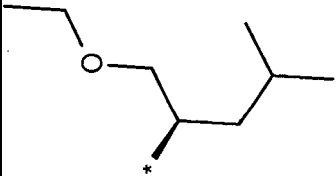
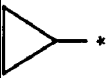
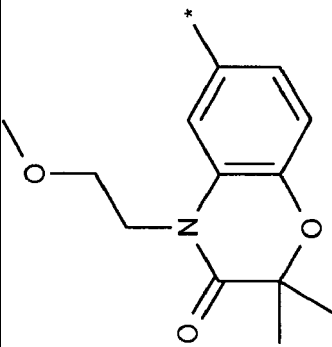
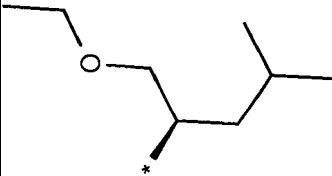
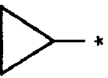
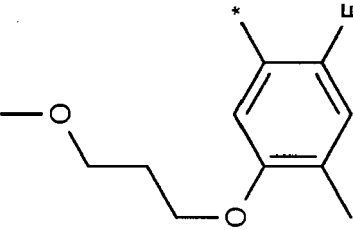
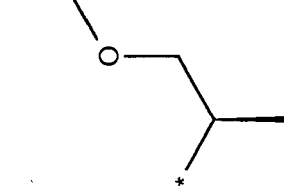
276			H		EM: $[M+1]^+ = 547$ HPLC: $cl_{ret} = 2,86$
277			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 2,93$
278			H		EM: $[M+1]^+ = 536$ HPLC: $cl_{ret} = 3,41$

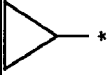
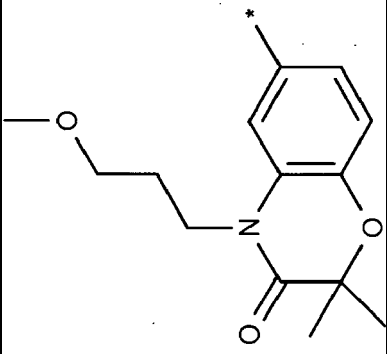
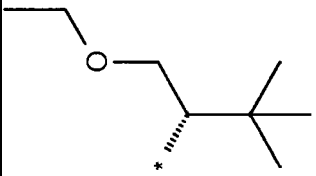
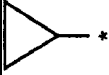
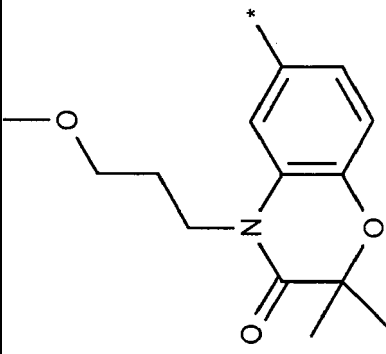
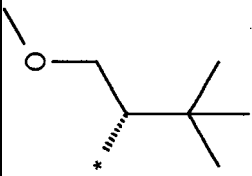
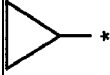
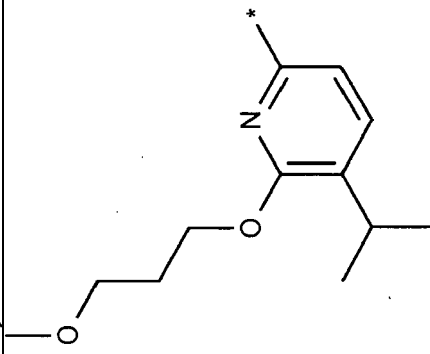
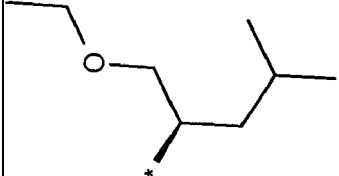
279			H		EM: $[M+1]^+ = 492$ HPLC: $cl_{ret} = 2,79$
280			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 3,07$
281			H		EM: $[M+1]^+ = 613$ HPLC: $cl_{ret} = 3,34$

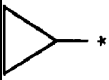
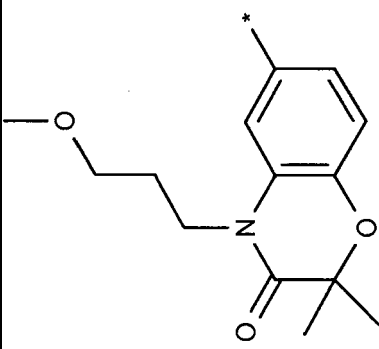
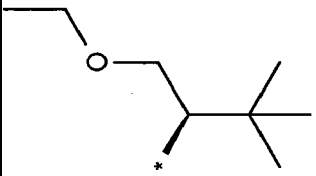
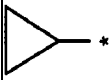
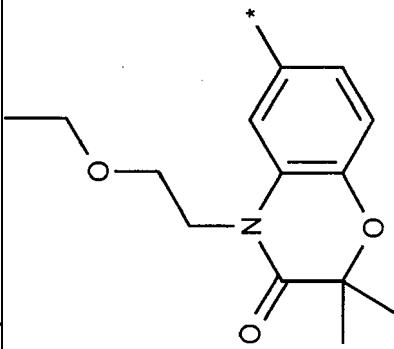
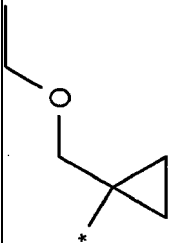
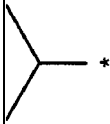
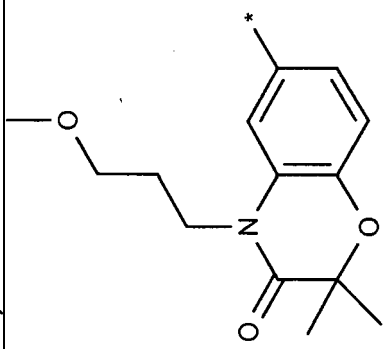
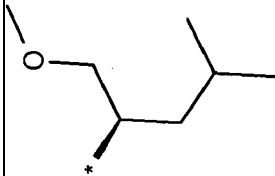
282			H		EM: $[M+1]^+ = 613$ HPLC: $cl_{ret} = 3,39$
283			H		EM: $[M+1]^+ = 515$ HPLC: $cl_{ret} = 2,79$
284			H		EM: $[M+1]^+ = 515$ HPLC: $cl_{ret} = 2,81$

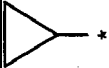
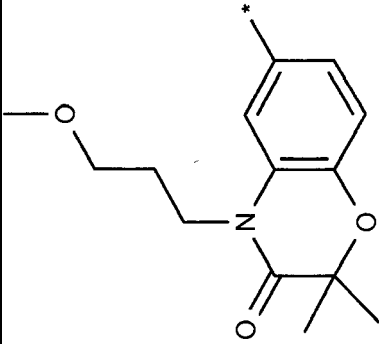
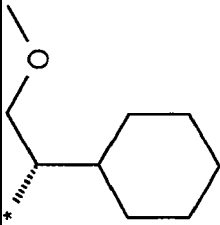
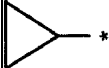
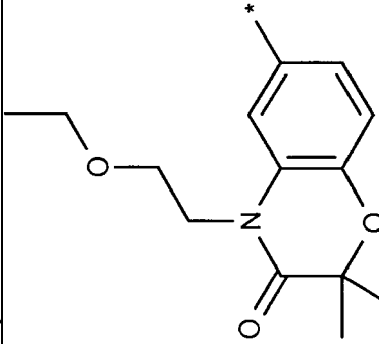
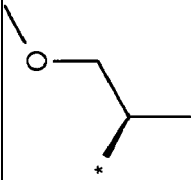
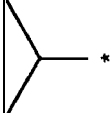
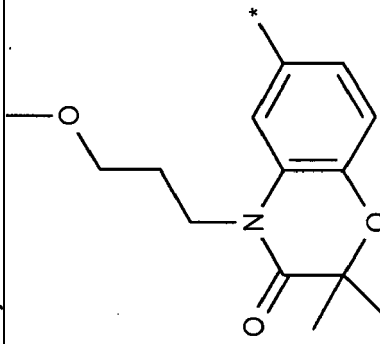
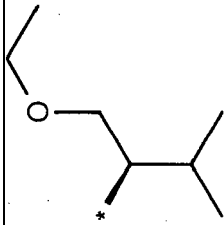
285			H		EM: $[M+1]^+ = 545$ HPLC: $cl_{ret} = 2,82$
286			H		EM: $[M+1]^+ = 559$ HPLC: $cl_{ret} = 2,90$
287			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 3,06$

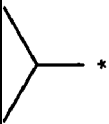
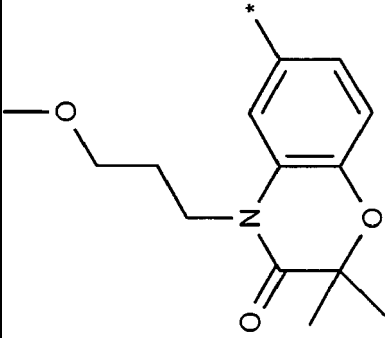
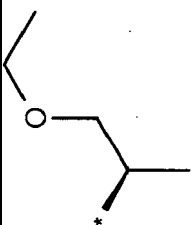
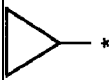
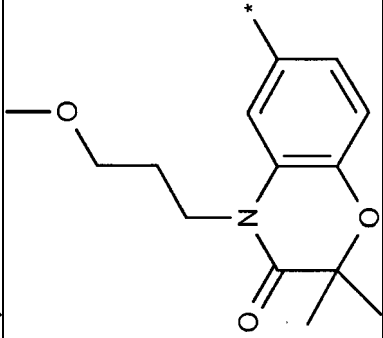
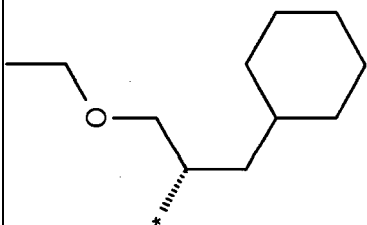
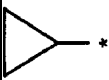
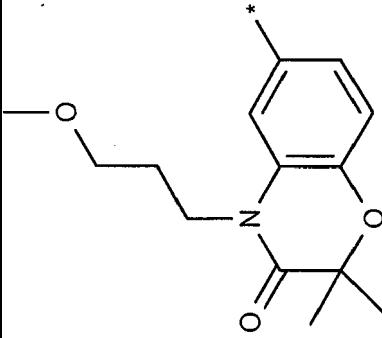
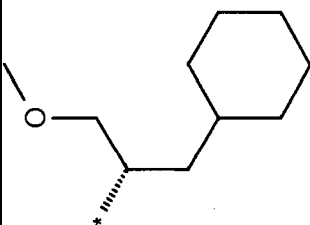
288			H		EM: $[M+1]^+ = 572$ HPLC: $t_{Ret} = 3,08$
289			H		EM: $[M+1]^+ = 599$ HPLC: $t_{Ret} = 3,18$
290			H		EM: $[M+1]^+ = 589$ HPLC: $t_{Ret} = 3,34$

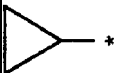
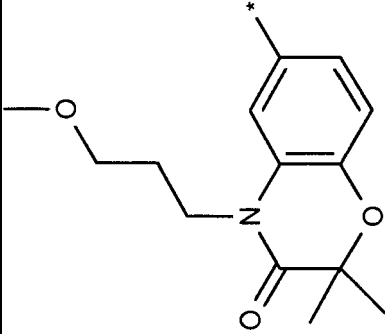
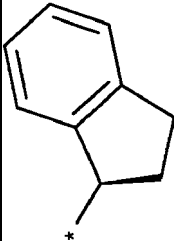
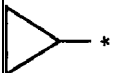
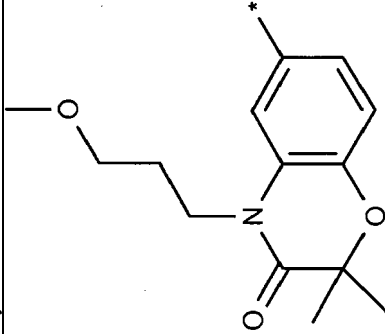
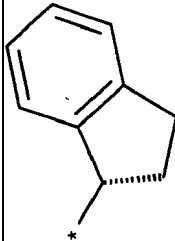
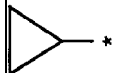
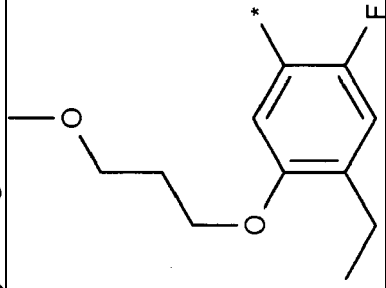
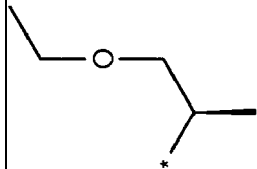
291			H		EM: $[M+1]^+ = 519$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,64$
292			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 3,12$
293			H		EM: $[M+1]^+ = 494$ HPLC: $c_{\text{ret}} = 2,98$

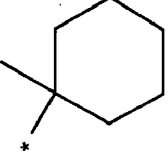
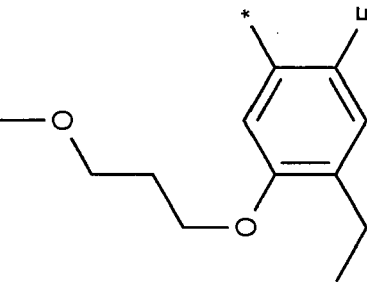
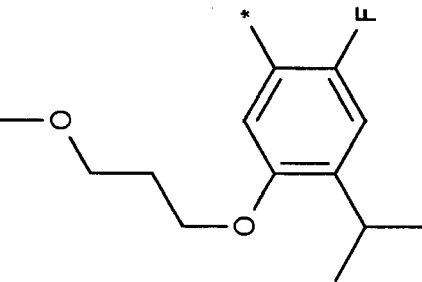
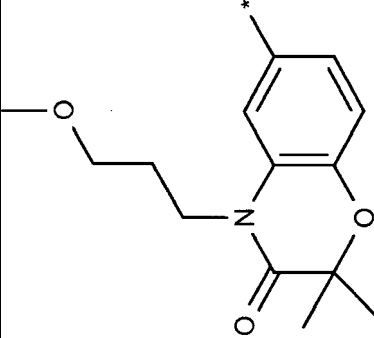
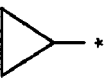
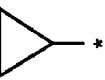
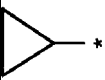
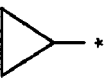
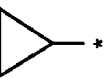
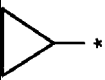
294			H		EM: $[M+1]^+ = 687$ HPLC: $cl_{ret} = 4,26$
295			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{ret} = 3,05$
296			H		EM: $[M+1]^+ = 547$ HPLC: $cl_{ret} = 1,97$

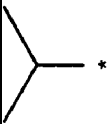
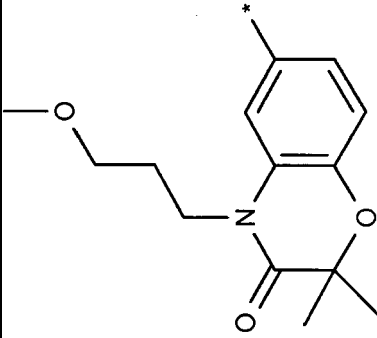
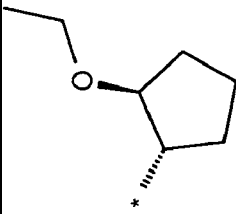
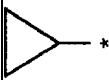
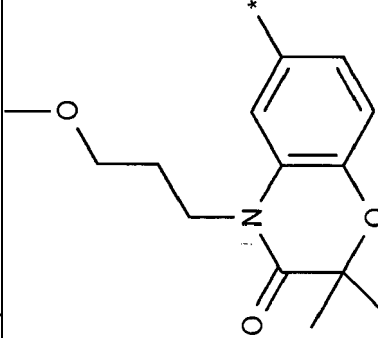
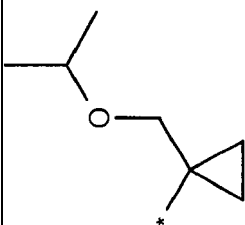
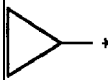
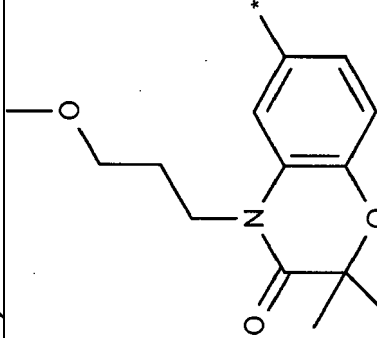
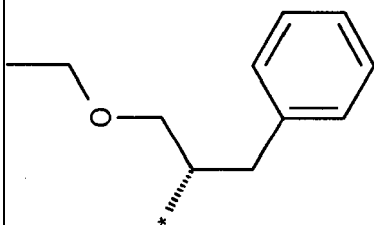
297			H		EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,15$
298			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,82$
299			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,19$

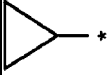
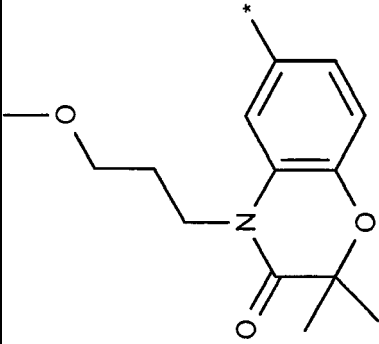
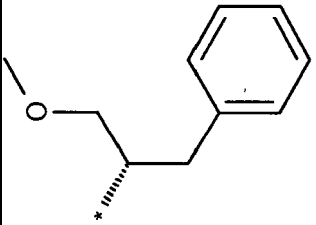
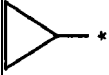
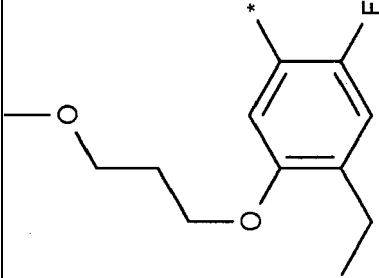
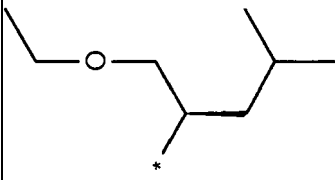
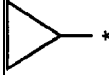
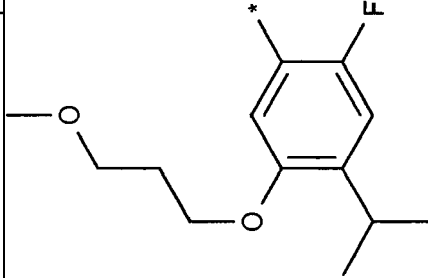
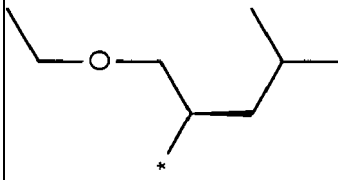
300			H		EM: $[M+1]^+ = 599$ HPLC: $cl_{ret} = 3,33$
301			H		EM: $[M+1]^+ = 531$ HPLC: $cl_{ret} = 2,71$
302			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{ret} = 3,20$

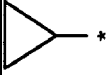
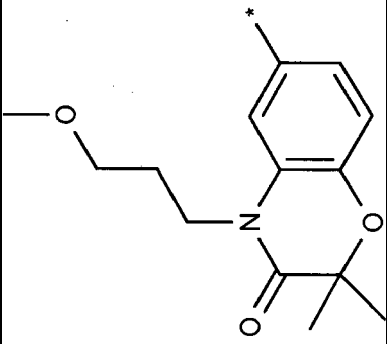
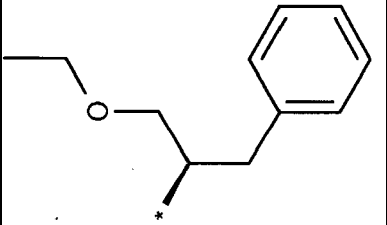
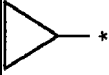
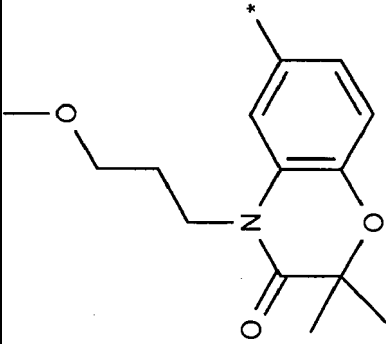
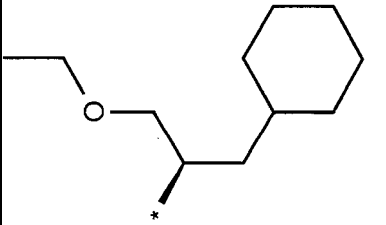
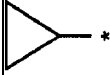
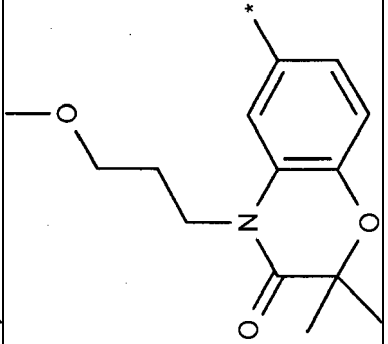
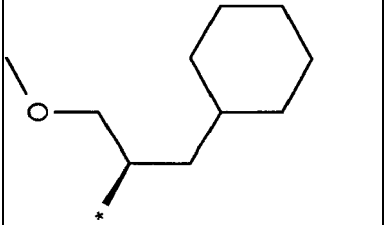
303			H		EM: [M+1] ⁺ = 547 HPLC: c _{Ret} = 2,96
304			H		EM: [M+1] ⁺ = 627 HPLC: c _{Ret} = 3,61
305			H		EM: [M+1] ⁺ = 613 HPLC: c _{Ret} = 3,43

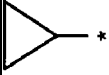
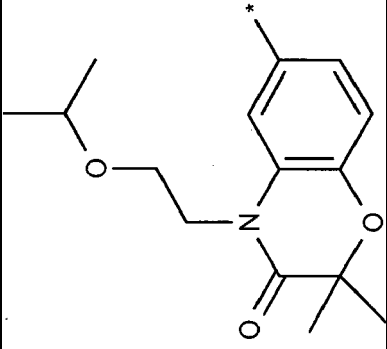
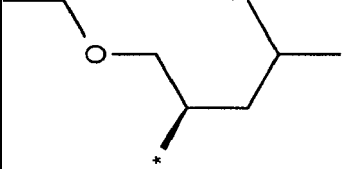
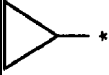
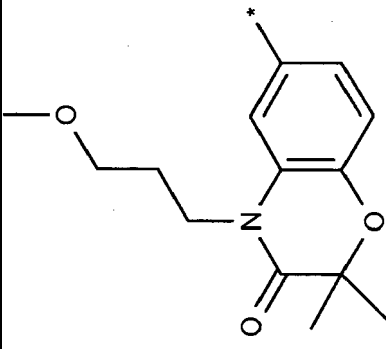
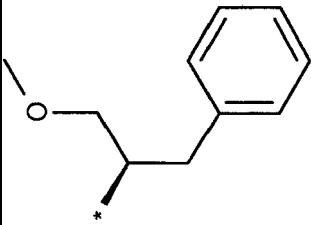
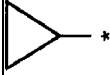
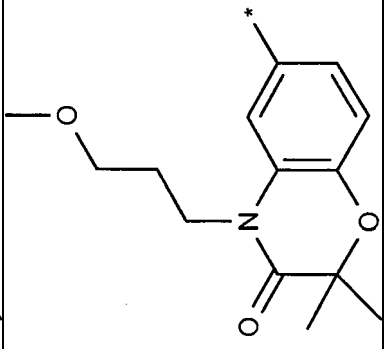
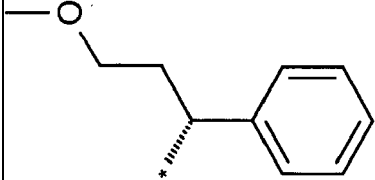
306			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{ret} = 3,13$
307			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{ret} = 3,10$
308			H		EM: $[M+1]^+ = 508$ HPLC: $cl_{ret} = 3,21$

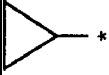
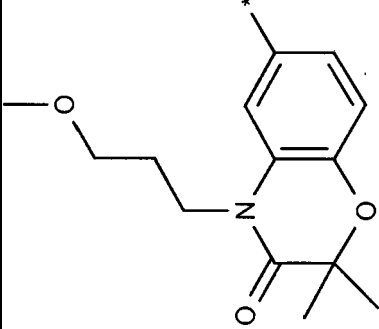
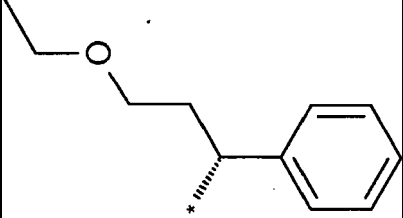
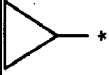
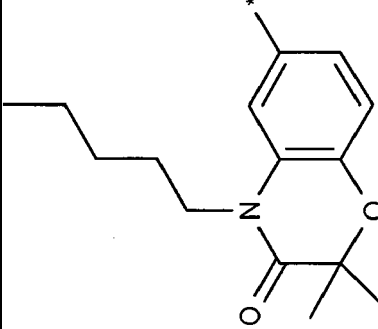
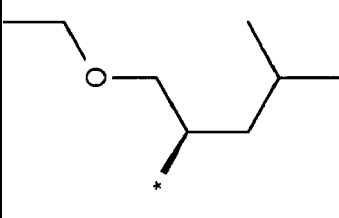
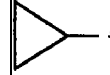
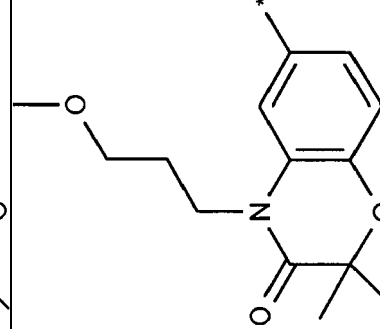
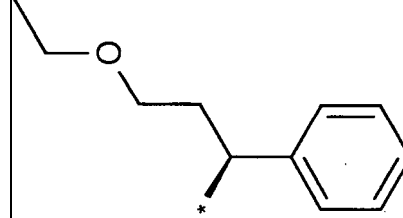
309		H				EM: $[M+1]^+ = 518$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,65$
310		H				EM: $[M+1]^+ = 522$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,39$
311		H				EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,01$

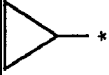
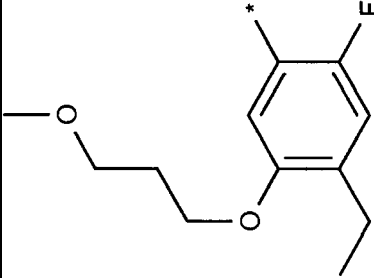
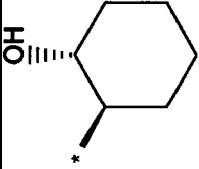
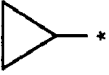
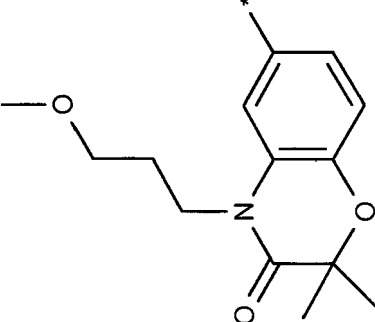
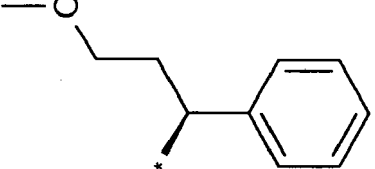
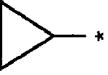
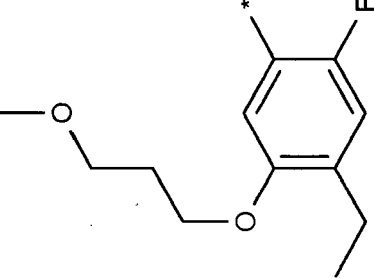
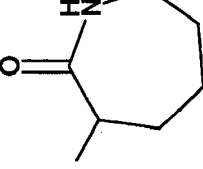
312			H		EM: $[M+1]^+ = 573$ HPLC: $ct_{Ret} = 3,11$
313			H		EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,89$
314			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $ct_{Ret} = 3,31$

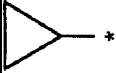
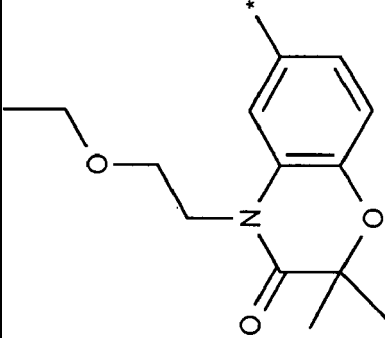
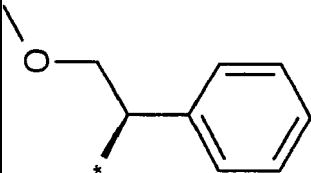
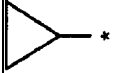
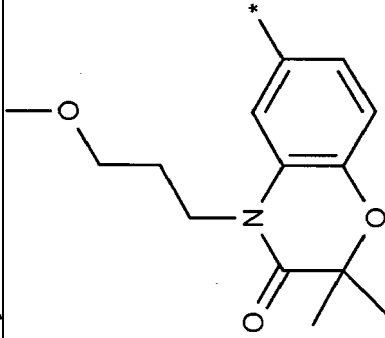
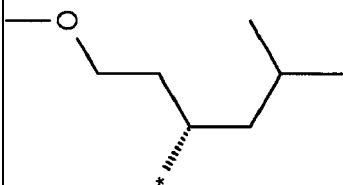
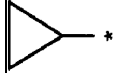
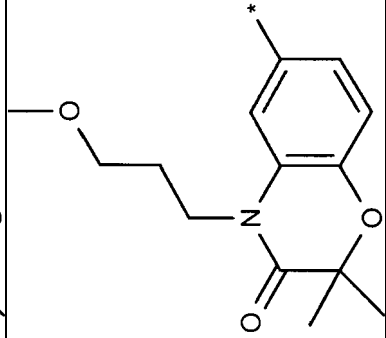
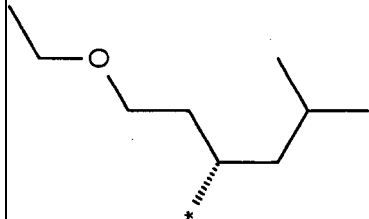
315			H		EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,19$
316			H		EM: $[M+1]^+ = 550$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,64$
317			H		EM: $[M+1]^+ = 564$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,78$

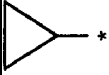
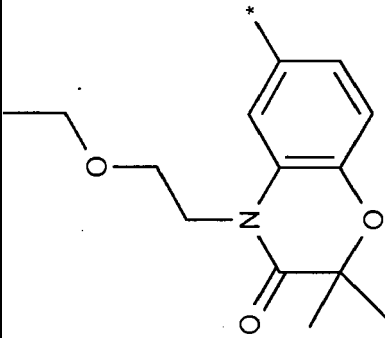
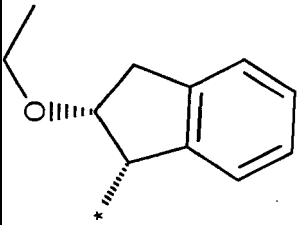
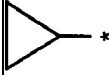
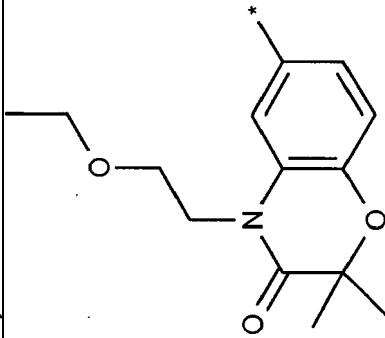
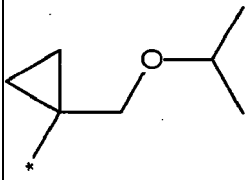
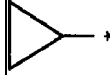
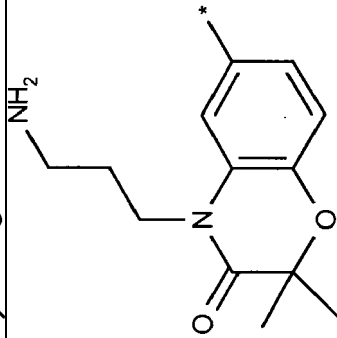
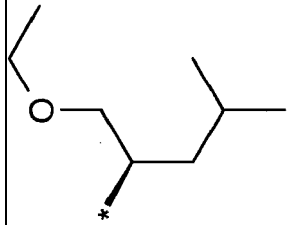
318			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $cl_{ret} = 3,29$
319			H		EM: $[M+1]^+ = 627$ HPLC: $cl_{ret} = 3,07$
320			H		EM: $[M+1]^+ = 613$ HPLC: $cl_{ret} = 3,43$

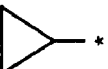
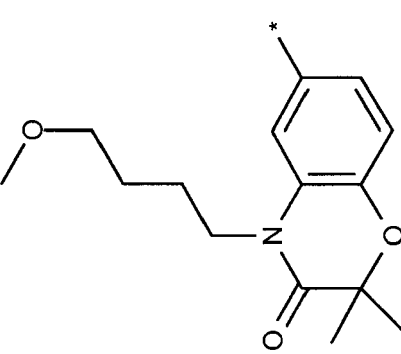
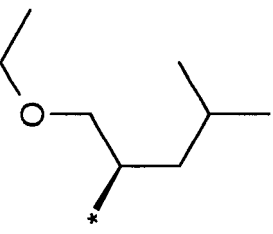
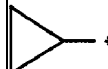
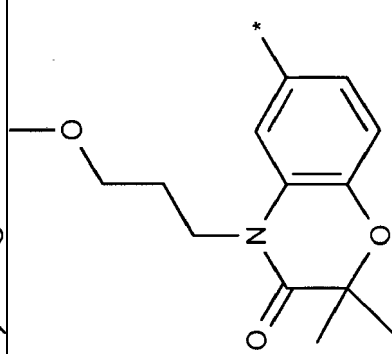
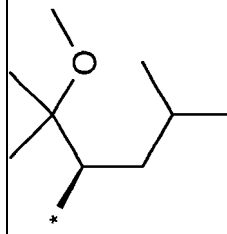
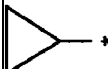
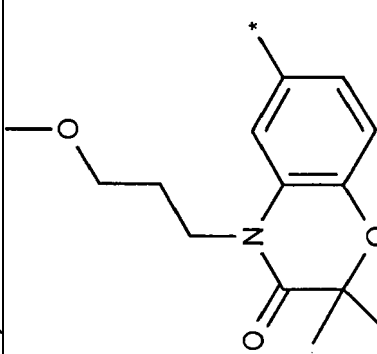
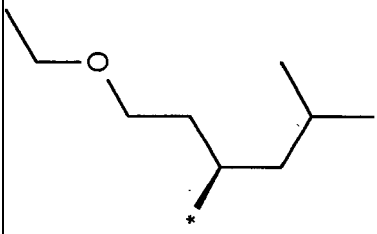
321			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $cl_{ret} = 3,46$
322			H		EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $cl_{ret} = 3,20$
323			H		EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $cl_{ret} = 3,21$

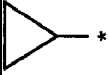
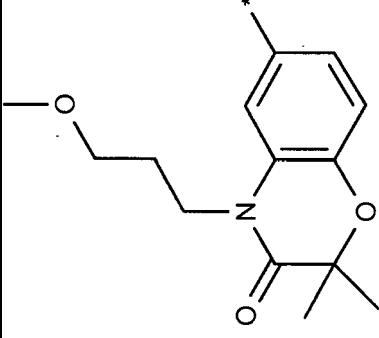
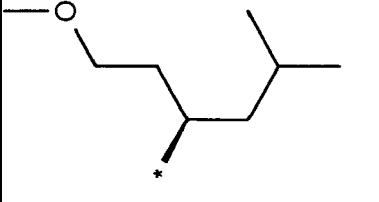
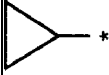
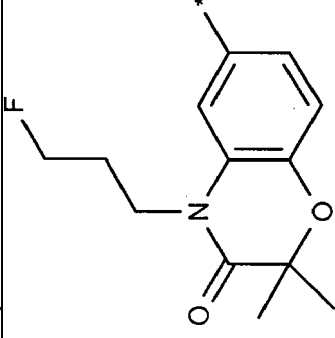
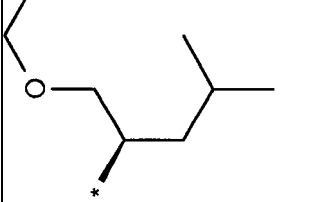
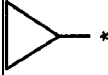
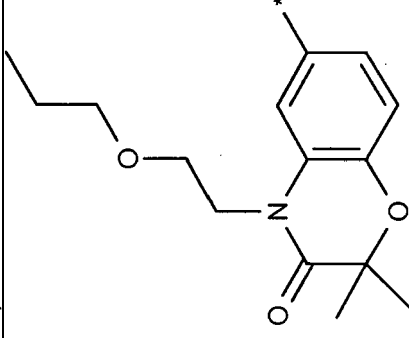
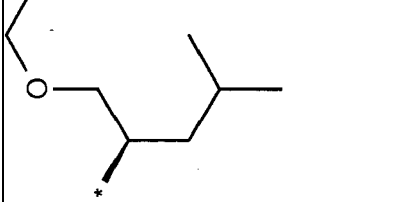
324			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $c_{Ret} = 3,33$
325			H		EM: $[M+1]^+ = 585$ HPLC: $c_{Ret} = 3,77$
326			H		EM: $[M+1]^+ = 621$ HPLC: $c_{Ret} = 3,29$

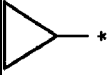
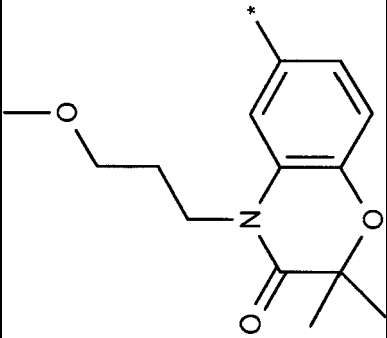
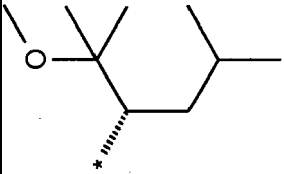
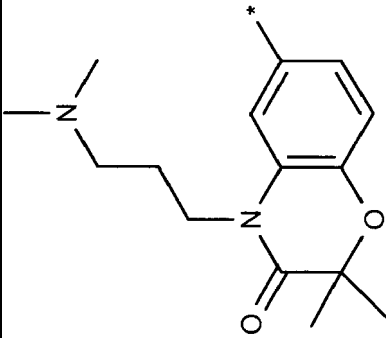
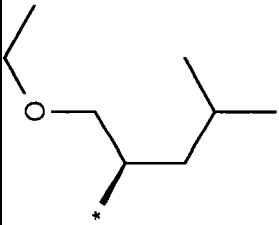
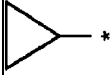
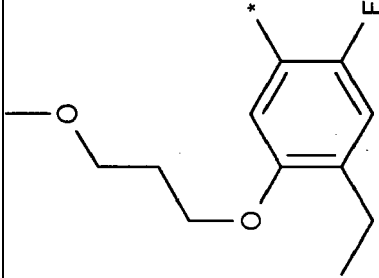
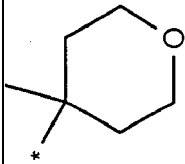
327			H		EM: $[M+1]^+ = 520$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,09$
328			H		EM: $[M+1]^+ = 607$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,17$
329			H	 racemato	EM: $[M+1]^+ = 533$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,95, 3,09$

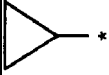
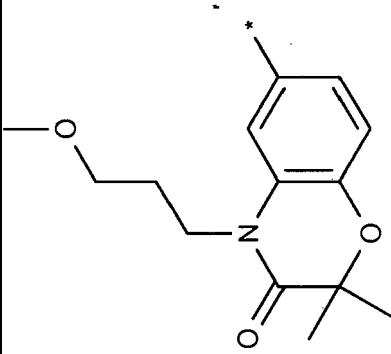
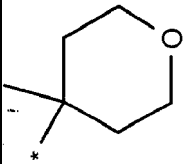
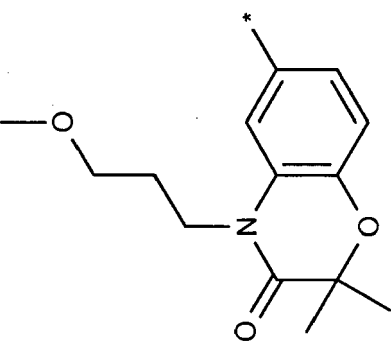
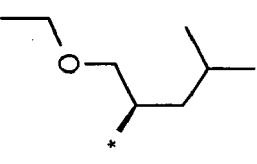
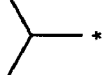
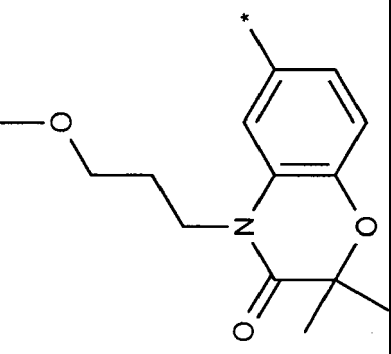
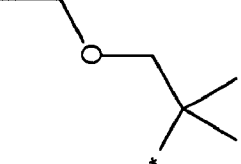
330			H		EM: $[M+1]^+ = 593$ HPLC: $cl_{ret} = 3,17$
331			H		EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $cl_{ret} = 3,32$
332			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $cl_{ret} = 3,51$

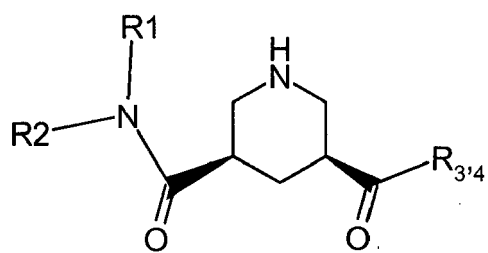
333			H		EM: $[M+1]^+ = 619$ HPLC: $cl_{ret} = 3,57$
334			H		EM: $[M+1]^+ = 571$ HPLC: $cl_{ret} = 3,20$
335			H		EM: $[M+1]^+ = 572$ HPLC: $cl_{ret} = 2,96$

336			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $c_{Ret} = 3,53$
337			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $a_{Ret} = 2,77$
338			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $c_{Ret} = 3,14$

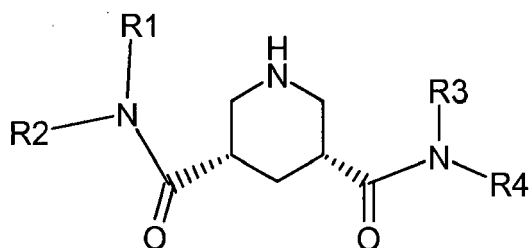
339			H		EM: $[M+1]^+ = 587$ HPLC: $cl_{Ret} = 2,49$
340			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,15$
341			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $cl_{Ret} = 3,38$

342			H		EM: $[M+1]^+ = 601$ HPLC: $cl_{ret} = 3,38$
343			H		EM: $[M+1]^+ = 660$ HPLC: $cl_{ret} = 2,60$
369			H		EM: $[M+1]^+ = 520$ HPLC: $cl_{ret} = 3,17$

370			H		EM: $[M+1]^+ = 557$ HPLC: $cl_{ret} = 2,77$
371			H		EM: $[M+1]^+ = 575$ HPLC: $At_{ret} = 3,33$
372			H		EM: $[M+1]^+ = 561$ HPLC: $cl_{ret} = 3,28$

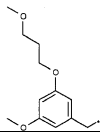
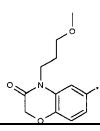


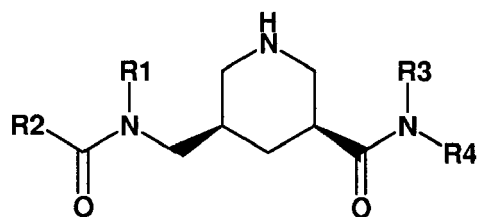
ejemplos	R1	R2	R3,4	
344				EM: $[M+1]^+ = 481$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,72$
345				EM: $[M+1]^+ = 509$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,97$
346				EM: $[M+1]^+ = 497$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,49$
347				EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,41$

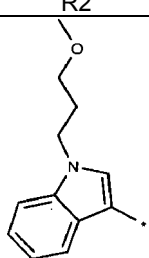
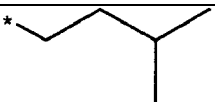


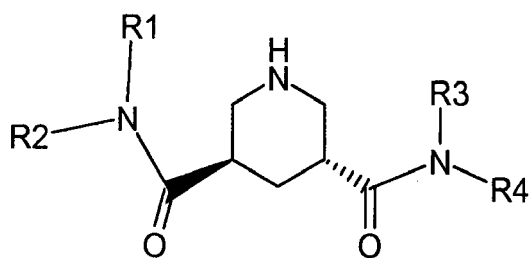
5

ejemplo	R1	R2	R3	R4	
348			H		(quiral) EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $At_{Ret} = 3,02$

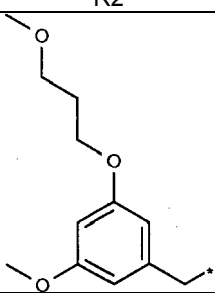
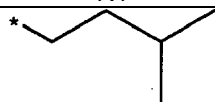
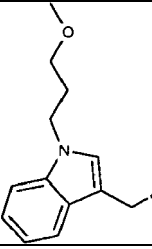
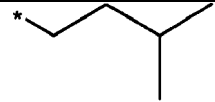
349			H		EM: [M+1] ⁺ = 490 HPLC: c _{tRet} = 3,35
350			H		EM: [M+1] ⁺ = 501 HPLC: c _{tRet} = 3,10

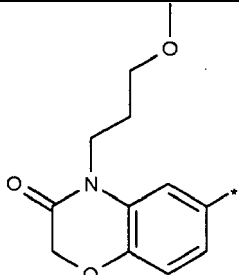
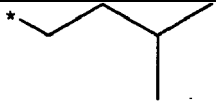
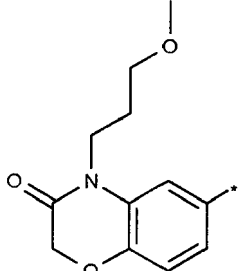
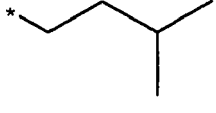
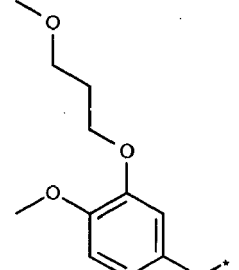
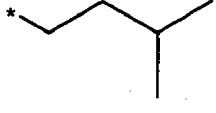
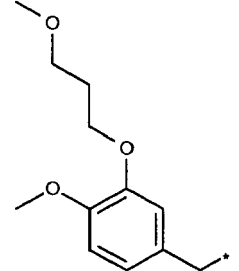
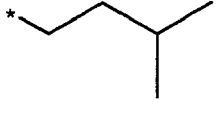


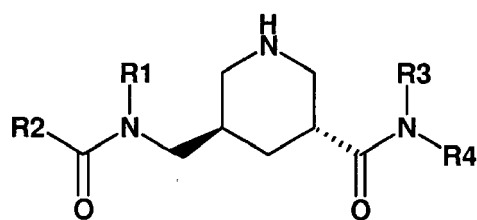
ejemplo	R1	R2	R3	R4	
351			H		(quiral) EM: [M+1] ⁺ = 482 HPLC: c _{tRet} = 2,88

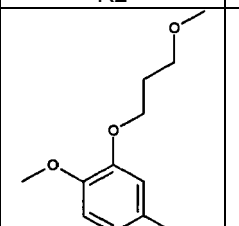
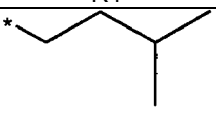


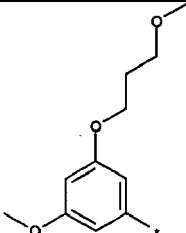
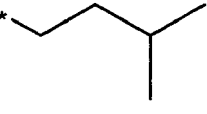
5

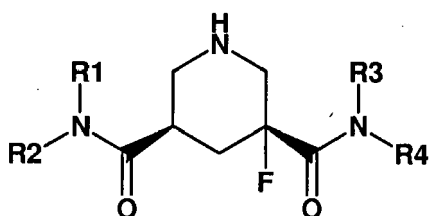
ejemplos	R1	R2	R3	R4	
352			H		EM: [M+1] ⁺ = 490 HPLC: A _{tRet} = 2,88
353			H		EM: [M+1] ⁺ = 483 HPLC: A _{tRet} = 2,97

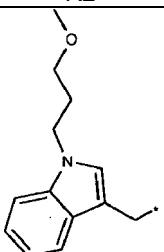
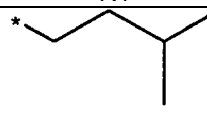
354			H		EM: $[M+1]^+ = 489$ HPLC: $At_{Ret} = 2,54$
355			H		EM: $[M+1]^+ = 501$ HPLC: $At_{Ret} = 2,54$
356			H		EM: $[M+1]^+ = 490$ HPLC: $At_{Ret} = 2,68$
357			H		EM: $[M+1]^+ = 478$ HPLC: $At_{Ret} = 2,67$

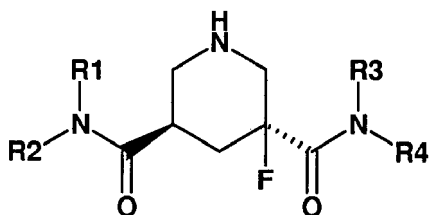


ejemplo	R1	R2	R3	R4	
358			H		EM: $[M+1]^+ = 490$ HPLC: $ct_{Ret} = 2,70$

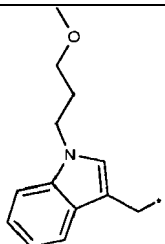
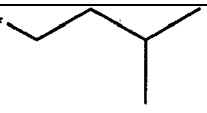
359			H		EM: $[M+1]^+ = 490$ HPLC: $c_{tRet} = 2,91$
-----	---	---	---	--	--



ejemplo	R1	R2	R3	R4	
360			H		EM: $[M+1]^+ = 501$ HPLC: $c_{tRet} = 3,19$



5

ejemplo	R1	R2	R3	R4	
361			H		EM: $[M+1]^+ = 501$ HPLC: $c_{tRet} = 3,00$

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, respectivamente.

10 Abreviaturas

Ac Acetilo

BINAP 2,2'-bis(difenil-fosfino)-1,1'-binaftilo

15

Boc terc-butoxicarbonilo

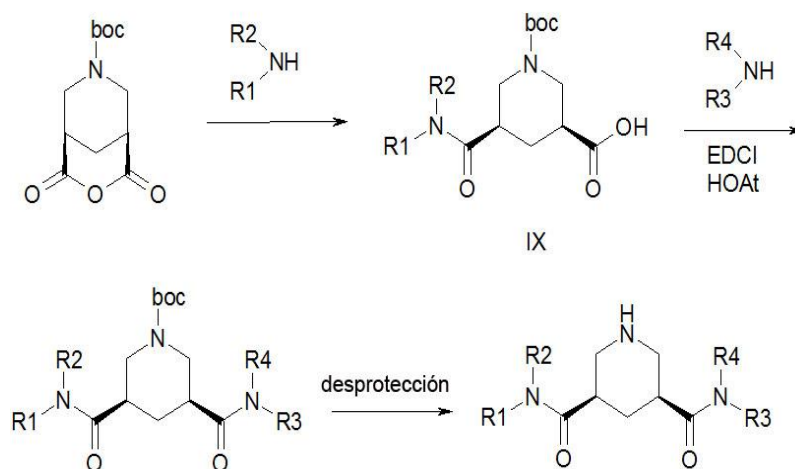
(Boc)₂O Dicarbonato de di-terc-butilo

20 Celite Celite® es un auxiliar de filtración basado en tierra diatomácea (marca comercial registrada de The Celite Corporation).

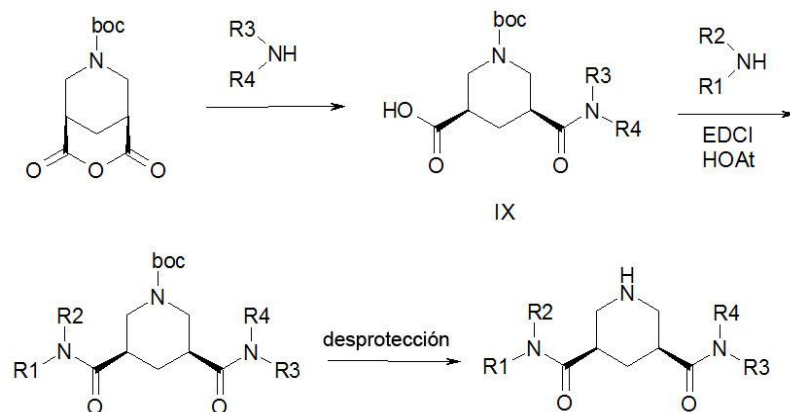
Cbz, Z Benciloxi-carbonilo

	DCM	Dicloro-metano
	dba	Dibencilidenacetona
5	DEAD	Azodicarboxilato de dietilo
	Peryodinano Dess Martin	1,1,1-tris(acetiloxi)-1,1-dihidro-1,2-benzodioxol-3-(1H)-ona
10	DIBAL	Hidruro de di-isobutil-aluminio
	DIPEA	N-etil-di-isopropil-amina
	DMA	N,N-dimetil-acetamida
15	DMAP	4-(N,N-dimetil-amino)-piridina
	DMF	N,N-di-metil-formamida
20	DPPA	Azida de difenil-fosforilo
	EDCI•HCl	Clorhidrato de 1-[3-(dimetil-amino)propil]-3-etil-carbodi-imida
	Et	Etilo
25	Fmoc	9-fluorenil-metoxi-carbonilo
	h	Hora(s)
30	HATU	Hexafluoro-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio
	HCTU	Hexafluoro-fosfato de O-(1H-6-cloro-benzo-triazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil-uronio.
	HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
35	HM-N aisluto	Sorbente aisluto de International Sorbent Technology Ltd.
	LAH	Hidruro de litio y aluminio
40	LDA	Di-isopropil-amida de litio
	mL	Mililitro
	Me	Metilo
45	Ms	Metansulfonilo
	EM	Espectrometría de masas
50	NBS	N-bromo-succinimida
	NMP	N-metil-pirrolidinona
	Ph	Fenilo
55	i-Pr	Isopropilo
	PS	Resina de poliestireno
60	TA	Temperatura ambiente
	TBAF	Fluoruro de tetra-butil-amonio
	TFA	Ácido trifluoroacético
65	THF	Tetrahidrofurano

	CCF	Cromatografía de capa fina
	TMSOTf	Trifluoro-metan-sulfonato de trimetil-sililo
5	Tosilo	Para-toluen-sulfonilo
	t_R	Tiempo de retención
10	Las temperaturas se miden en grados centígrados. A menos que se indique de otra manera, las reacciones se producen a temperatura ambiente. A menos que se indique de otra manera, las reacciones de hidrogenación en la presencia de H_2 se producen a presión atmosférica. La irradiación de microondas se lleva a cabo utilizando una máquina "Biotage Initiator 60".	
15	HPLC condición-A:	
	Columna: CombiScreen ODS-AM, 50 x 4,6 mm	
	Velocidad de flujo: 2,0 mL/minuto	
20	Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)	
	Gradiente: Gradiente lineal desde el 5% de B hasta el 100% de B en 5 minutos y luego el 100% de B en 2 minutos	
	Detección: UV a 215 nm	
25	HPLC condición-B:	
	Columna: ACQUITY UPLC ^{MR} BEH C ₁₈ 1,7 m, 50 x 2,1 mm	
30	Velocidad de flujo: 0,5 mL/minuto	
	Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)	
	Gradiente: 5 gradiente lineal desde el 5% de B hasta el 100% de B en 2 minutos, luego el 100% de B en 1 minuto	
35	Detección: UV a 215 nm	
	HPLC condición-C:	
40	Columna: ACQUITY UPLC ^{MR} BEH C ₁₈ 1,7 m, 50 x 2,1 mm	
	Velocidad de flujo: 0,5 mL/minuto	
	Fase móvil: A) TFA/agua (0,1/100, v/v), B) TFA/acetonitrilo (0,1/100, v/v)	
45	Gradiente: 5% de B en 0,5 minutos, luego gradiente lineal desde el 5% de B hasta el 100% de B en 5,0 minutos, luego el 100% de B en 1,5 minutos	
	Detección: UV a 215 nm	
50	Condiciones de CCF: Los valores R_f para la CCF se miden en placas de CCF de 5 x 10 cm, gel de sílice F ₂₅₄ , Merck, Darmstadt, Alemania.	
55	A continuación se describen con detalle los métodos para la preparación de los compuestos de la fórmula I. Se debe observar que la breve descripción sobre cada una de las flechas para cada conversión se ha agregado para propósitos de ilustración solamente y no debe considerarse como limitante con respecto a la secuencia o a cada etapa individual.	
60	Esquema 1 (para el andamiaje-cis-racémico)	

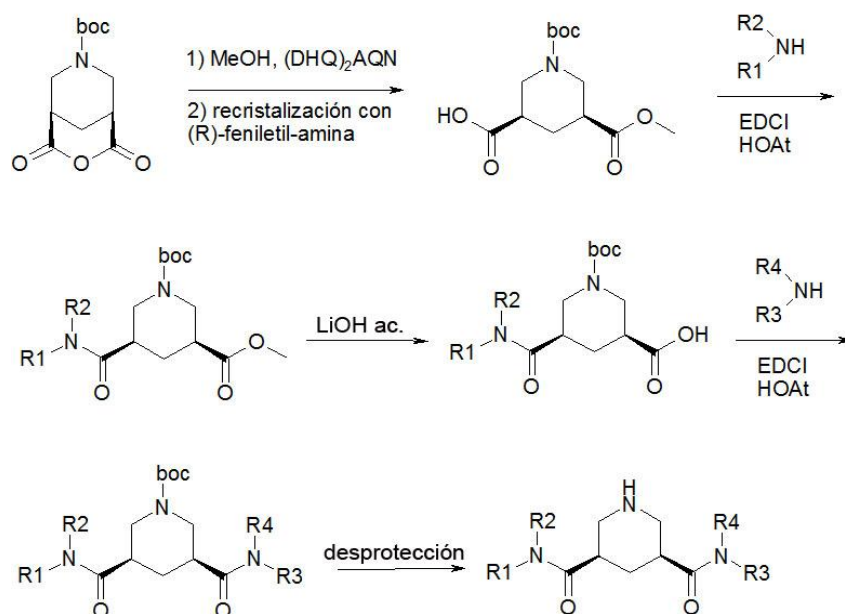


Esquema 2 (para el andamiaje-cis-racémico)



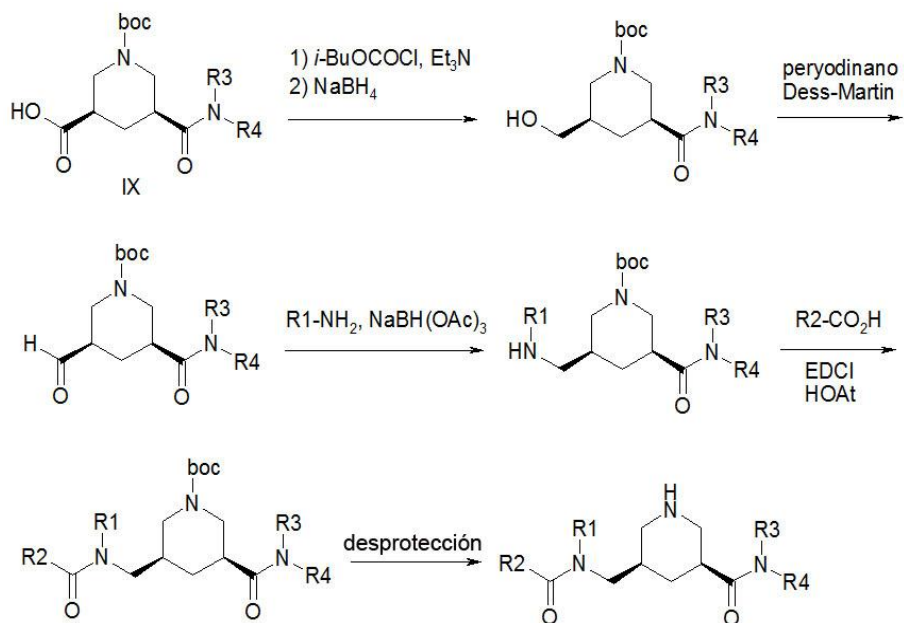
5

Esquema 3 (para el andamiaje-cis-quiral)

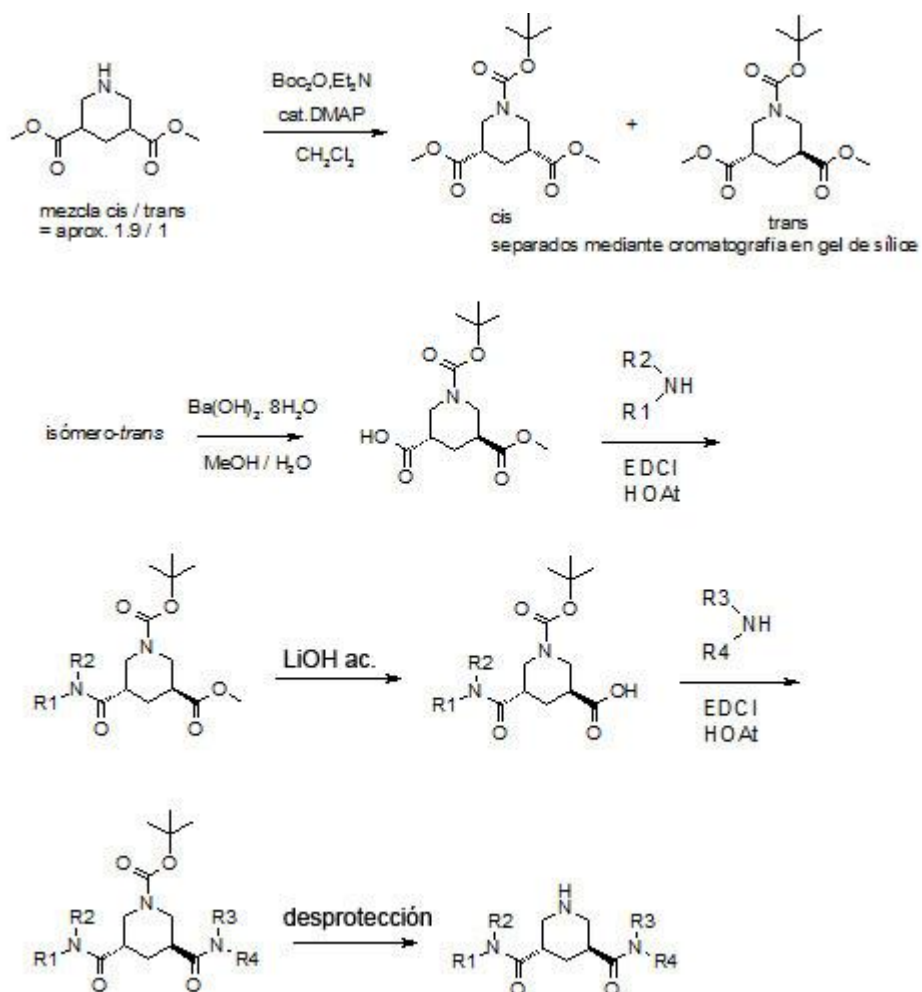


10

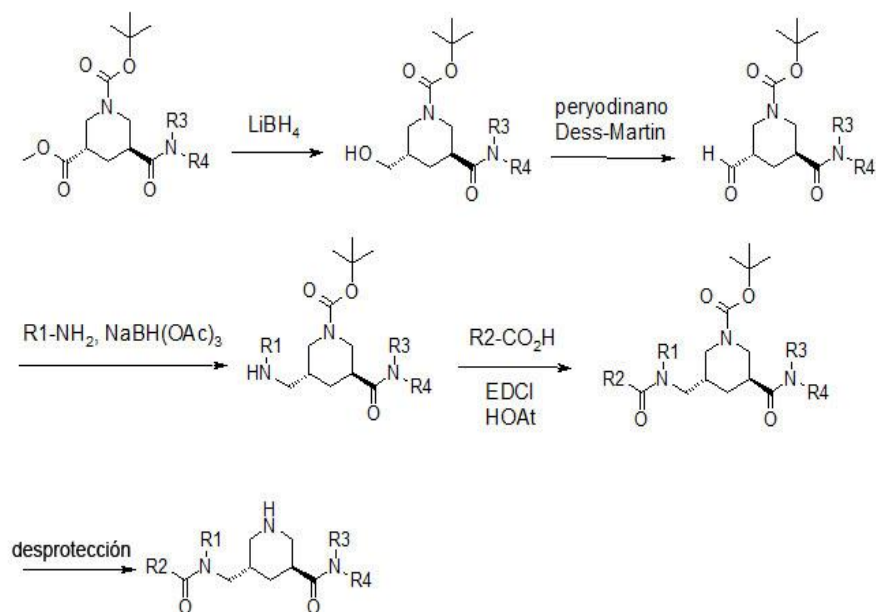
Esquema 4 (para análogos de cis-3-metileno)



5 Esquema 5 (para el andamiaje-trans-racémico)

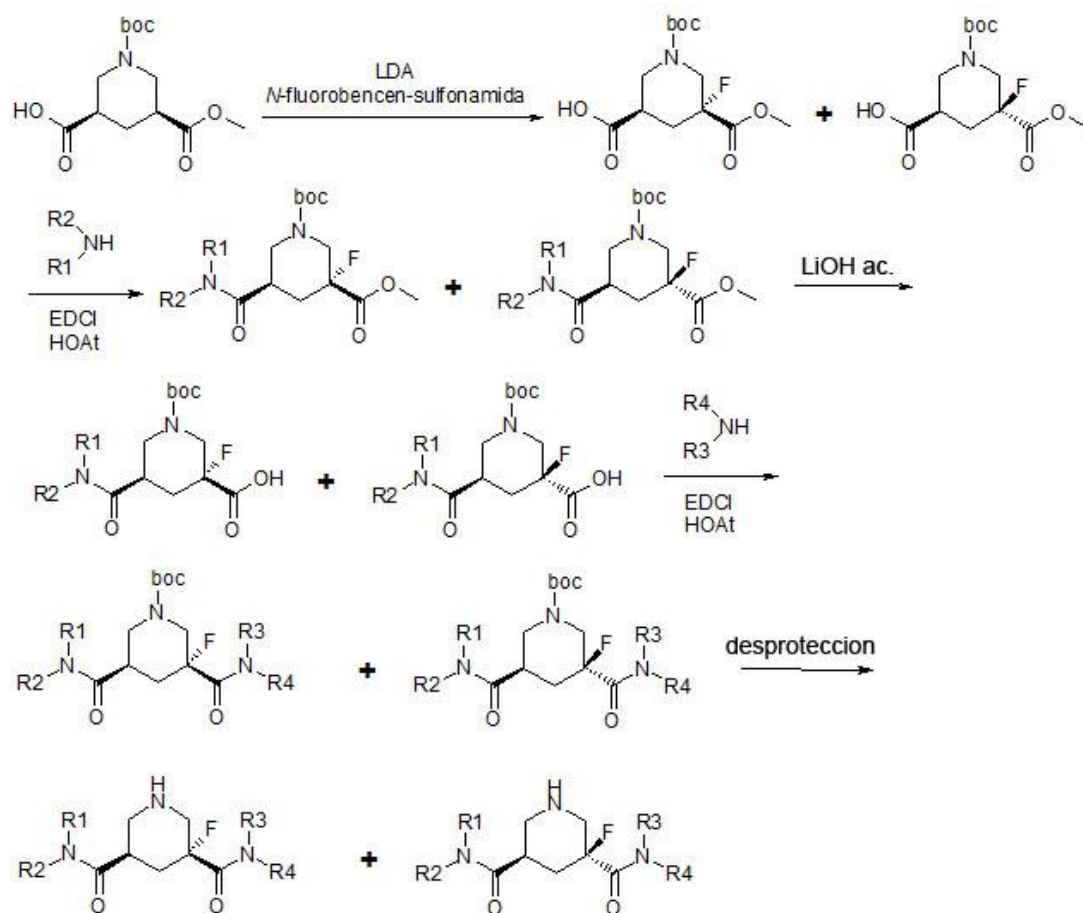


Esquema 6 (para los análogos de trans-3-metileno)

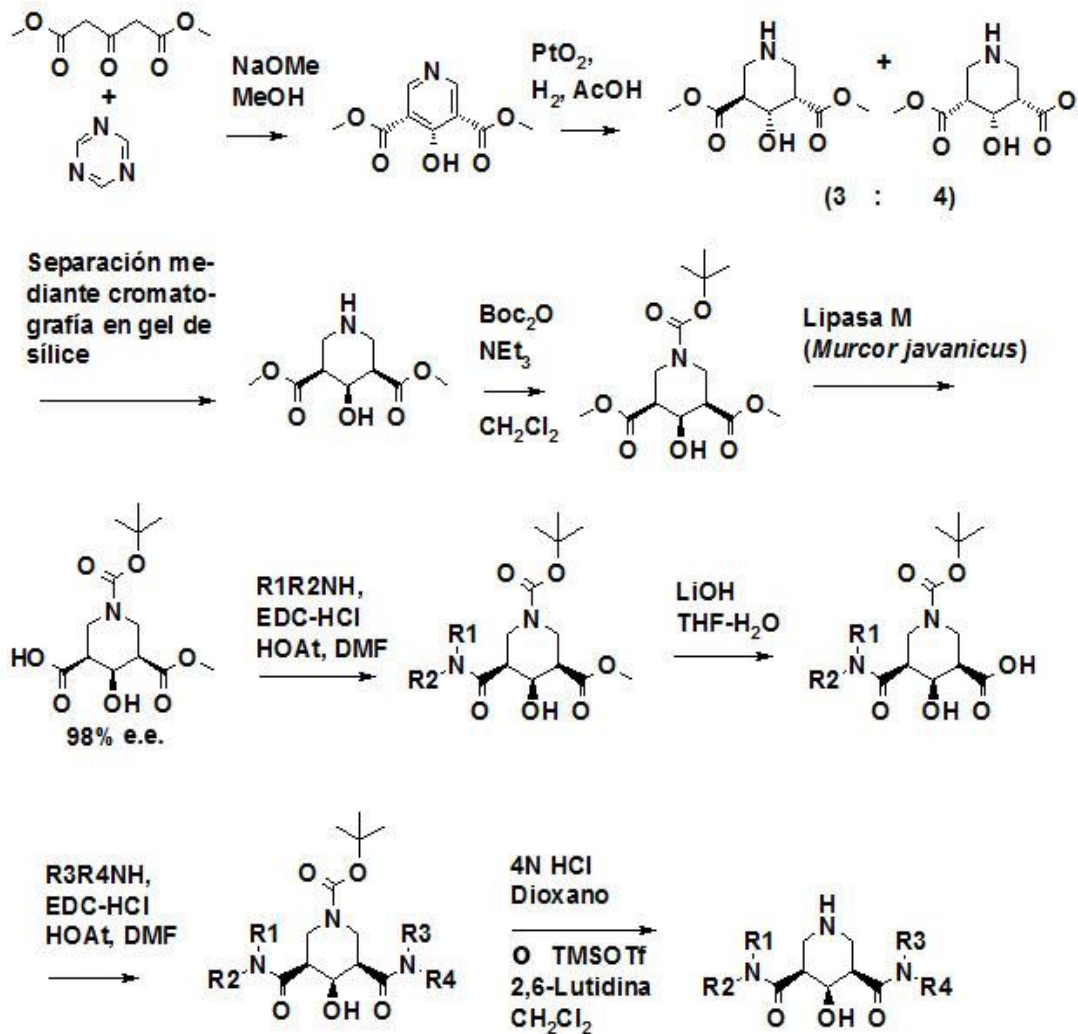


5

Esquema 7 (para los análogos de 5-fluoro)



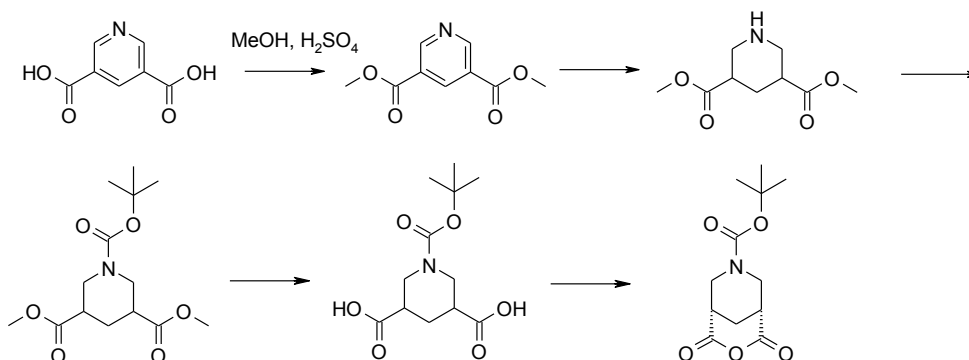
Esquema 8 (para los análogos de 4-hidroxilo)



5 El material de partida se prepara de la siguiente manera:

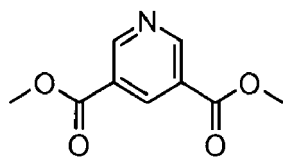
La preparación del anhidrido cíclico se muestra como el producto intermedio en los Esquemas 1, 2 y 3 y el material de partida de dimetil-éster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico para el andamiaje-trans en el Esquema 4.

10 Esquema 9



A. Dimetil-éster del ácido piridin-3,5-dicarboxílico

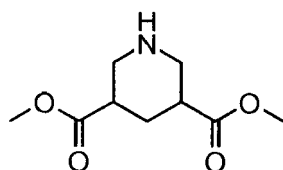
15



5 El ácido 3,5-piridin-dicarboxílico (1,5 g, 63 mmol) y H_2SO_4 concentrado (0,9 mL) en MeOH (15 mL), se calientan en un horno de microondas a 120°C durante 2 h. El disolvente se evapora para dar un residuo, que se divide entre acetato de etilo y NaHCO_3 acuoso saturado. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora, para dar un sólido amarillo claro.

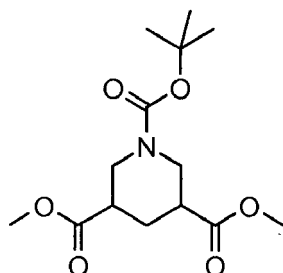
EM (CL-EM): 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$ CCF, R_f (acetato de etilo/hexano, 1:1) = 0,56.

10 B. Dimetil-éster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico



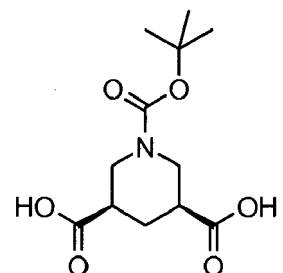
15 El dimetil-éster del ácido piridin-3,5-dicarboxílico (5,3 g, 27 mmol) y Rh/PtO_2 (0,5 g) en MeOH (200 mL), se agitan bajo hidrógeno durante la noche. La mezcla resultante se filtra y los disolventes se evaporan para dejar un aceite marrón. EM (CL-EM): 202 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

C: 3,5-dimetil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



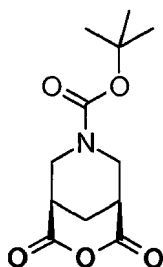
20 Una disolución de dimetil-éster del ácido piperidin-3,5-dicarboxílico (5,4 g, 26,8 mmol) en CH_2Cl_2 (55 mL) se trata con Boc_2O (6,4 g, 29,5 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se extingue con HCl acuoso 0,1N y la fase orgánica se lava con HCl acuoso 0,1N. Las fases acuosas combinadas se extraen 2 veces con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9/1) antes de que las fases orgánicas combinadas se sequen sobre Na_2SO_4 , se filtren y se evaporen. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) para dar el compuesto del título como un sólido amarillo. EM (CL-EM): 302 $[\text{M}+\text{H}]^+$. CCF, R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) = 0,5.

30 D: 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico



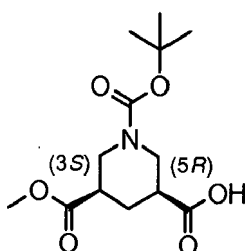
35 A una disolución de 3,5-dimetil-éster de 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (6,8 g, 22,5 mmol) en MeOH/agua (4:1, 120 mL), se le agrega K_2CO_3 (9,4 g, 68 mmol). La reacción se agita a reflujo durante la noche. El MeOH se evapora y el residuo se extrae con dicloro-metano y HCl acuoso 1N. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se evapora, para dar un sólido amarillo claro. EM (CL-EM): 274 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

E: Terc-butil-éster del ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-aza-biciclo[3.3.1]-nonan-7-carboxílico



5 Una suspensión de 1-terc-butil-éster del ácido piperidin-1,3,5-tricarboxílico (1 g, 3,6 mmol) en anhídrido acético (20 mL), se calienta a reflujo durante 2 h. La mezcla de reacción se evapora tres veces con tolueno antes de secarse bajo un alto vacío a TA durante la noche, para dar un sólido amarillo. EM (CL-EM): 278 [M+Na]⁺.

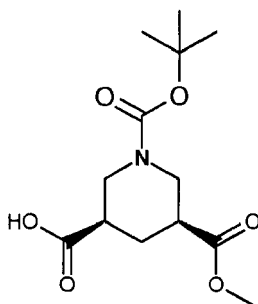
(3S, 5R)-material de partida-F



10 A la disolución del material de partida-E (401,5 miligramos, 1,57 mmol, XXIII) y el (DHQD)₂AQN comercialmente disponible (423,6 miligramos, 0,47 mmol, pureza del 95%)^a disueltos en Et₂O (60 mL) y THF (20 mL) bajo N₂, se le agrega MeOH (0,64 mL, 15,67 mmol) a -40°C. Después de agitar a esa temperatura durante 24 h, se agrega ácido
15 cítrico acuoso saturado. La mezcla de reacción se extrae con EA. La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄ y se somete a cromatografía en gel de sílice, para dar el (3S,5R)-material de partida-F en un exceso enantiomérico del 98%. Material blanco amorfo. ES-EM: M+H-tBu = 232; HPLC: *c*t_{Ret} = 2,73 minutos. HPLC quiral (columna: CHIRALPAK AD-H (0,46 cm X 25 cm), eluyente: hexano / i-PrOH = 95 / 5, velocidad de flujo: 0,5 mL /
20 minutos para el (3R,5S)-material de partida-F, 35,56 minutos para el (3S, 5R)-material de partida-F.

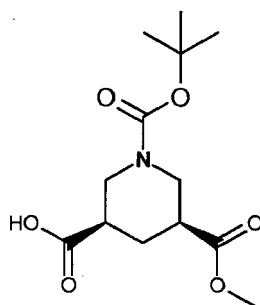
^a Chen, Y.; Tian, S-K.; Deng, Li. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122,9542-9543.

(3R,5S)-material de partida-F



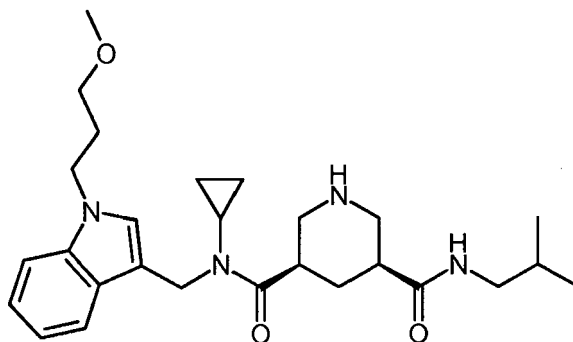
30 A una disolución del (3R, 5S)-material de partida-F (exceso enantiomérico del 72%) (4,2 g, 14,6 mmol) en EtOH caliente (20 mL), se le agrega (R)-1-feniletíl-amina (1,79 g, 14,76 mmol) a 70°C. La disolución se enfría a TA y se deja reposar durante 1 h, lo cual da como resultado la precipitación de una sal. La sal se recolecta mediante
filtración. Después de repetir el mismo procedimiento de recristalización tres veces, la sal resultante se disolvió en agua, se acidificó con HCl acuoso 1M y se extrajo cinco veces con éter. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. La concentración bajo presión reducida da el (3R,5S)-material de partida-F:
35 cristal incoloro; ES-EM: M+H = 288: *b*t_{Ret} = 2,67 minutos. HPLC quiral: AD-H, 5% de i-PrOH/Hexano, velocidad de flujo de 0,5 mL/minuto, 210 nm, *t*_{Ret} = 33 (mayor), 36 (menor).

(3R, 5S)-material de partida-F (exceso enantiomérico del 72%)



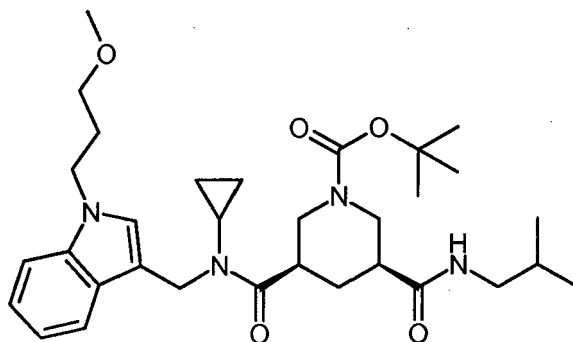
A una disolución del material de partida-E (200 miligramos, 0,78 mmol) en THF (10 mL) y éter (30 mL), se le agregan (DHQ)2AQN (67 miligramos, 0,08 mmol) y MeOH (0,32 mL) a 0°C bajo N₂. La mezcla resultante se agita durante 5 h a 0°C. Después de agregar HCl acuoso 1M, la mezcla se extrae con EtOAc, las fases orgánicas se lavan con salmuera y se secan con MgSO₄. La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el (3R,5S)-material de partida-F: ES-EM: M+H = 288: c_{Ret} = 2,67 minutos. HPLC quiral: exceso enantiomérico del 72%, AD-H, 5% de i-PrOH/Hexano, velocidad de flujo de 0,5 mL/ minuto, 210 nm, t_{Ret} = 33 (mayor), 36 (menor).

Ejemplo 1



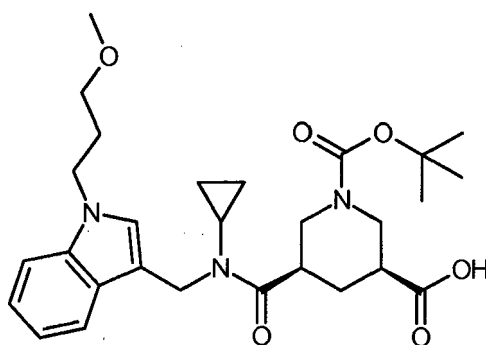
A una disolución del producto intermedio 1.1 (1 equivalente) en DCM se le agregan 2,6-lutidina (3 equivalentes) y TMSOTf (3 equivalentes) a TA y se agita durante 30 minutos. Después de agregar una gota de MeOH y AcOH, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica con RP-HPLC para dar el Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 469: c_{Ret} = 2,75 minutos.

Producto intermedio 1.1



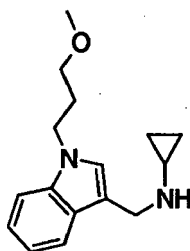
A una disolución del producto intermedio 1.2 (50 miligramos, 0,10 mmol) en DMF (1 mL) se le agregan EDCI·HCl (29 miligramos, 0,15 mmol), HOAt (4 miligramos, 0,03 mmol) e isobutil-amina (7,8 miligramos, 0,11 mmol) a TA. Después de agitar durante 7 h a TA, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 40 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5% (dos veces), NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 1.1 como un material blanco amorfo; ES-EM: M = 569; HPLC: t_{Ret} = 3,95 minutos.

Producto intermedio 1.2



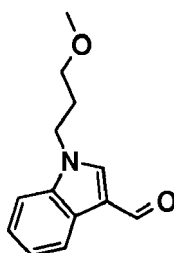
A una disolución de material de partida-E (511 miligramos, 2 mmol) en THF, se le agregan Et₃N y el producto intermedio 1.3 (516 miligramos, 2 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 1 h a 60°C, la mezcla de reacción se extingue con NaHCO₃ acuoso saturado (10 mL) y agua (30 mL) y se lava con Et₂O (dos veces). A la capa acuosa se le agrega entonces KHSO₄ acuoso al 5% (10 mL) y se extrae con EtOAc (dos veces). La capa orgánica combinada se lava con H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 1.2 como un material blanco amorfo; ES-EM: M= 514; HPLC: *A_{tRet}* = 3,65 minutos.

Producto intermedio 1.3



Una mezcla del producto intermedio 1.4 (780 miligramos, 3,6 mmol), ciclo-propil-amina (410 miligramos, 7,2 mmol), AcOH (0,5 mL) y NaBH(OAc)₃ (1,1 g, 5,4 mmol) en DCM (3 mL) y MeOH (1 mL) se agita bajo N₂ a 0°C. Después de agitar a TA durante 1 h, la mezcla de reacción se extingue con NaHCO₂ acuoso saturado y se extrae con DCM. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, salmuera y se secan (Na₂SO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 1.3 como un aceite amarillo; ES-EM: [M+H]⁺ = 202; HPLC: *A_{tRet}* = 2,67 minutos.

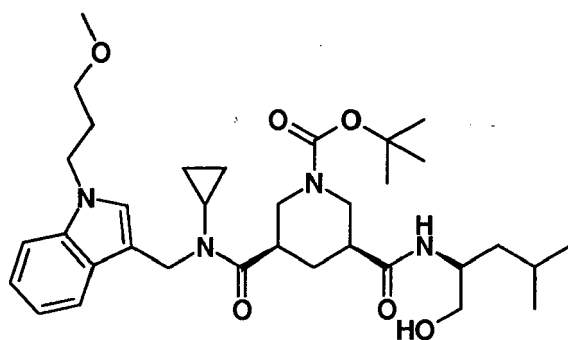
Producto intermedio 1.4



A una mezcla de indol-3-carboxaldehído (1,0 g, 6,9 mmol), 3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (2,1 g, 9,0 mmol) y KI (1,1 g, 7,0 mmol) en DMF (15 mL), se le agrega NaH (320 miligramos, 7,5 mmol) bajo N₂ a 0°C. Después de agitar a 50°C durante 4 h, la mezcla de reacción se complementa con H₂O y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O, salmuera y se secan (Na₂SO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 1.4 como un aceite incoloro; ES-EM: [M+H]⁺ = 218, HPLC: *A_{tRet}* = 3,18 minutos.

Los ejemplos 2-12, 16-18, 21-24, 28-31, 35-36, 49-51 y 344-347 se sintetizan mediante la condensación y desprotección a partir del producto intermedio 1.2 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.

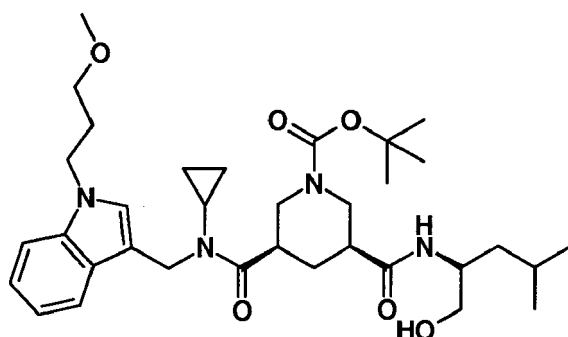
Ejemplo 13



El Ejemplo 13 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 13.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 513$; $t_{Ret} = 2,83$ minutos.

5

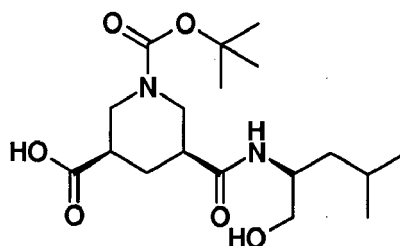
Producto intermedio 13.1



10 A una disolución del producto intermedio 13.2 (240 miligramos, 0,64 mmol) en DMF (1,5 mL) se le agregan EDCI·HCl (184 miligramos, 0,96 mmol), HOAt (26 miligramos, 0,2 mmol) y el producto intermedio 1.3 (248 miligramos, 0,96 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H_2O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 40 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con $KHSO_4$ acuoso al 5% (dos veces), $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, luego se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 13.1 como un material blanco amorfo; ES-EM: $[M+H]^+ = 613$; HPLC: $t_{Ret} = 3,76$ minutos.

15

Producto intermedio 13.2

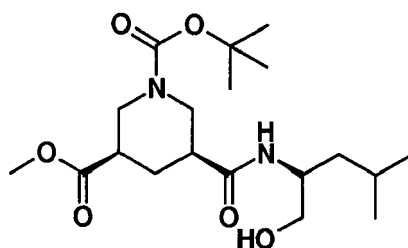


20

20 A una disolución del producto intermedio 13.3 (250 miligramos, 0,65 mmol) en THF (5 mL) se le agregan H_2O (2,5 mL) y $LiOH \cdot H_2O$ (55 miligramos, 1,3 mmol) a 0°C. Después de agitar durante 3 h a 0°C, la mezcla de reacción se extingue con $KHSO_4$ acuoso al 5% (5 mL) y se extrae con EtOAc (20 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con H_2O y salmuera, luego se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 13.2 como un material blanco amorfo; ES-EM: $[M]^+ = 372$; HPLC: $t_{Ret} = 2,50$ minutos.

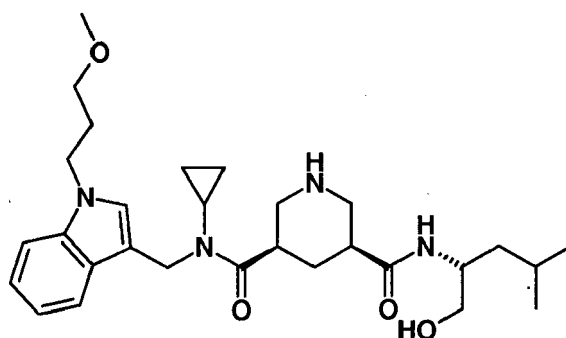
25

Producto intermedio 13.3



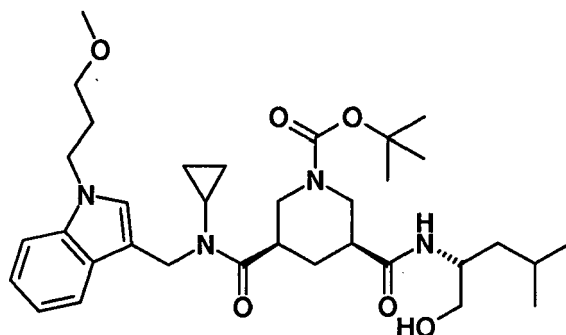
A una disolución del (3S,5R)-material de partida-F (200 miligramos, 0,70 mmol) en DMF (1 mL) se le agregan EDCI•HCl (200 miligramos, 1,04 mmol), HOAt (29 miligramos, 0,21 mmol) y S-(+)-leucinol (122 miligramos, 1,04 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O dos veces (aproximadamente 1:1, 20 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5% (dos veces), NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, luego se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida, para proporcionar el producto intermedio 13.3 como un material blanco amorfo; ES-EM: [M]⁺ = 387; HPLC: c_{tRet} = 2,93 minutos.

Ejemplo 14



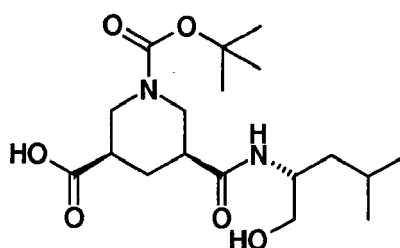
El Ejemplo 14 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 14.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 513: A_{tRet} = 2,69 min.

Producto intermedio 14.1



El producto intermedio 14.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 14.2 (240 mg, 0,64 mmol) con el producto intermedio 1.3 (248 mg, 0,96 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.1. Material amorfo blanco; ES-EM: [M+H]⁺ = 613; HPLC: c_{tRet} = 3,76 min.

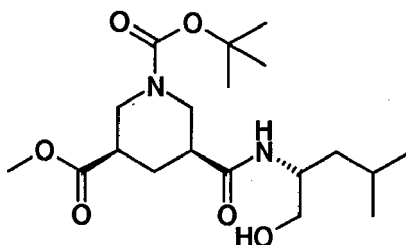
Producto intermedio 14.2



El producto intermedio 14.2 se sintetiza mediante hidrólisis del producto intermedio 14.3 (250 mg, 0,65 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 373$; HPLC: $c_{tRet} = 2,68$ min.

5

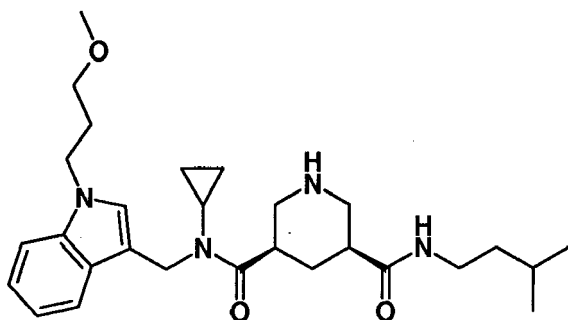
Producto intermedio 14.3



El producto intermedio 14.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (200 mg, 0,70 mmol) con R(-)-leucinol (122 mg, 1,04 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+ = 387$; HPLC: $c_{tRet} = 3,00$ min.

Ejemplo 15

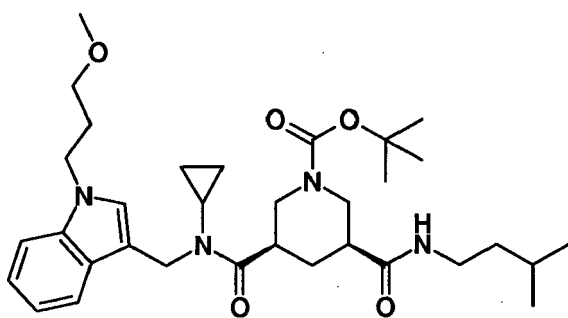
15



El Ejemplo 15 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 15.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 483$; $A_{tRet} = 3,02$ min.

20

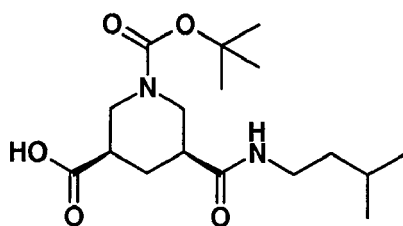
Producto intermedio 15.1



El producto intermedio 15.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 15.2 (220 mg, 0,64 mmol) con el producto intermedio 1.3 (199 mg, 0,77 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 583$; HPLC: $c_{tRet} = 4,14$ min.

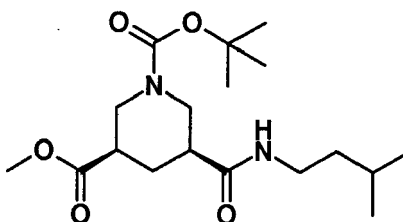
Producto intermedio 15.2

30



El producto intermedio 15.2 se sintetiza mediante hidrólisis del producto intermedio 15.3 (240 mg, 0,67 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+ = 342$; HPLC: $c_{Ret} = 3,02$ min.

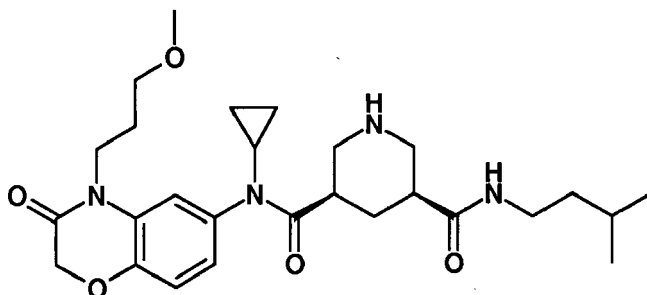
Producto intermedio 15.3



El producto intermedio 15.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (200 mg, 0,70 mmol) con isoamilamina (91 mg, 1,04 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+ = 356$; HPLC: $c_{Ret} = 3,43$ min.

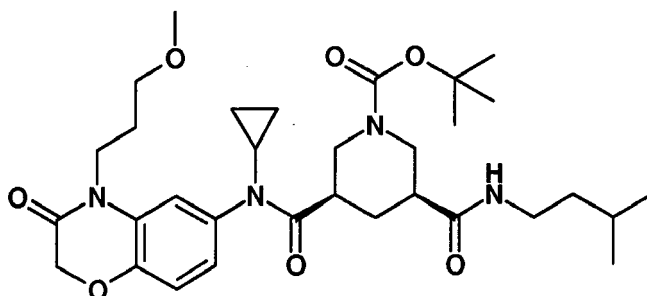
Los Ejemplos 96-97 se sintetizan mediante la condensación y desprotección a partir del producto intermedio 15.2 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.

Ejemplo 19



El Ejemplo 19 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 19.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. De una manera alternativa, la desprotección del producto intermedio 19.1 se lleva a cabo mediante su tratamiento con HCl 4N seguido de concentración: ES-EM: $M+H = 500$; $c_{Ret} = 2,60$ minutos.

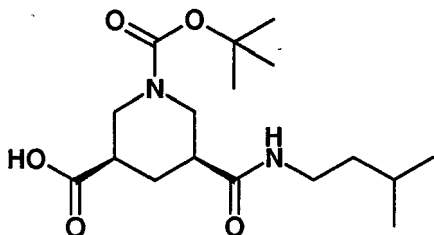
Producto intermedio 19.1



A una disolución del producto intermedio 19.2 (90 miligramos, 0,26 mmol) en THF (2 mL) se le agregan Et_3N (29 miligramos, 0,29 mmol) y cloroformato de isobutilo (43 miligramos, 0,31 mmol) a $0^\circ C$. Después de agitar durante 1 h a $0^\circ C$, el precipitado blanco se filtra a través de un lecho de Celite y el filtrado se concentra bajo presión reducida.

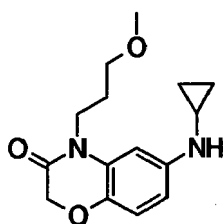
A una disolución del residuo en THF (2 mL) se le agregan el producto intermedio 19.3 (108 miligramos, 0,39 mmol) y $\text{MgBr}_2 \cdot \text{OEt}_2$ (100 miligramos, 0,39 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 3 días a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H_2O (10 mL) y se extrae con EtOAc/ Et_2O dos veces (aproximadamente 1:1, 40 mL). La capa orgánica se lava sucesivamente con KHSO_4 acuoso al 5% (dos veces), NaHCO_3 acuoso al 5%, H_2O y salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC proporciona el producto intermedio 19.1 como un material blanco amorfo; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 601$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,60$ minutos.

Producto intermedio 19.2



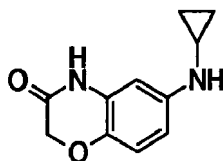
El producto intermedio 19.2 se sintetiza mediante la abertura de anillo del material de partida-E (70 miligramos, 0,27 mmol) con isoamil-amina (36 miligramos, 0,41 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.2. Material blanco amorfo; ES-EM: $[\text{M}]^+ = 342$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,02$ minutos.

Producto intermedio 19.3



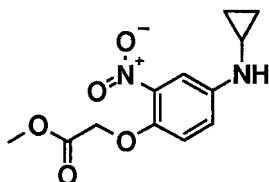
A una suspensión del producto intermedio 19.4 (5 g, 24,5 mmol), 3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (7,18 g, 29,4 mmol) y KI (816 miligramos, 4,9 mmol) en DMF (125 mL), se le agregan NaH (60% en aceite, 1,18 g, 29,4 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 h. Después de agregar agua, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc, la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se secan (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice da el producto intermedio 19.3: Cristal amarillo; ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 277$; $t_{\text{Ret}} = 2,60$ minutos.

Producto intermedio 19.4



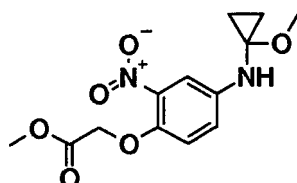
A una suspensión de Fe (5,24 g, 93,9 mmol) en HCl acuoso 6M (15,65 mL), se le agrega el producto intermedio 19.5 (5 g, 18,8 mmol) en EtOH (100 mL) a TA. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 3 h. Después de agregar NaOH acuoso 1M (94 mL), la mezcla de reacción se filtra sobre un lecho de Celite. La torta del Celite se lava con EtOH. La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 19.4: polvo blanco; ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 205$; $t_{\text{Ret}} = 1,95$ minutos.

Producto intermedio 19.5



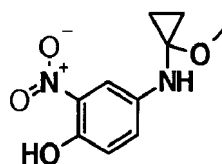
A una suspensión de NaBH_4 (7,47 g, 197 mmol) en THF (290 mL) se le agregan $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (28 g, 197 mmol) a 0°C. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le agrega una disolución del producto intermedio 19.6 (39 g, 131,6 mmol) en THF (290 mL). La mezcla de reacción se agita a 0°C durante 2 h. La mezcla se vierte en agua con hielo y se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 19.5: Cristal amarillo; ES-EM: M+H = 267: t_{Ret} = 3,52 minutos.

Producto intermedio 19.6



A una disolución del producto intermedio 19.7 (11 g, 49,1 mmol) y bromo-acetato de metilo (11,3 g, 73,7 mmol) en acetonitrilo (132 mL) se le agrega carbonato de potasio (11,5 g, 83,5 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agita durante la noche. Después de agregar agua, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 19.6: aceite color naranja; ES-EM: M+H = 297: t_{Ret} = 3,37 minutos.

Producto intermedio 19.7



A una disolución de 4-amino-2-nitro-fenol (20 g, 116 mmol) en MeOH (160 mL) se le agregan AcOH (40 mL) y [(1-etoxi-ciclo-propil)-oxi]-trimetil-silano (22,1 g, 127 mmol) a TA. La mezcla de reacción se agita bajo reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con K_2CO_3 acuoso al 2%, salmuera y se seca (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 19.7: cristal rojo; ES-EM: M+H = 225: t_{Ret} = 3,38 minutos.

Síntesis alternativa del producto intermedio 19.3

El producto intermedio 19.3 se sintetiza mediante el siguiente procedimiento alternativo:

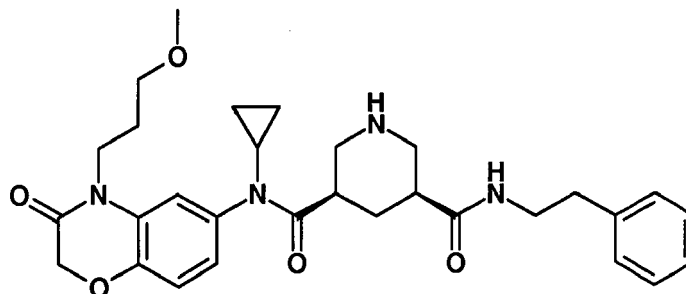
A 0°C, una disolución de 2-amino-4-nitro-fenol (6,24 g, 40,5 mmol) en DMF (62 mL), se trata con K_2CO_3 (8,44 g, 61,1 mmol) y cloruro de cloro-acetilo (X. Huang, C. Chan, Synthesis 1984, 31, 851.) (3,5 mL, 44,0 mmol), se agita a la misma temperatura durante 40 minutos, se calienta a 60°C y se agita durante 23 h, se enfría a 0°C y se trata con KI (1,32 g, 7,95 mmol) y una disolución de 1-metoxi-3-(p-toluen-sulfonilo)-propano (12,1 g, 49,5 mmol) en DMF (24 mL). Después de agregar 60% de NaH (2,00 g, 50,0 mmol) durante 10 minutos, la mezcla se agita a 0°C durante 1 h, se calienta a 60°C, se agita durante 24 h y se trata con H_2O (650 mL). Después de la extracción de la mezcla con EtOAc (3 x 80 mL) y Et_2O (3 x 80 mL), la capa orgánica combinada se lava con H_2O (2 x 50 mL), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Una cromatografía ultrarrápida con SiO_2 (300 g, hexano/EtOAc 5:4) da la 4-(3-metoxi-propil)-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona como un sólido amarillo.

A temperatura ambiente, una disolución etanólica (1100 mL) de 4-(3-metoxi-propil)-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (91,0 g, 0,34 moles) se trata con HCl 6N (170 mL, 1,02 moles de HCl) y Fe en polvo (57,0 g, 1,02 moles), se calienta a 70°C, se agita durante 15 h, se enfría a 0°C, se trata con NaOH 6N (250 mL) y se filtra sobre un lecho de Celite. El filtrado se diluye con CH_2Cl_2 (1000 mL) y la capa acuosa se separa. La capa orgánica se lava con salmuera (2 x 300 mL), se seca (Na_2SO_4) y se evapora, para dar la 6-amino-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona como un sólido marrón claro.

A temperatura ambiente, una disolución metanólica (20 mL) de 6-amino-4-(3-metoxi-propil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (2,49 g, 10,5 mmol), se trata con AcOH (5,0 mL) y [(1-etoxi-ciclo-propil)-oxi]-trimetil-silano (2,1 mL, 10,5 mmol), se agita a 70°C bajo reflujo durante 1,5 h a la misma temperatura; a esta mezcla se le agrega gota a gota una disolución metanólica (3,7 mL) de NaBH_3CN (0,73 g, 11,6 mmol) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agita a 70°C bajo reflujo durante 2 h y se evapora. Después de la co-evaporación con PhMe por varias veces hasta que desapareció el olor del AcOH, el residuo se disuelve en EtOAc (200 mL) y la disolución se lava con una disolución

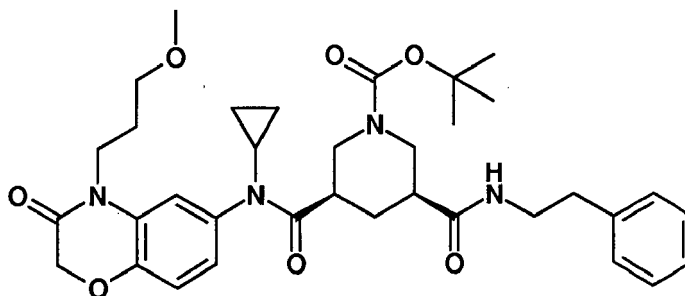
acuosa saturada de NaHCO_3 (40 mL) y salmuera (40 mL), se seca (Na_2SO_4) y se evapora. Una cromatografía ultrarrápida con SiO_2 (100 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 1:1) da el producto intermedio 19.3 como un sólido blanco.

Ejemplo 20



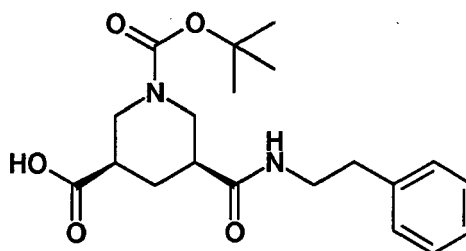
El Ejemplo 20 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 20.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 534$; $\text{ct}_{\text{Ret}} = 2,61$ min.

Producto intermedio 20.1



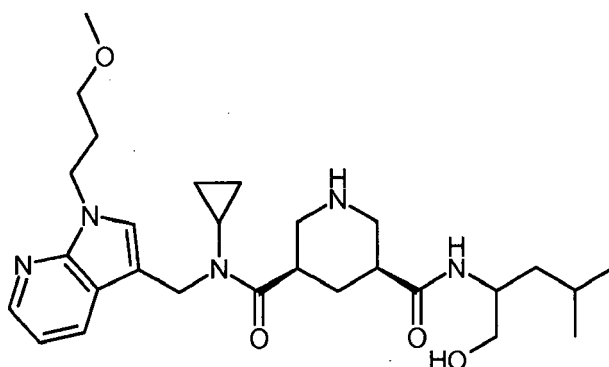
El producto intermedio 20.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 20.2 (90 mg, 0,24 mmol) con el producto intermedio 19.3 (108 mg, 0,39 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 635$; HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 3,59$ min.

Producto intermedio 20.2



El producto intermedio 20.2 se sintetiza mediante la apertura de anillo del material de partida-E (70 mg, 0,27 mmol) con 2-fenetilamina (50 mg, 0,41 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}]^+ = 376$; HPLC: $\text{ct}_{\text{Ret}} = 3,01$ min.

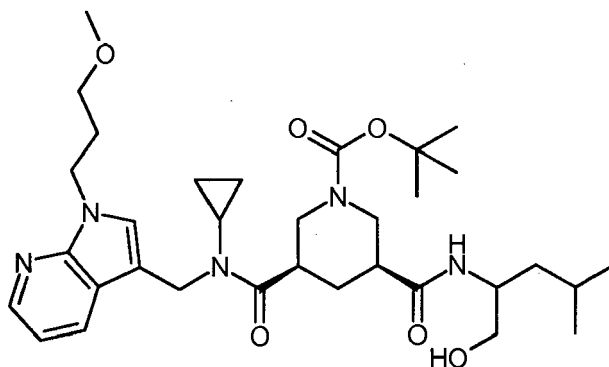
Ejemplo 25



El Ejemplo 25 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 25.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 514; t_{Ret} = 2,02, 2,17 min.

5

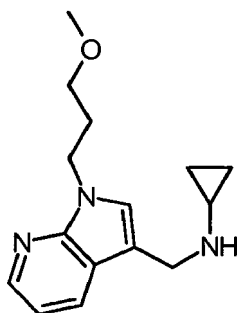
Producto intermedio 25.1



10 El producto intermedio 25.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (50 mg, 0,13 mmol) con el producto intermedio 25.2 (49 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M-\text{Bu}+H]^+$ = 557; HPLC: t_{Ret} = 2,86, 2,96 min.

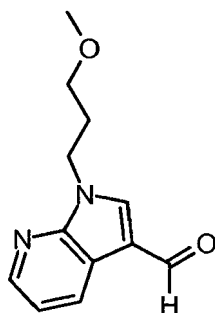
Producto intermedio 25.2

15



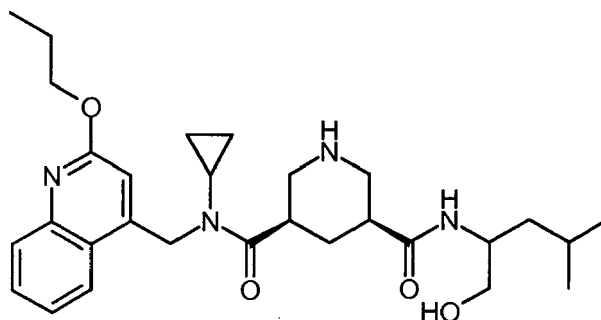
20 El producto intermedio 25.2 (184 mg, 0,843 mmol) y ciclopropilamina (114 mg, 2 mmol) se disuelven en CH_2Cl_2 , la disolución se agita durante 15 min a temperatura ambiente seguido por la adición de cianoborohidruro de sodio (530 mg, 2,5 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 40 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se reparte entre AcOEt (100 mL) y NaHCO_3 1 M. La fase orgánica se lava con NaHCO_3 acuoso 1 M (2 x 20 mL), salmuera (1 x 5 mL), se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto intermedio 25.3 como un aceite amarillo; ES EM: $[M]^+$ = 259; HPLC: t_{Ret} = 1,55 min.

25 Producto intermedio 25.3



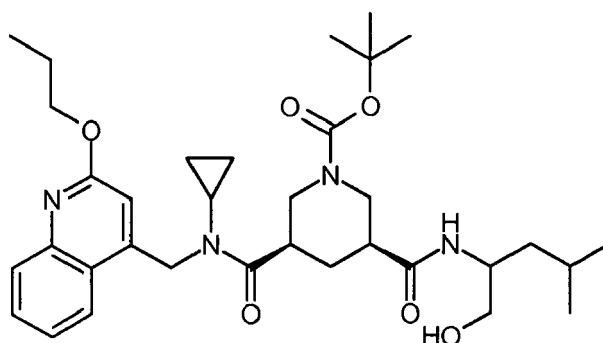
7-azaindol se suspende en DMF (4 mL), se añade terc-butoxido de potasio (135 mg, 1,2 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 20 min a 80°C. Se añade 3-tosiloxi-1-metoxipropano (415 mg, 1,7 mmol) disuelto en DMF (2 mL) y se continúa la agitación durante 21 h. La mezcla de reacción se reparte entre AcOEt y NaHCO₃ 1 M (10 mL). La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 1 M (2 x 20 mL), salmuera (1 x 5 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. El residuo se disuelve en DMF (3 mL) y después se trata con una disolución de POCl₃ (175 mg, 1,1 mmol) en DMF (1,5 mL) (15 min de activación previa). La disolución se agita durante 1 h a temperatura ambiente y durante 16 h adicionales a 60°C. La mezcla de reacción se vierte en agua que se basifica con NaHCO₃ 1 M, y se extrae con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (1x10 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto intermedio 25.3 como un aceite amarillo; ES-EM: [M]⁺ = 259; HPLC: c_{tRet} = 1,55 min.

Ejemplo 26



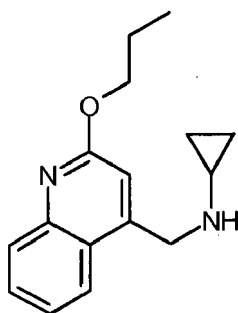
El Ejemplo 26 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 26.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 511; c_{tRet} = 2,78, 2,98 min.

Producto intermedio 26.1



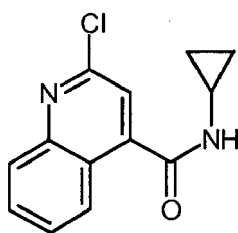
El producto intermedio 26.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (50 mg, 0,13 mmol) con el producto intermedio 26.2 (48 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: [M-Bu+ H]⁺ = 611; HPLC: c_{tRet} = 3,86 min.

Producto intermedio 26.2



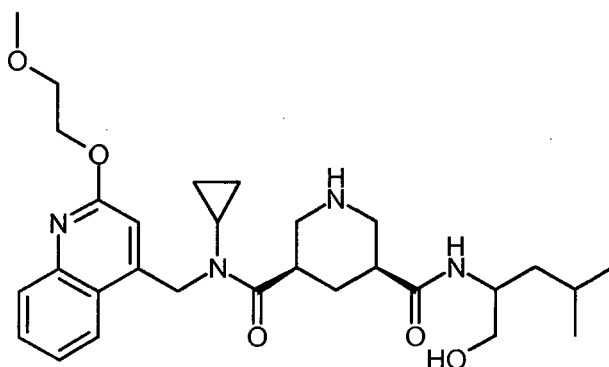
A una suspensión de NaH (97 mg, dispersión al 60% en aceite mineral, 2,4 mmol) y 1-propanol (303 L, 4,1 mmol) en NMP (3 mL) se le añade el producto intermedio 26.3 (200 mg, 0,81 mmol). Tras agitar durante 3 h a 70°C, la mezcla se reparte entre AcOEt (50 mL) y NaHCO₃ 1 M (10 mL). La fase orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso 1 M (2 x 10mL), salmuera (1 x 5 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida. La mezcla del residuo y disolución de BH₃ (1M en THF, 5 mmol) se agita a temperatura ambiente. Tras agitar durante 36 h a ta, se añade MeOH a la mezcla de reacción y la mezcla se agita durante 3,5 h a 50°C. La mezcla de reacción se reparte entre AcOEt (50 mL) y NaHCO₃ 1 M. La fase orgánica se lava con NaHCO₃ acuoso 1 M (2 x 10 mL), salmuera (1 x 5 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto intermedio 26.2 como un aceite incoloro; ES-EM: [M+H]⁺ = 257; HPLC: c_{tRet} = 2,47 min.

Producto intermedio 26.3



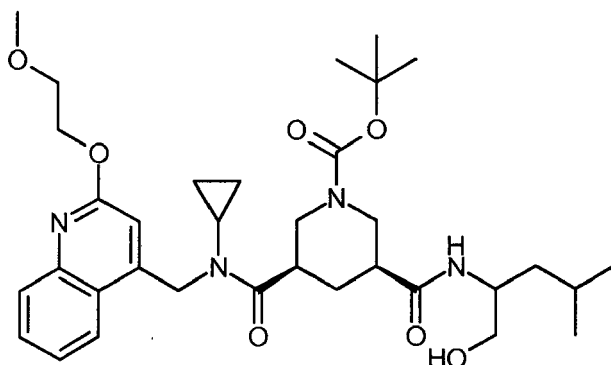
Una mezcla de ácido 2-cloroquinolin-4-carboxílico (1g, 4,8 mmol), cloruro de oxalilo (4 mL) y DMF (20 L) en CH₂Cl₂ (20 mL) se agita a temperatura ambiente. Tras agitar durante 2,5 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida. A una suspensión del residuo en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añaden etil-diisopropilamina (1,65 mL, 9,6 mmol) y ciclopropilamina (668 L, 9,6 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se reparte entre AcOEt (300 mL) y NaHCO₃ 1 M (50 mL). La fase orgánica se lava con NaHCO₃ 1 M (2 x 30 mL), salmuera (1 x 10 mL), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto intermedio 26.3 como un polvo blanco; ES-EM: [M]⁺ = 246; HPLC: c_{tRet} = 2,50 min.

Ejemplo 27



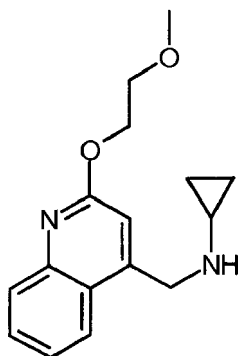
El Ejemplo 27 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 27.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 527: c_{tRet} = 2,53, 2,71 min.

Producto intermedio 27.1



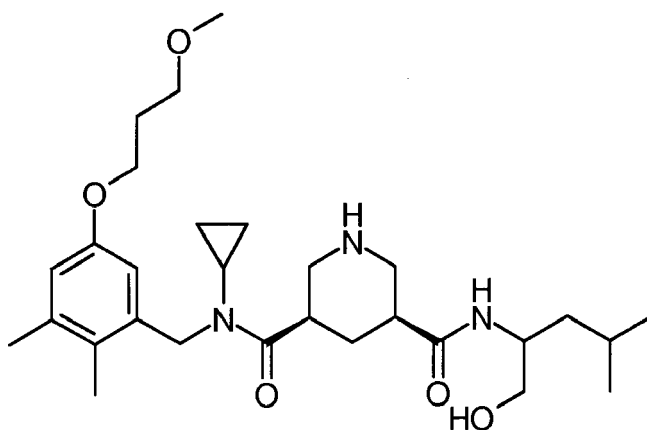
5 El producto intermedio 27.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (50 mg, 0,13 mmol) con el producto intermedio 27.2 (51,2 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M-Bu+H]^+$ = 627; HPLC: c_{Ret} = 3,56 min.

Producto intermedio 27.2



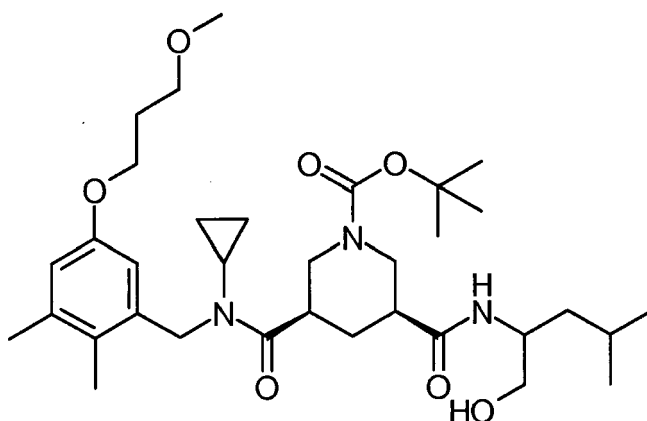
10 El producto intermedio 27.2 se sintetiza mediante la eterificación seguido por la reducción del producto intermedio 26.3 (200 mg, 0,81 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 27.2. Aceite incoloro blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 273; HPLC: c_{Ret} = 2,05 min.

15 Ejemplo 32



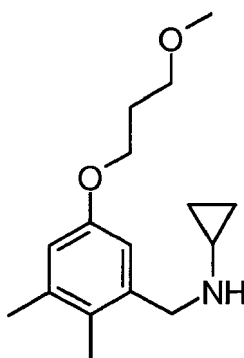
20 El Ejemplo 32 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 32.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H$ = 518; c_{Ret} = 2,70, 2,84 min.

Producto intermedio 32.1



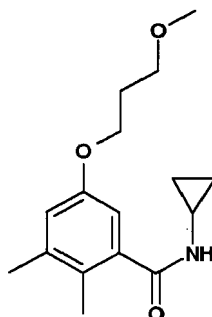
El producto intermedio 32.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (50 mg, 0,134 mmol) con el producto intermedio 32.2 (55 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 618$; HPLC: $c_{Ret} = 3,93$ min.

Producto intermedio 32.2



Una mezcla del producto intermedio 32.3 (190 mg, 0,68 mmol) y BH_3 (1 M en THF, 4 mL, 4 mmol) se agita a 50°C. Tras agitar durante 80 h a 50°C, la mezcla de reacción se enfría a 0°C, se añade 1 mL de MeOH. Tras agitar durante 2 h a 50°C, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, después se diluye con NaOH ac. 1 N y se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas se extraen con HCl acuoso 1 M, después se acidifica la fase de HCl con NaOH ac. 1 N (pH>12). La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavan con H_2O y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 32.2 como un aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 264$; HPLC: $c_{Ret} = 2,37$ min.

Producto intermedio 32.3

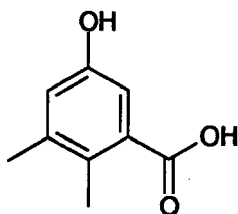


A una disolución del producto intermedio 32.4 (400 mg, 2,4 mmol) y ciclopropilamina (200 L, 2,9 mmol) en DMF (5 mL) se le añaden EDCI.HCl (690 mg, 3,6 mmol) y HOAt (98 mg, 0,72 mmol). Tras agitar durante 2 h, la reacción se extingue con H_2O (10 mL) y $KHSO_4$ acuoso al 5% (10 mL) y se extrae con EtOAc dos veces (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O y salmuera, después se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar la amida deseada. A una disolución de la amida y 3-metoxipropil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (1,2 g, 4,8 mmol) en DMF (10 mL) se le añaden K_2CO_3 (663 mg, 4,8 mmol) y KI (100 mg, 0,6 mmol). Tras agitar durante 2 h a 80°C, la reacción

se extingue con H₂O (5 mL) y se extrae con EtOAc (20 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O, y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 32.3 como un aceite incoloro; ES-EM: [M+H]⁺ = 278; HPLC: c_{tRet} = 2,78 min.

5

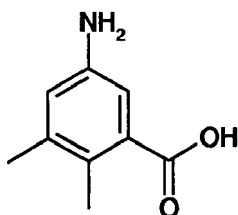
Producto intermedio 32.4



- 10 A una disolución del producto intermedio 32.5 (1,2 g, 7,3 mmol) y H₂SO₄ (464 L, 8,7 mmol) en H₂O (25 mL) se le añade NaNO₂ acuoso (601 mg en 10 mL, 8,7 mmol). Tras agitar durante 2 h a 80°C, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en hielo/NaHCO₃ acuoso al 5% (100 g/50 mL). Tras agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se acidifica con KHSO₄ acuoso al 5% (pH<3), después se extrae con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H₂O y salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 32.4 como un producto amorfo amarillo claro; ES-EM: [M+H]⁺ = 166; HPLC: c_{tRet} = 2,06 min.

15

Producto intermedio 32.5

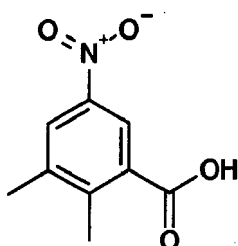


20

A una disolución del producto intermedio 32.6 (1,5 g, 7,7 mmol) en MeOH (60 mL) se le añade Pd(en)cat (60 mg), después la mezcla se agita bajo atmósfera de H₂. Tras agitar durante 2 h, el catalizador se retira mediante filtración a través de un lecho de Celite y la torta de Celite se lava con MeOH. La concentración del filtrado proporciona el producto intermedio 32.5 como un sólido marrón; ES-EM: [M+H]⁺ = 165; HPLC: c_{tRet} = 1,25 min.

25

Producto intermedio 32.6

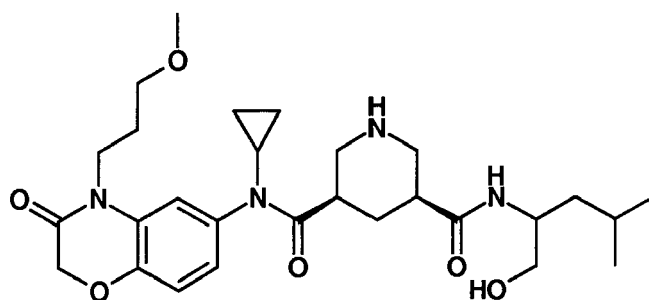


30

A una disolución de ácido 2,3-dimetilbenzoico (3 g, 20 mmol) en H₂SO₄ conc. (40 mL) se le añade KNO₃ (2,02 g, 22 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 5 h a 0°C, la mezcla de reacción se vierte en hielo, después se recoge el precipitado blanco mediante filtración. El precipitado recogido se tritura con CH₃CN (10 mL) y H₂O (20 mL) y los sólidos se recogen mediante filtración para dar el producto intermedio 32.6 como un material sólido blanco; ES-EM: [M+H]⁺ = 195; HPLC: c_{tRet} = 2,73 min.

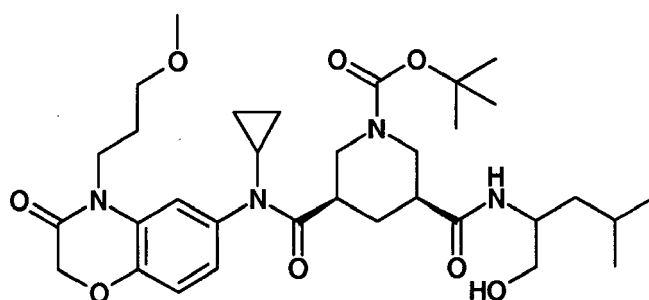
35

Ejemplo 33



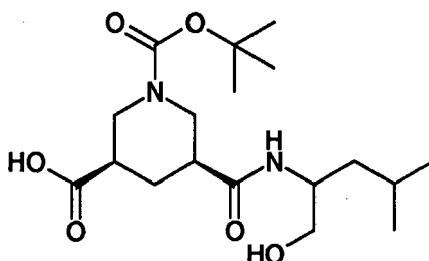
El Ejemplo 33 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 33.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 531: t_{Ret} = 2,30, 2,47 min.

Producto intermedio 33.1



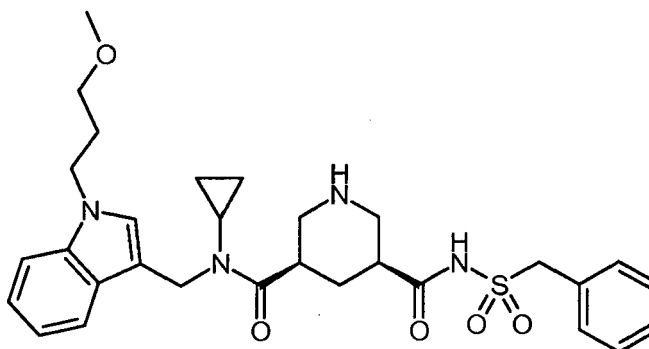
El producto intermedio 33.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (90 mg, 0,24 mmol) con el producto intermedio 19.3 (108 mg, 0,39 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 631; HPLC: t_{Ret} = 3,22, 3,29 min.

Producto intermedio 33.2



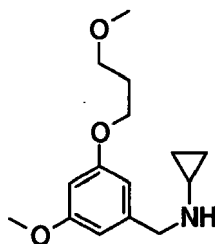
El producto intermedio 33.2 se sintetiza mediante la apertura de anillo del material de partida-E (70 mg, 0,27 mmol) con DL-leucinol (49 mg, 0,41 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+$ = 372; HPLC: t_{Ret} = 2,50, 2,74min.

Ejemplo 34



El Ejemplo 34 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 34.1 de manera análoga a la

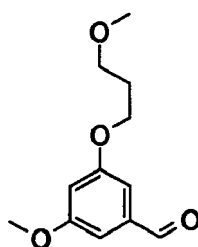
Producto intermedio 37.2



- 5 El producto intermedio 37.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 37.3 (2,50 g, 11,1 mmol) y ciclopropilamina (855 mg, 15,0 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.3. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 266; HPLC: t_{Ret} = 2,48 min.

Producto intermedio 37.3

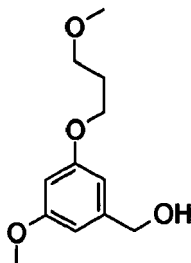
10



El producto intermedio 37.3 se sintetiza mediante oxidación con MnO_2 del producto intermedio 37.4 (4,20 g, 18,6 mmol) en tolueno a TA durante 12 h. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 225; HPLC: t_{Ret} = 3,59 min.

15

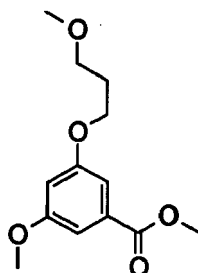
Producto intermedio 37.4



- 20 Una mezcla del producto intermedio 37.5 (5 g, 19,7 mmol) y LAH (528 mg, 20 mmol) en THF (110 mL) se agita bajo N_2 a 0°C durante 3 h. Tras añadir H_2O , la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O salmuera y se secan (Na_2SO_4). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 37.4 como un aceite incoloro; ES-EM: M+H = 227; HPLC: t_{Ret} = 2,85 min.

25

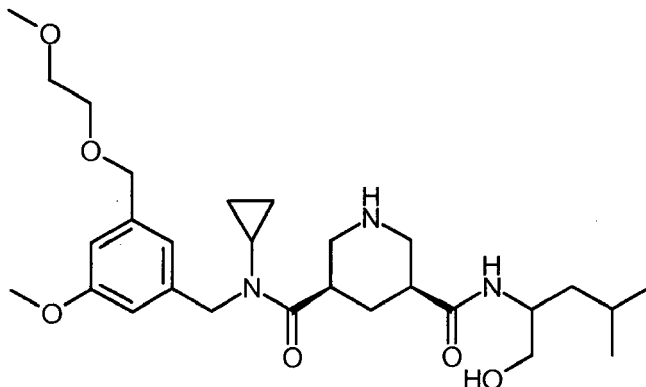
Producto intermedio 37.5



- 30 A una mezcla de metil-éster del ácido 3-metoxi-5-hidroxibenzoico (23,2 g, 127 mmol), 3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (40,7 g, 167 mmol) y KI (2,23 g, 13,4 mmol) en DMF (350 mL), se le añade K_2CO_3 (53,1 g, 384 mmol) bajo N_2 . Tras agitar a 60°C durante 17 h, la mezcla de reacción se complementa con H_2O y se extrae con Et_2O . Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O y se secan (Na_2SO_4). La concentración bajo presión

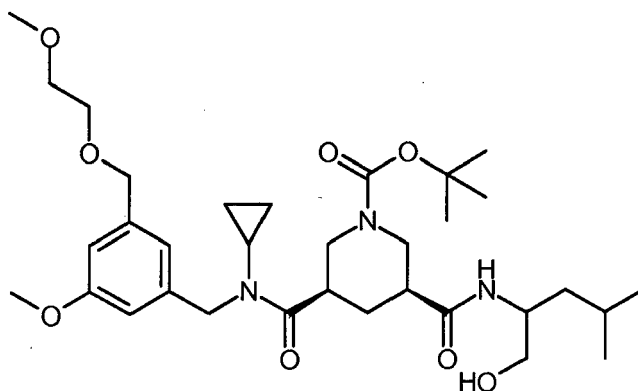
reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 37.5 como un aceite incoloro; ES-EM: $M+H = 255$, HPLC: $t_{Ret} = 3,80$ min.

Ejemplo 38



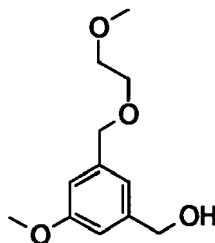
El Ejemplo 38 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 38.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 520$; $t_{Ret} = 2,56$ min.

Producto intermedio 38.1



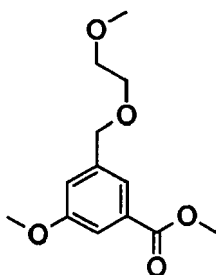
El producto intermedio 38.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 38.2 (50 mg, 0,13 mmol) con el producto intermedio 33.2 (41 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 620$; HPLC: $t_{Ret} = 3,43, 3,49$ min.

Producto intermedio 38.2



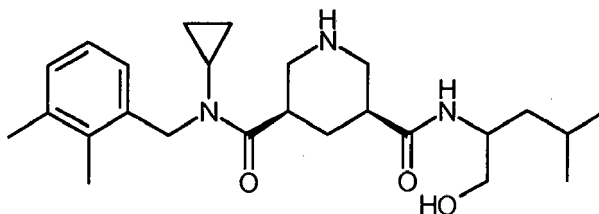
El producto intermedio 38.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 38.3 (824 mg, 3,3 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.4. Polvo blanco; HPLC: $t_{Ret} = 2,52$ min; $R_f = 0,21$ (EtOAc:n-Hex = 1:1).

Producto intermedio 38.3



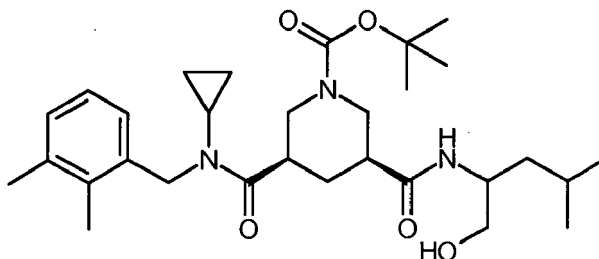
El producto intermedio 38.3 se sintetiza mediante la alquilación de metil-éster del ácido 3-(hidroximetil)-5-metoxibenzoico (1,85 g, 9,4 mmol) (véase por ejemplo Synthetic Communications, 2001, 31, 1921-1926) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 255; HPLC: t_{Ret} = 3,44 min.

Ejemplo 39



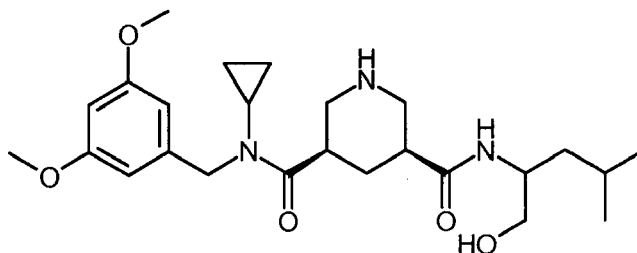
El Ejemplo 39 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 39.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 430: t_{Ret} = 2,68, 2,87 min.

Producto intermedio 39.1



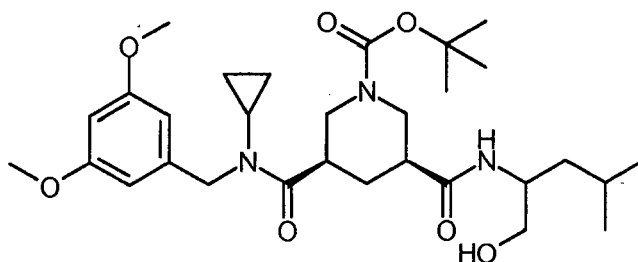
A una disolución del producto intermedio 33.2 (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (1 mL) se le añaden EDCI HCl (40 mg, 0,20 mmol), HOAt (5,5 mg, 0,04 mmol) y ciclopropil-(2,3-dimetilbencil)amina (34 mg, 0,16 mmol) y Et₃N (16 mg, 0,16 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 48 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ ac. al 5%, NaHCO₃ ac. al 5%, H₂O, y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 39.1 como un material amorfo blanco; ES-EM: [M+H]⁺ = 530; HPLC: t_{Ret} = 3,85 min.

Ejemplo 40



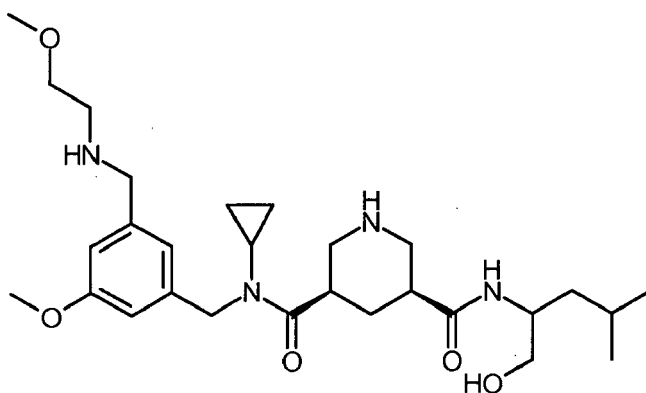
El Ejemplo 40 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 40.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 462: t_{Ret} = 2,47, 2,63 min.

Producto intermedio 40.1



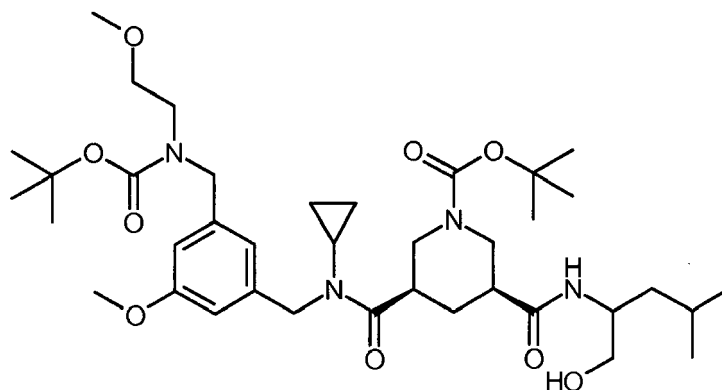
El producto intermedio 40.1 se sintetiza mediante la condensación del ciclopropil-(3,5-dimetoxibencil)amina (50 mg, 0,13 mmol) con el producto intermedio 33.2 (39 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 40.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 562$; HPLC: $c_{Ret} = 3,53$ min.

Ejemplo 41



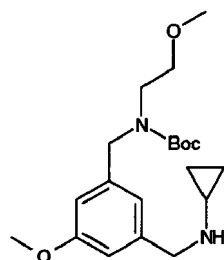
El Ejemplo 41 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 41.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 519$; $c_{Ret} = 1,96, 2,06$ min.

Producto intermedio 41.1



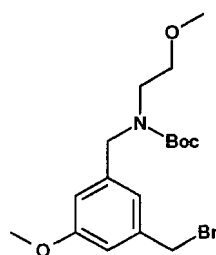
El producto intermedio 41.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (50 mg, 0,13 mmol) con el producto intermedio 41.2 (58 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 719$; HPLC: $c_{Ret} = 3,95$ min.

Producto intermedio 41.2



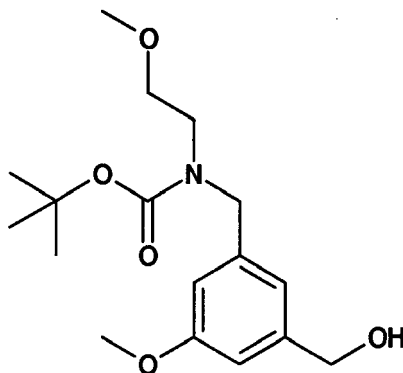
5 El producto intermedio 41.2 se sintetiza mediante la aminación del producto intermedio 41.3 (770 mg, 1,98 mmol) y ciclopropilamina (1,4 mL, 19,8 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.2. Aceite incoloro; ES-EM: M+H = 365; HPLC: t_{Ret} = 1,56min.

Producto intermedio 41.3



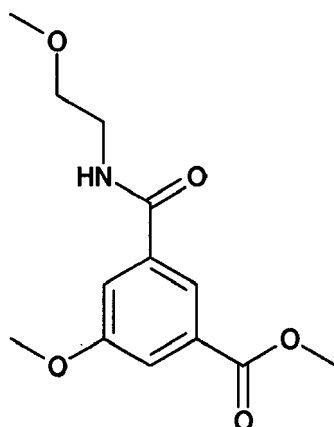
10 El producto intermedio 41.3 se sintetiza mediante la bromación del producto intermedio 41.4 (800 mg, 2,46 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.3. Aceite incoloro; ES-EM: M+H = 389, 391; HPLC: t_{Ret} = 2,1 min.

15 Producto intermedio 41.4



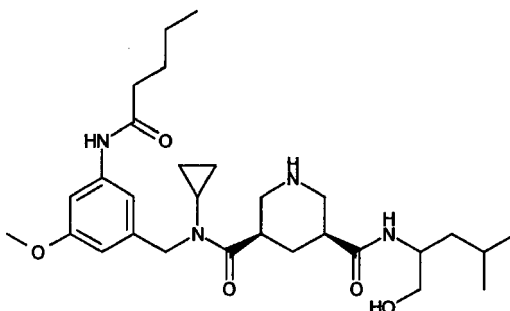
20 Una mezcla del producto intermedio 41.5 (2 g, 7,5 mmol) y LAH (1,4 g, 37,4 mmol) en THF (70 mL) se agita bajo N₂ a 0°C. Tras agitar durante 6 h a 70°C, la mezcla de reacción se enfría a 0°C, y se añade sulfato de sodio decahidratado a la mezcla. Los materiales grises resultantes se retiran mediante filtración a través de un lecho de Celite, después se concentra el filtrado bajo presión reducida para dar el producto bruto. A una disolución del producto bruto en CH₂Cl₂ se le añaden Et₃N y Boc₂O a temperatura ambiente. Tras agitar durante 18 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se acidifica con una disolución de KHSO₄ 1 N y se extrae con CH₂Cl₂.
25 La fase orgánica se lava con salmuera, se seca sobre Na₂SO₄, y se concentra. La cromatografía ultrarrápida en gel de sílice da el producto intermedio 41.4 como un producto amorfo blanco; ES-EM: M+H = 240; HPLC: t_{Ret} = 1,72 min.

30 Producto intermedio 41.5



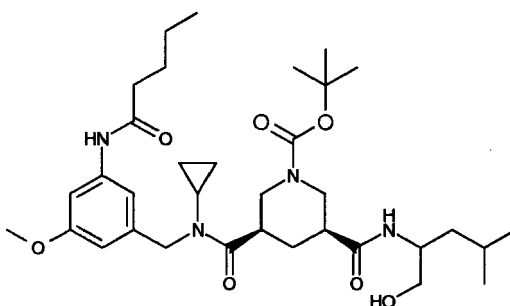
5 A una disolución de monometil-éster del ácido 5-metoxi-isoftálico (2 g, 9,5 mmol) en DMF (20 mL) se le añaden EDCI HCl (2,7 g, 14,3 mmol), HOAt (0,97 g, 7,1 mmol) y 2-metoxietilamina (786 mg, 10,5 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (10 mL) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava sucesivamente con H₂O dos veces y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida proporciona el producto intermedio 41.5 como un material sólido blanco; ES-EM: M+H = 268; HPLC: t_{Ret} = 2,38 min.

10 Síntesis del ejemplo 42



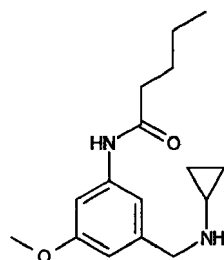
15 A una disolución del producto intermedio 42.1 (1 eq) en DCM se le añade 2,6-lutidina (3 eq) y TMSOTf (3 eq) a ta y se agita durante 30 min. Tras añadir una gota de MeOH y AcOH, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica con RP-HPLC para dar el Ejemplo 42: ES-EM: M+H = 531: t_{Ret} = 2,58, 2,86 min.

Producto intermedio 42.1



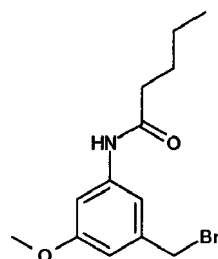
20 El producto intermedio 42.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (81 mg, 0,22 mmol) y el producto intermedio 42.2 (60 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 631; HPLC: t_{Ret} = 1,89 min.

25 Producto intermedio 42.2



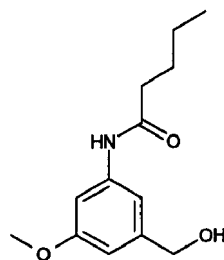
A una disolución de ciclopropilamina (1,1 mL) en DMF (5 mL) se le añade K_2CO_3 (663 mg, 4,8 mmol) y una disolución del producto intermedio 42.3 (480 mg, 1,6 mmol) en DMF a 60°C. Tras agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, se lava con agua, salmuera y se seca ($MgSO_4$). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 42.2: ES-EM: M+H = 277: $t_{Ret} = 1,42$ min.

Producto intermedio 42.3



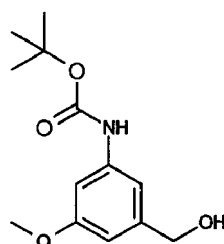
A una disolución del producto intermedio 42.4 (324 mg, 1,37 mmol) en CH_2Cl_2 (15 mL) se le añade PPh_3 (430 mg, 1,64 mmol) y NBS (292 mg, 1,64 mmol) a ta. Tras agitar durante 3 h, la mezcla se concentra bajo presión reducida y se somete a cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto intermedio 42.3: ES-EM: M+H = 300, 302: $t_{Ret} = 1,89$ min.

Producto intermedio 42.4



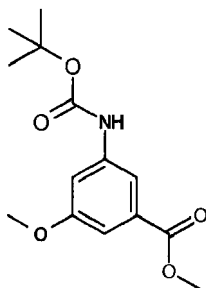
Una disolución del producto intermedio 42.5 (400 mg, 1,58 mmol) en HCl 4 M/dioxano (5 mL) se agita a ta durante 1 h. La mezcla se concentra bajo presión reducida. A una disolución del residuo evaporado en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añade N-etildisopropilamina (0,95 mL) y cloruro de n-valeroilo (0,4 mL) a ta. Tras agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con EtOAc, la fase orgánica se lava con HCl ac. 1 M, $NaHCO_3$ ac. sat. y salmuera. Tras la concentración bajo presión reducida, el residuo evaporado se disuelve en MeOH. Se añade metóxido de sodio y la disolución se agita a ta durante la noche. Tras añadir NH_4Cl , la disolución se concentra a vacío y se purifica sobre una columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 42.4: ES-EM: M+H = 238: $t_{Ret} = 1,53$ min.

Producto intermedio 42.5



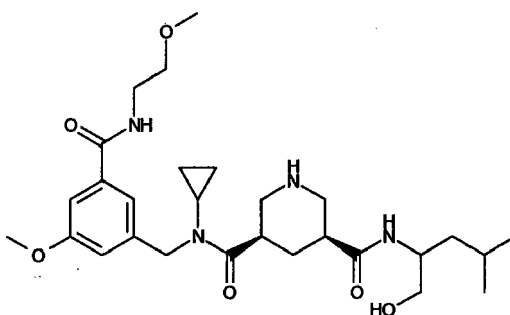
A una disolución del producto intermedio 42.6 (1,9 g, 6,75 mmol) en THF (100 mL) se le añade LAH (513 mg, 13,5 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta hasta t_a. Tras agitar durante 1 h, la mezcla se extingue con 5 g de Na₂SO₄·10H₂O, y se filtra sobre un lecho de Celite. La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 42.5: ES-EM: M+H = 253: $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 1,65$ min.

Producto intermedio 42.6



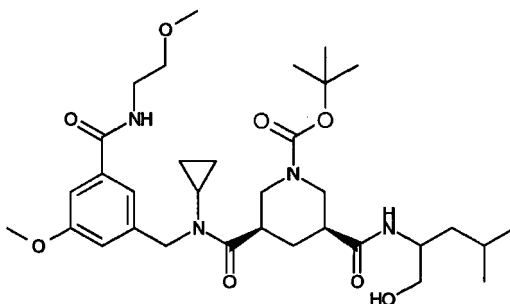
A una disolución de monometil-éster del ácido 5-metoxi-isoftálico (5 g, 23,8 mmol) en t-BuOH (20 mL) y dioxano (20 mL) se le añade trietilamina (3,8 mL, 28,6 mmol) y DPPA (6,15 mL, 28,6 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C. Tras agitar durante 4 h, la mezcla se diluye con EtOAc, la fase orgánica se lava con HCl ac. 1 M, agua, NaHCO₃ ac. sat. y salmuera. La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 42.6: ES-EM: M (- t-Bu) = 255: $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 1,94$ min.

Síntesis del ejemplo 43



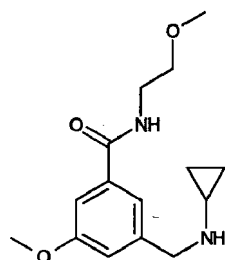
El Ejemplo 43 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 43.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 42: ES-EM: M+H = 533: $t_{\text{Ret}}^{\text{C}} = 2,15, 2,28$ min.

Producto intermedio 43.1



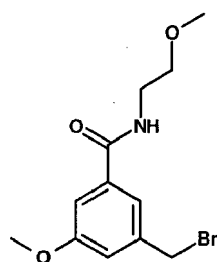
El producto intermedio 43.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (67 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 43.2 (50 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 633; HPLC: $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 1,73$ min.

Producto intermedio 43.2



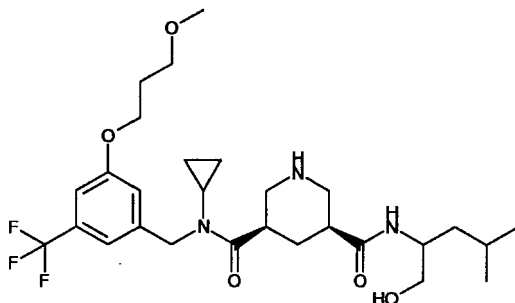
5 El producto intermedio 43.2 se sintetiza mediante la aminación del producto intermedio 43.3 (320 mg, 1,06 mmol) y ciclopropilamina (1,1 mL, 15,9 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.2. Aceite incoloro; ES-EM: M+H = 279; HPLC: t_{Ret} = 1,22 min.

Producto intermedio 43.3



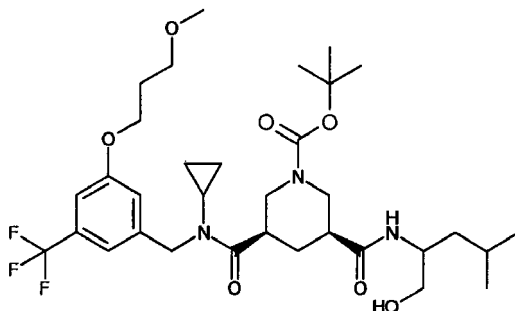
10 El producto intermedio 43.3 se sintetiza mediante la bromación de 3-hidroximetil-5-metoxi-N-(2-metoxietil)-benzamida (250 mg, 1,05 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.3. Aceite incoloro; ES-EM: M+H = 301, 303; HPLC: t_{Ret} = 1,61 min.

15 Ejemplo 44



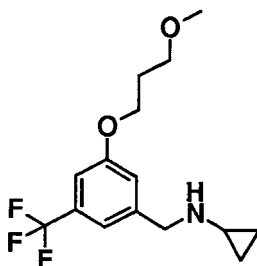
20 El Ejemplo 44 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 44.1 de manera análoga a la preparación de 42. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 558; HPLC: t_{Ret} = 2,93, 3,08 min.

Producto intermedio 44.1



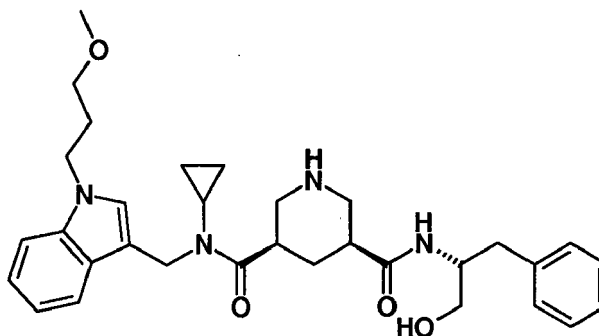
25 El producto intermedio 44.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (67 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 44.2 (50 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 658; HPLC: t_{Ret} = 2,06 min.

Producto intermedio 44.2



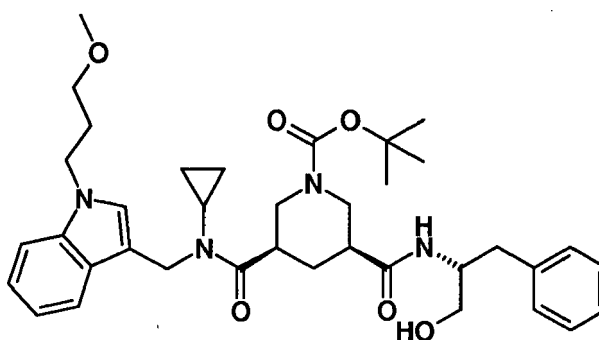
- 5 Una mezcla de bromuro de 3-fluoro-5-(trifluorometil)bencilo (1,00 g, 3,9 mmol), carbonato de potasio (1,62 g, 11,7 mmol), ciclopropilamina (223 mg, 39 mmol) en DMF (15 mL) se agita a 60°C durante 1 h. La mezcla se filtra, y el filtrado se añade a una suspensión de NaH al 60% (312 mg, 7,8 mmol) y 3-metoxi-1-propanol (417 mg, 4,68 mmol) en DMF (30 mL) a 0°C a lo largo de 10 min. La mezcla de reacción se agita durante 5 h a 60°C. Tras añadir H₂O, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 44.2: aceite amarillo; ES-EM: M+H = 304: t_{Ret} = 2,47 min.

Ejemplo 45



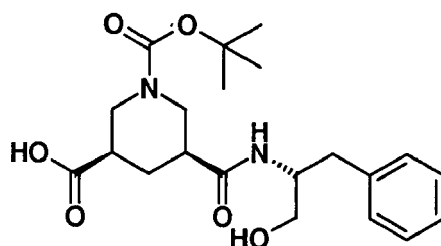
- 15 El Ejemplo 45 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 45.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 547: t_{Ret} = 2,75 min.

20 Producto intermedio 45.1



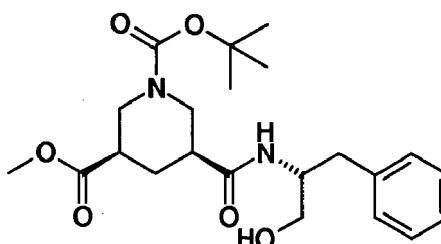
- 25 El producto intermedio 45.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 45.2 (195 mg, 0,48 mmol) con el producto intermedio 1.3 (190 mg, 0,72 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 647; HPLC: t_{Ret} = 3,79 min.

Producto intermedio 45.2



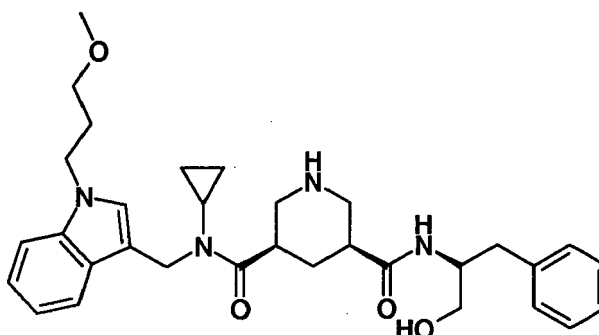
5 El producto intermedio 45.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 45.3 (210 mg, 0,5 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 407$; HPLC: $c_{Ret} = 2,74$ min.

Producto intermedio 45.3



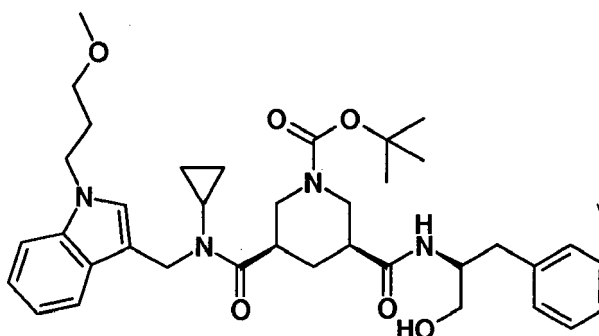
10 El producto intermedio 45.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (150 mg, 0,70 mmol) con D-(+)-fenilalaninol (118 mg, 0,783 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 421$; HPLC: $c_{Ret} = 3,03$ min.

15 Ejemplo 46



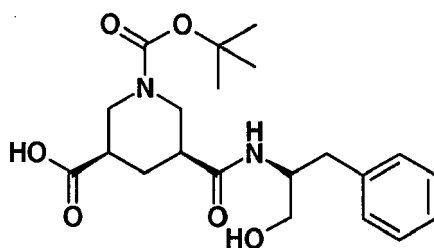
20 El Ejemplo 46 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 46.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 547$; $c_{Ret} = 2,83$ min.

Producto intermedio 46.1



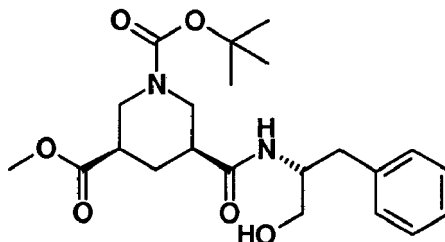
25 El producto intermedio 46.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 46.2 (195 mg, 0,48 mmol) con el producto intermedio 1.3 (190 mg, 0,72 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 647$; HPLC: $c_{Ret} = 3,73$ min.

Producto intermedio 46.2



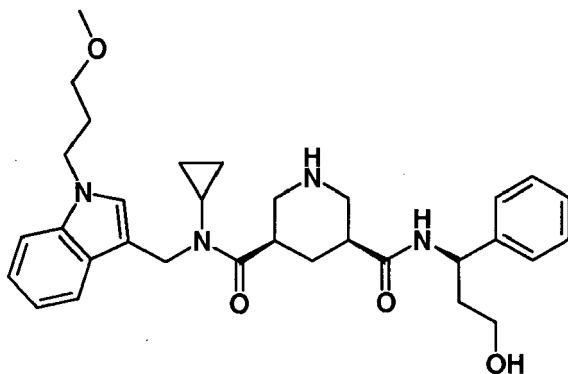
5 El producto intermedio 46.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 46.3 (205 mg, 0,49 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 407$; HPLC: $t_{Ret} = 2,54$ min.

10 Producto intermedio 46.3



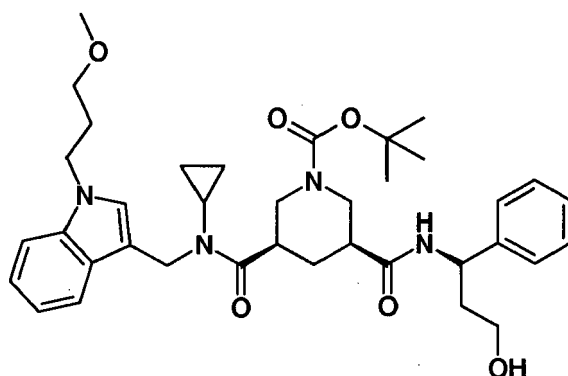
15 El producto intermedio 46.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (150 mg, 0,70 mmol) con L-(-)-fenilalaninol (118 mg, 0,783 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 421$; HPLC: $t_{Ret} = 2,97$ min.

Ejemplo 47



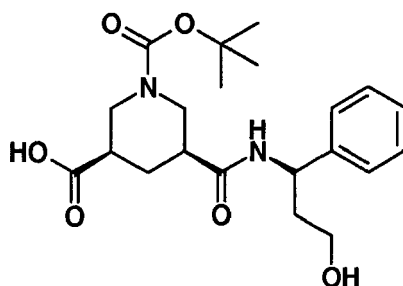
20 El Ejemplo 47 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 47.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 547$; $t_{Ret} = 2,83$ min.

25 Producto intermedio 47.1



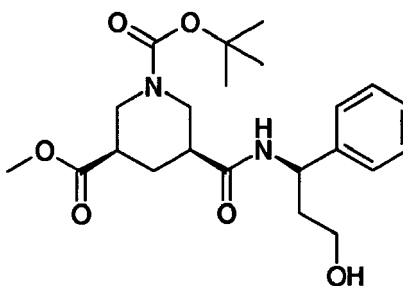
El producto intermedio 47.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 47.2 (195 mg, 0,48 mmol) con el producto intermedio 1.3 (190 mg, 0,72 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 647$; HPLC: $c_{Ret} = 3,74$ min.

Producto intermedio 47.2



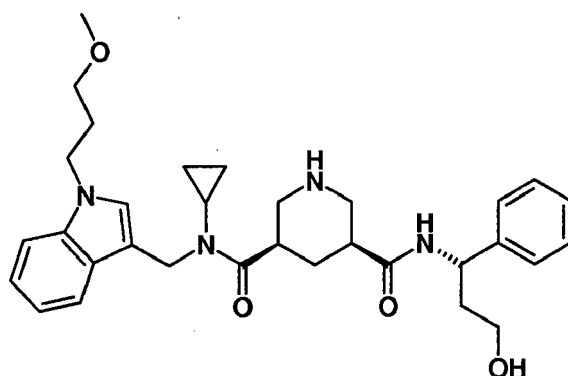
El producto intermedio 47.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 47.3 (205 mg, 0,49 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 407$; HPLC: $c_{Ret} = 2,52$ min.

Producto intermedio 47.3



El producto intermedio 47.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (150 mg, 0,70 mmol) con (R)-3-amino-fenilalanin-1-ol (118 mg, 0,783 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 421$; HPLC: $c_{Ret} = 2,95$ min.

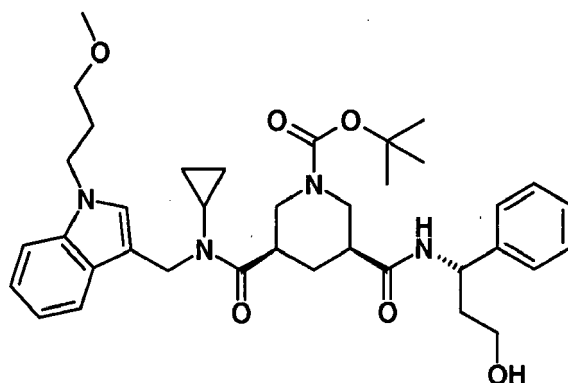
Ejemplo 48



El Ejemplo 48 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 48.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 547; c_{tRet} = 2,68 min.

5

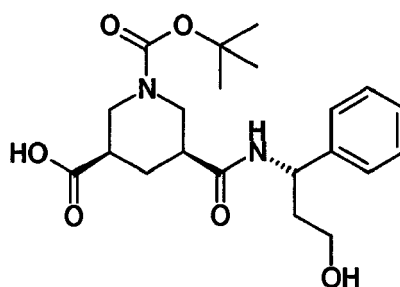
Producto intermedio 48.1



10 El producto intermedio 48.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 48.2 (195 mg, 0,48 mmol) con el producto intermedio 1.3 (190 mg, 0,72 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 647; HPLC: c_{tRet} = 3,77 min.

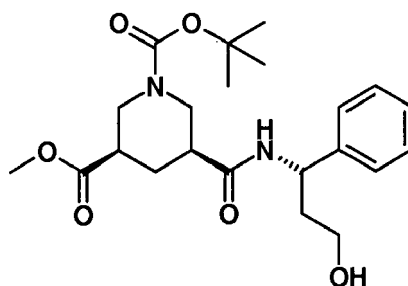
Producto intermedio 48.2

15



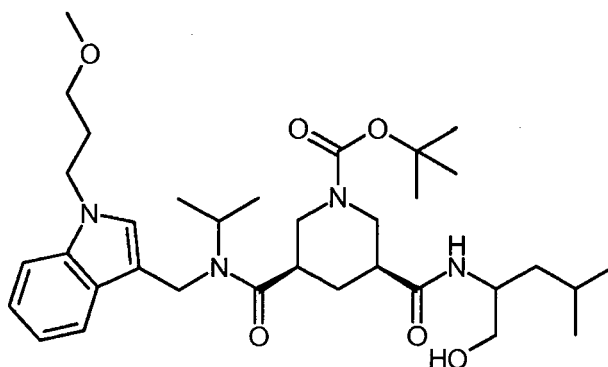
20 El producto intermedio 48.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 48.3 (200 mg, 0,48 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 407; HPLC: c_{tRet} = 2,72 min.

Producto intermedio 48.3



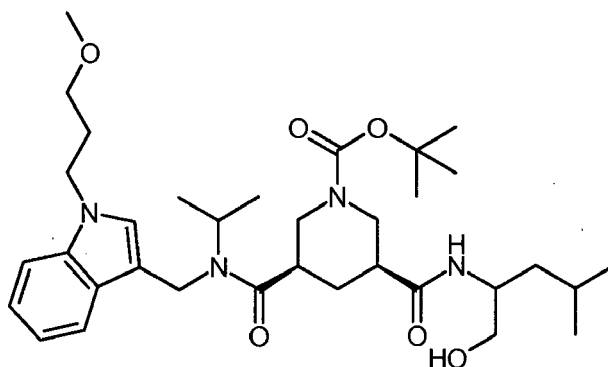
5 El producto intermedio 48.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (150 mg, 0,70 mmol) con S-3-amino-fenilalanin-1-ol (118 mg, 0,783 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 421$; HPLC: $c_{Ret} = 3,01$ min.

Ejemplo 52



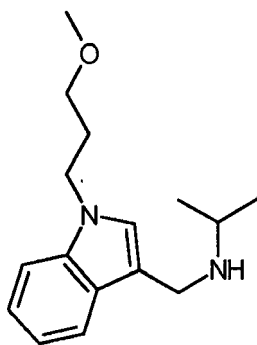
10 El Ejemplo 52 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 52.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 515$; $c_{Ret} = 2,82, 2,98$ min.

15 Producto intermedio 52.1



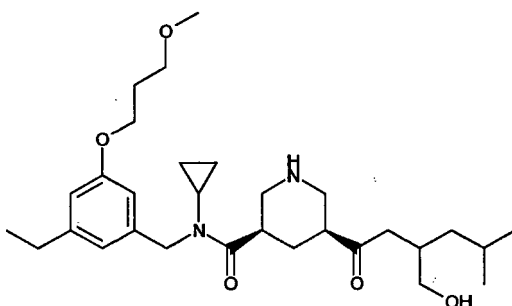
20 El producto intermedio 52.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (76 mg, 0,20 mmol) con el producto intermedio 52.2 (80 mg, 0,31 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 615$; HPLC: $c_{Ret} = 3,90$ min.

Producto intermedio 52.2



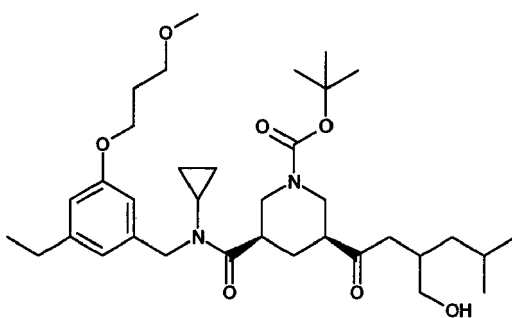
A una disolución de 1-(3-metoxipropil)-1-H-indol-3-carbaldehído (350 mg, 1,61 mmol) en CH_2Cl_2 / MeOH se le añaden isopropilamina (115 mg, 1,93 mmol), AcOH (192 mg, 3,2 mmol) y cianoborohidruro de sodio (1,02 g, 4,83 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 20 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con NaHCO_3 acuoso al 5% (10 mL) y agua (40 mL), y se extrae con CH_2Cl_2 (dos veces). La fase orgánica combinada se lava con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en SiO_2 proporciona el producto intermedio 52.2 como un aceite marrón; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 261$; HPLC: $\text{c}t_{\text{Ret}} = 2,25$ min.

Ejemplo 53



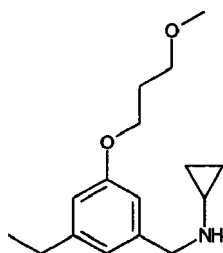
El Ejemplo 53 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 53.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 42. Material amorfo blanco; ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 518$; HPLC: $\text{b}t_{\text{Ret}} = 1,63$ min.

Producto intermedio 53.1



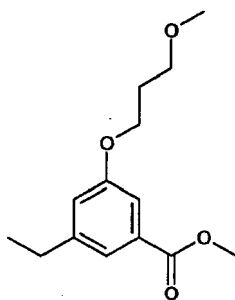
El producto intermedio 53.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (100 mg, 0,27 mmol) y el producto intermedio 53.2 (106 mg, 0,40 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.1; ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 618$; HPLC: $\text{b}t_{\text{Ret}} = 2,04$ min.

Producto intermedio 53.2



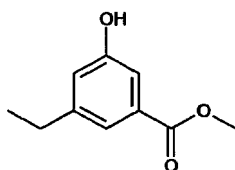
El producto intermedio 53.3 (537 mg, 2,13 mmol) en MeOH (4 mL) se trata con NaOH acuoso 5 N. Tras agitar a 75°C durante 2 h, la mezcla de reacción se enfría hasta ta y se acidifica con HCl 1 N. La mezcla se diluye con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se disuelve en DMF (2 mL) y se trata con ciclopropilamina (0,30 mL, 4,29 mmol), EDCI (615 mg, 3,21 mmol) y HOAt (291 mg, 2,13 mmol). Tras agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. A una disolución del residuo en THF (3 mL) se le añade complejo BH₃•THF (1,0 M, 2,7 mL). Tras agitar a 60°C durante 2 h, la mezcla se enfría hasta ta y se añaden H₂O y MeOH. La mezcla se extrae con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 53.2; ES-EM: M+H = 264; HPLC: t_{Ret} = 1,50 min.

Producto intermedio 53.3



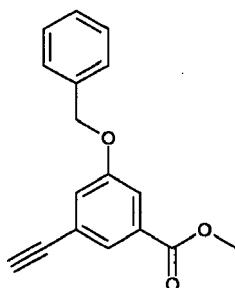
A una disolución del producto intermedio 53.4 (482 mg, 2,67 mmol) en DMF se le añade NaH (128 mg, 3,2 mmol) a ta. Se añaden 3-metoxipropil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (784 mg, 3,2 mmol) y KI (44 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se calienta hasta 65°C. Tras agitar durante 3 h, se añade H₂O. La mezcla se extrae con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 53.3; ES-EM: M+H = 221; HPLC: t_{Ret} = 2,03 min.

Producto intermedio 53.4



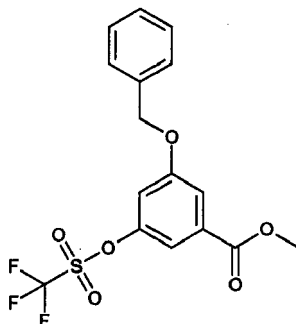
A una disolución del producto intermedio 53.5 (1,89 g, 7,10 mmol) en EtOH (75 mL) se le añade el 10% de Pd/C (0,19 g, 0,07 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo H₂ a ta durante 20 h, después se agita a 40°C durante 2 h. Tras enfriar hasta ta, la mezcla se filtra y el filtrado se concentra a vacío para dar el producto intermedio 53.4; ES-EM: M+H = 181; HPLC: t_{Ret} = 2,08 min.

Producto intermedio 53.5



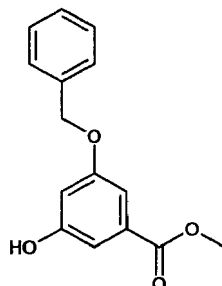
El producto intermedio 53.6 (8,5 g, 21,8 mmol), trimetilsililacetileno (9,23 mL, 43,6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (1,2 g, 1,04 mmol), CuI (0,21 g, 1,04 mmol) y diisopropiletilamina (11 mL, 43,6 mmol) en diclorometano (100 mL) se agitan a ta durante 12 h. Tras añadir H₂O, la fase orgánica se separa y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El producto se disuelve en THF (20 mL) y se trata con TBAF en THF (1,0 M, 22,1 mL) a -78°C. Tras agitar durante 0,5h, se añade H₂O y la mezcla se extrae con AcOEt, se lava con salmuera, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 53.5; R_f = 0,5 (el 20% de AcOEt en n-hexano). ¹H-RMN (CDCl₃) 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, s), 7,4 (5H, m), 7,27 (1H, s), 5,10 (2H, s), 3,91 (3H, s), 3,09 (1H, s).

Producto intermedio 53.6



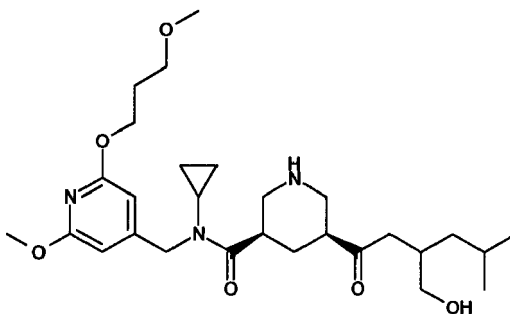
A una disolución del producto intermedio 53.7 (2,47 g, 9,56 mmol) y diisopropiletilamina (4,12 mL, 23,9 mmol) en diclorometano (30 mL) se le añade Tf₂O (1,93 mL, 11,5 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 4 h, la reacción se extingue con H₂O y se calienta hasta ta. La fase orgánica se separa, se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 53.6; ES-EM: M⁺ = 390; HPLC: B_{tRet} = 2,23 min.

Producto intermedio 53.7



A una disolución de metil-éster del ácido 3,5-dihidroxibenzoico (5,22 g, 31,0 mmol) y K₂CO₃ (6,4 g, 46,3 mmol) en acetona (75 mL) se le añade bromuro de bencilo (4,06 mL, 34,1 mmol). Tras agitar a 55°C durante 15h, la mezcla se enfría hasta ta y el precipitado resultante se retira mediante filtración. El filtrado se concentra, se diluye con Et₂O y se lava con salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 53.7; ES-EM: M⁺H = 259; HPLC: B_{tRet} = 1,84 min.

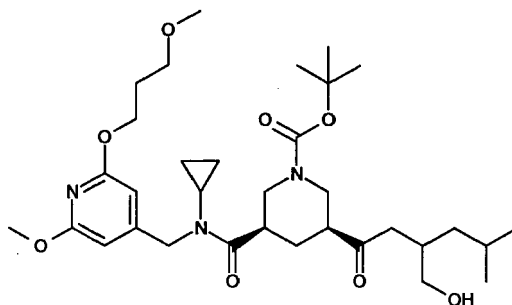
Ejemplo 54



El Ejemplo 54 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 54.1 de manera análoga a la

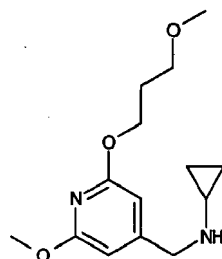
preparación del Ejemplo 42. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 521; HPLC: t_{Ret} = 1,52 min.

Producto intermedio 54.1



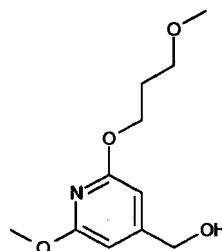
El producto intermedio 54.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (100 mg, 0,27 mmol) y el producto intermedio 54.2 (230 mg, 0,86 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.1; ES-EM: M+H = 621; HPLC: t_{Ret} = 1,93 min.

Producto intermedio 54.2



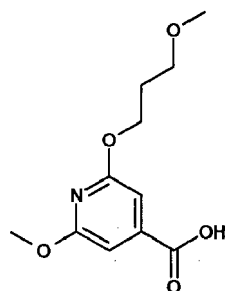
A una disolución del producto intermedio 54.3 (199 mg, 0,88 mmol) y Et_3N (0,081 mL, 1,04 mmol) en diclorometano (3 mL) se le añade MsCl (0,081 mL, 1,05 mmol). Tras agitar a ta durante 1h, se añade H_2O y la mezcla se extrae con diclorometano. La fase orgánica se concentra. El residuo se disuelve en DMF (3 mL) y se trata con K_2CO_3 (242 mg, 1,75 mmol) y ciclopropilamina (0,12 mL, 1,75 mmol). Tras agitar a ta durante 5 h, la mezcla se diluye con AcOEt , se lava con H_2O y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO_4), se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 54.2; ES-EM: M+H = 267; HPLC: t_{Ret} = 1,37 min.

Producto intermedio 54.3



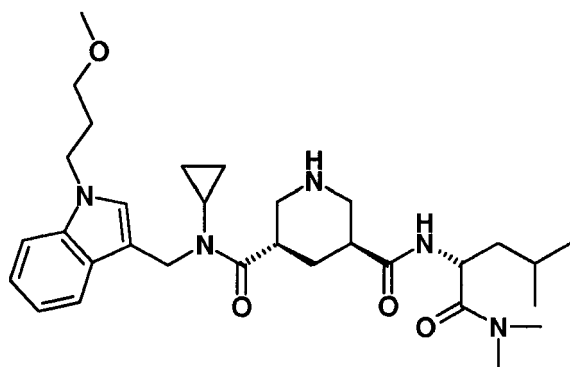
A una disolución del producto intermedio 54.4 (290 mg, 1,21 mmol) y Et_3N (1,57 mmol) en THF (4 mL) se le añade cloroformiato de etilo (0,15 mL, 1,56 mmol) a 0°C . Tras agitar durante 0,5h, el precipitado resultante se retira mediante filtración, y el filtrado se concentra a vacío. El residuo se disuelve en EtOH (3 mL) y se trata con NaBH_4 (59 mg, 1,56 mmol) a ta. La reacción se extingue con H_2O y la mezcla se extrae con AcOEt . La fase orgánica se lava con salmuera, se seca (MgSO_4), se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 54.3; ES-EM: M+H = 228; HPLC: t_{Ret} = 1,50 min.

Producto intermedio 54.4



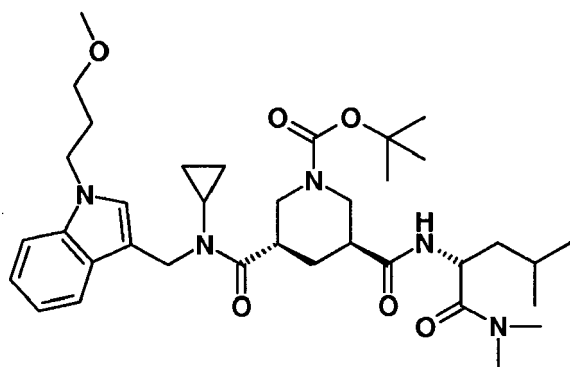
1-Metoxipropanol (3 mL) se trata con NaH (0,42g, 10,4 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se añade una disolución de ácido 2,6-dicloroisonicotínico (1 g, 5,2 mmol) en DMF (7 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta 80°C y se agita durante 7 h. Tras enfriar hasta ta, se añaden H₂O y HCl 0,5 N y la mezcla se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en DMF (5 mL) y se trata con NaOMe (2,25 g, al 25% en peso en MeOH). Tras agitar a 100°C durante 5h, se añade HCl 0,5 N y la mezcla de reacción se extrae con AcOEt, se seca (MgSO₄) y se concentra. El residuo se purifica mediante RP-HPLC para dar el producto intermedio 54.4; ES-EM: M+H = 242; HPLC: t_{Ret} = 1,63 min.

Ejemplo 55



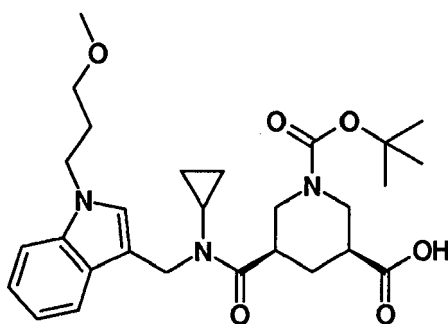
El Ejemplo 55 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 55.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 554: t_{Ret} = 2,81 min.

Producto intermedio 55.1



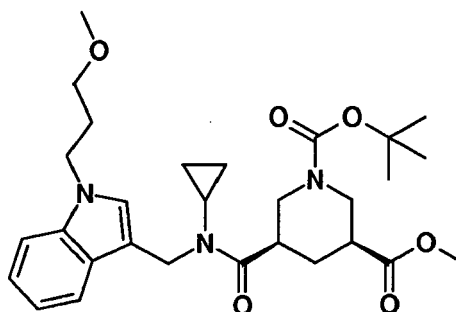
El producto intermedio 55.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 55.2 (100 mg, 0,20 mmol) con clorhidrato de dimetilamida del ácido 2-(R)-amino-4-metilpentanoico (56 mg, 0,29 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 654; HPLC: t_{Ret} = 3,93 min.

Producto intermedio 55.2



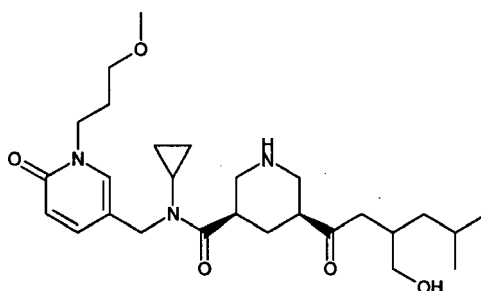
El producto intermedio 55.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 55.3 (900 mg, 1,71 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 514$; HPLC: $c_{Ret} = 3,67$ min.

Producto intermedio 55.3



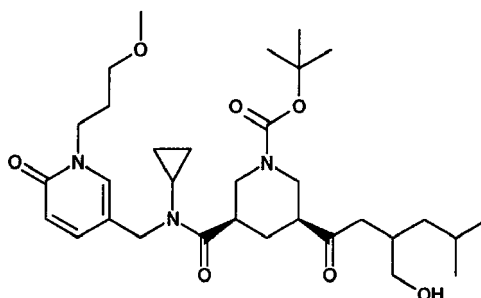
El producto intermedio 55.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R, 5S)-material de partida-F (500 mg, 1,74 mmol) con el producto intermedio 1.3 (675 mg, 2,61 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+ = 528$; HPLC: $c_{Ret} = 4,09$ min.

Ejemplo 56



El Ejemplo 56 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 56.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 42. Material amorfo blanco; ES-EM: $M+H = 491$; HPLC: $B_{Ret} = 1,57$ min.

Producto intermedio 56.1

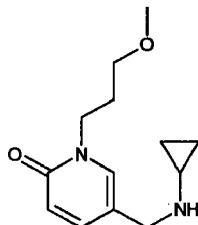


El producto intermedio 56.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (100 mg, 0,27 mmol)

y el producto intermedio 56.2 (110 mg, 0,47 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.1; ES-EM: M+H = 591; HPLC: t_{Ret} = 1,64 min.

Producto intermedio 56.2

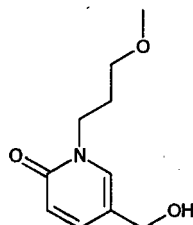
5



El producto intermedio 56.2 se sintetiza mediante reacción del producto intermedio 56.3 (235 mg, 1,91 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 54.2; ES-EM: M+H = 237; HPLC: t_{Ret} = 1,08 min.

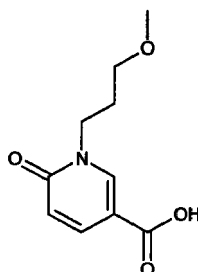
10

Producto intermedio 56.3



15 El producto intermedio 56.3 se sintetiza mediante reacción del producto intermedio 56.4 (235 mg, 1,91 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 54.3; ES-EM: M+H = 198; HPLC: t_{Ret} = 1,09 min.

Producto intermedio 56.4

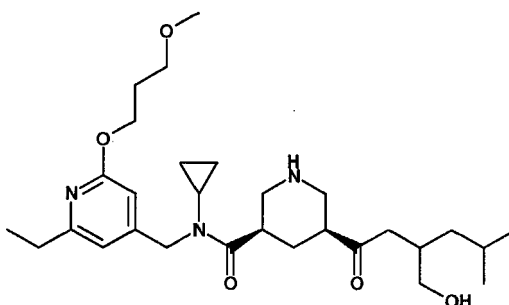


20

A una disolución de ácido 2-piperidona-3-carboxílico (2,14 g, 15,4 mmol) en DMF (20 mL) se le añade NaH (1,54 g, 38,5 mmol). Tras agitar durante 1 h, se añaden 3-metoxipropil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (9,4 g, 38,5 mmol) y KI (0,26 g, 1,54 mmol). Tras calentar a 110°C, la mezcla se trata con H₂O y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice. El éster obtenido se trata con NaOH acuoso 5 N (5 mL) en EtOH (5 mL) y se agita a 70°C durante 2 h. La mezcla se enfría hasta ta, se acidifica con HCl 1 N y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra para dar el producto intermedio 56.4; ES-EM: M+H = 212; HPLC: t_{Ret} = 1,18 min.

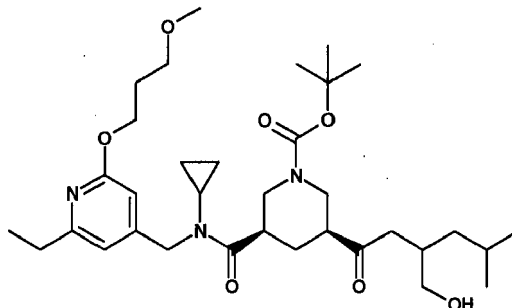
25

30 **Ejemplo 57**



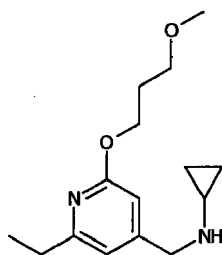
El Ejemplo 57 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 57.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 42. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 519; HPLC: t_{Ret} = 1,56 min.

Producto intermedio 57.1



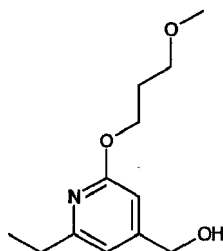
El producto intermedio 57.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (85 mg, 0,23 mmol) y el producto intermedio 57.2 (60 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.1; ES-EM: M+H = 619; HPLC: t_{Ret} = 1,77 min.

Producto intermedio 57.2



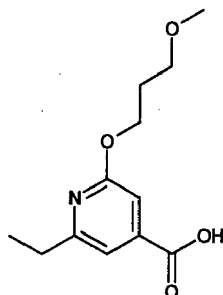
El producto intermedio 57.2 se sintetiza mediante reacción del producto intermedio 57.3 (178 mg, 0,79 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 54.2; ES-EM: M+H = 265; HPLC: t_{Ret} = 1,36 min.

Producto intermedio 57.3



El producto intermedio 57.3 se sintetiza mediante reacción del producto intermedio 57.4 (190 mg, 0,79 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 54.3; ES-EM: M+H = 226; HPLC: t_{Ret} = 1,48 min.

Producto intermedio 57.4

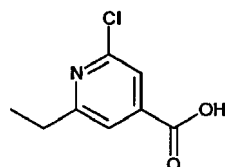


1-Metoxipropanol (1,5 mL) se trata con NaH (0,17g, 4,3 mmol) a ta. Tras agitar durante 15 min, se añade una

disolución del producto intermedio 57.5 (400 mg, 2,16 mmol) en DMF (3 mL). La mezcla de reacción se calienta hasta 100°C y se agita durante 3 h. Tras enfriar hasta ta, se añaden H₂O y HCl 0,5 N y la mezcla se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se concentra a vacío para dar el producto intermedio 57.4; ES-EM: M+H = 240; HPLC: *t*_{Ret} = 1,60 min.

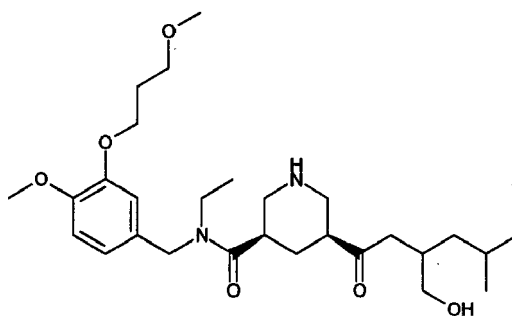
5

Producto intermedio 57.5



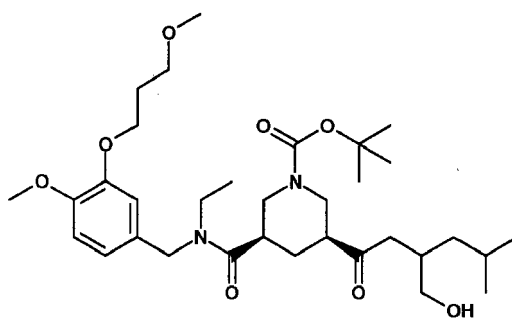
- 10 Ácido 6-etil-2-oxo-1,2-dihidro-piridin-4-carboxílico (590 mg, 3,53 mmol) se trata con POCl₃ (5 mL) y se calienta a 100°C durante 1 h. Tras enfriar hasta ta, la mezcla se concentra y el residuo se vierte en hielo-agua. La mezcla se extrae con diclorometano, y la fase orgánica se concentra para dar el producto intermedio 57.5; ES-EM: M+ = 185; HPLC: *t*_{Ret} = 1,59 min.

15 **Ejemplo 58**



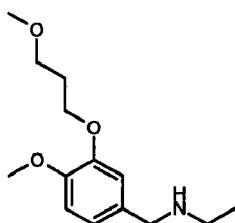
- 20 El Ejemplo 58 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 58.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 42. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 508; HPLC: *t*_{Ret} = 2,25, 2,38 min.

Producto intermedio 58.1



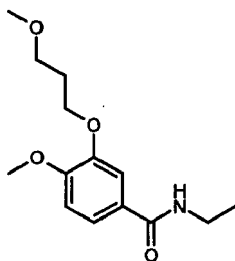
- 25 El producto intermedio 58.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (54 mg, 0,145 mmol) y el producto intermedio 58.2 (54 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.1; ES-EM: M+H = 608; HPLC: *t*_{Ret} = 3,35 min.

30 Producto intermedio 58.2



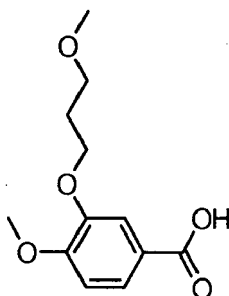
El producto intermedio 58.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 58.3 (102 mg, 0,38 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite amarillo; ES-EM: $[M+H]^+ = 254$; HPLC: $t_{Ret} = 1,80$ min.

5 Producto intermedio 58.3



10 El producto intermedio 58.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 58.4 (200 mg, 0,83 mmol) con etilamina de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite amarillo; ES-EM: $[M+H]^+ = 267$; HPLC: $t_{Ret} = 3,88$ min.

Producto intermedio 58.4

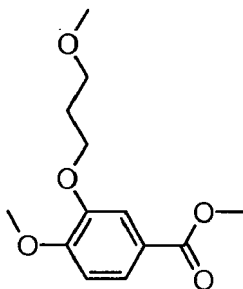


15 Una disolución de metil-éster del ácido 4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-benzoico (140 g, 0,55 mol) y NaOH (1 N, 825 mL, 0,825 mol) en MeOH (840 mL) se agita a t_a durante 18 h. Tras completarse, el disolvente se retira bajo presión reducida, el residuo se diluye con agua (200 mL) y se extrae dos veces con EtOAc (250 mL). La fase acuosa se acidifica con la adición de HCl ac. (2N, 470 mL) y se extrae 3 veces con EtOAc (1 L), los extractos orgánicos combinados se lavan con salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 , se filtran y se concentran. El material bruto se purifica mediante cristalización en EtOAc para dar el compuesto del título.

25 EM (CL-EM): 239,1 $[M-H]^-$

t_R (HPLC, CC 70/4 columna nucleosil 3 C18HD, del 20 al 100% de CH_3CN en H_2O en 2, después 4 min con el 100% de CH_3CN , CH_3CN y H_2O con TFA al 0,1%, flujo: 1,5 mL/min): 2,43 min.

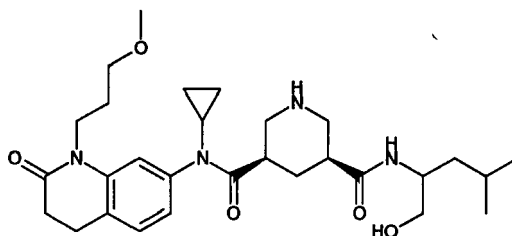
30 Producto intermedio 58.5



35 Una disolución de 3-hidroxi-4-metoxibenzoato de metilo (89,3 g, 0,49 mol), K_2CO_3 (100,5 g, 0,727 mol) y 1-bromo-3-metoxi-propano (80 g, 0,523 mol) en CH_3CN (1100 mL) se somete a reflujo durante 6 h. Tras completarse la reacción, la mezcla se enfría hasta t_a y se concentra bajo presión reducida. El residuo se lleva a EtOAc (500 mL) y se lava con agua. La fase acuosa se somete a retroextracción dos veces con EtOAc y los extractos orgánicos combinados se secan sobre $MgSO_4$, se filtran y se concentran para proporcionar el compuesto del título que se usa adicionalmente sin purificación en la siguiente etapa.

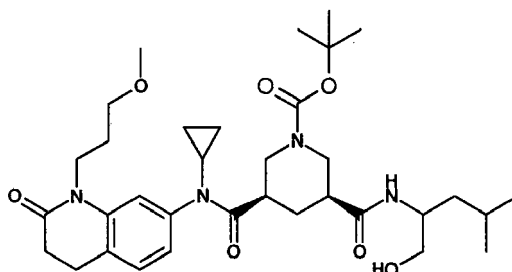
t_R (HPLC, CC 70/4 columna nucleosil 3 C18HD, del 20 al 100% de CH₃CN en H₂O en 2, después 4 min con el 100% de CH₃CN, CH₃CN y H₂O con TFA al 0,1%, flujo: 1,5 mL/min): 3,07 min.

5 Ejemplo 59



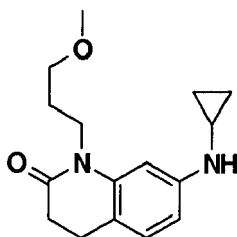
El Ejemplo 59 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 59.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 42. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 529; HPLC: c_{tRet} = 2,66, 2,82 min.

Producto intermedio 59.1



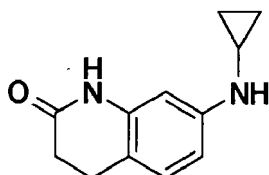
A una disolución del producto intermedio 33.2 (80 mg, 0,22 mmol) en THF (3 mL), se le añaden Et₃N (0,114 mL, 0,86 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,113 mL, 0,86 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 0,5 h a la misma temperatura, el precipitado resultante se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en THF (3 mL), se añaden producto intermedio 59.2 (59 mg, 0,22 mmol) y MgBr₂·OEt₂ (51 mg, 0,2 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 12 h, la reacción se extingue con H₂O y la mezcla resultante se extrae con AcOEt, se lava con una disolución de HCl 1 N y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO₄), se concentra y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 59.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 629; HPLC: c_{tRet} = 3,16, 3,23 min.

Producto intermedio 59.2



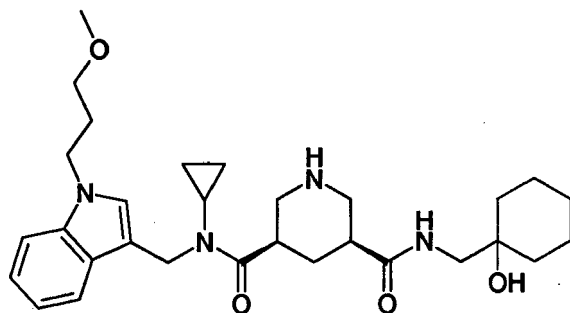
El producto intermedio 59.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 59.3 (85 mg, 0,42 mmol) y 3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (100 L, 0,46 mmol) de manera análoga a un método conocido (véase por ejemplo European Journal of Medicinal Chemistry 1998, 33, 957-967, o el documento EP 432893). Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 275; HPLC: A_{tRet} = 2,52 min.

Producto intermedio 59.3



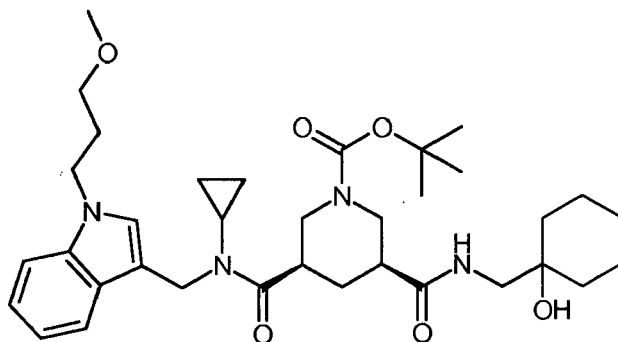
Una mezcla de metil-éster del ácido (E)-3-(4-ciclopropilamino-2-nitrofenil)-acrílico (130 mg, 0,50 mmol) y $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (120 mg, 0,50 mmol) en MeOH (5 mL) se enfría hasta 0°C y se añade NaBH_4 (113 mg, 3,0 mmol) en porciones. La disolución resultante se agita a 0°C durante 2 h, después a 60°C durante 21 h. La mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O y se secan sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 59.3 como polvo marrón; $R_f = 0,2$ (EtOAc:n-Hex = 1:1); ^1H -RMN (CDCl_3), 0,48-0,52 (2H, m), 0,71-0,75 (2H, m), 2,37-2,42 (1 H, m), 2,60 (1 H, t), 2,86 (2H, t), 4,15 (1 H, s), 6,18 (1 H, d), 6,38-6,41 (1 H, m), 6,95 (1 H, d), 7,31 (1H, s).

Ejemplo 60



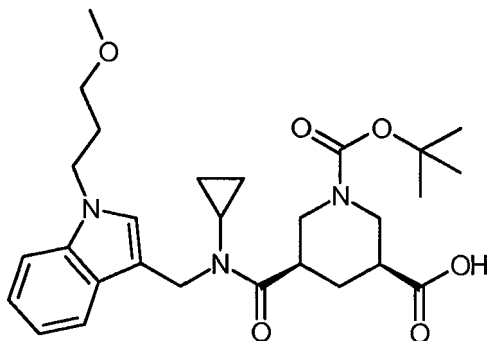
El Ejemplo 60 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 60.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 525$; $\text{c}t_{\text{Ret}} = 2,76$ min.

Producto intermedio 60.1



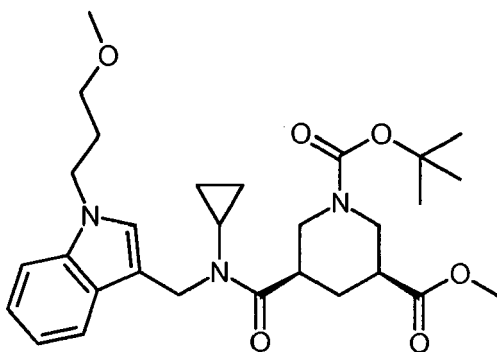
El Ejemplo 60.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 60.2 con la amina correspondiente de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 625$; $\text{c}t_{\text{Ret}} = 3,73$ min.

Producto intermedio 60.2



El producto intermedio 60.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 60.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$; HPLC: $\text{c}t_{\text{Ret}} = 3,75$ min.

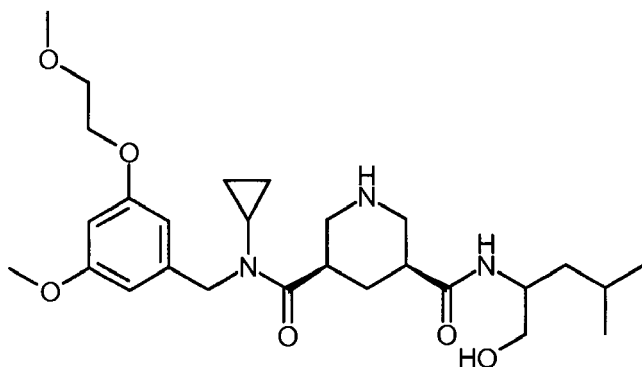
Producto intermedio 60.3



El Ejemplo 60.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R, 5S)-material de partida-F con el producto intermedio 1.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1: ES-EM: M+H = 528: t_{Ret} = 4,14 min.

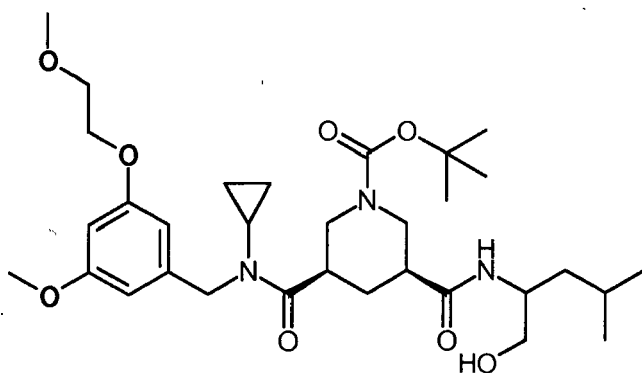
Los Ejemplos 66-76, 80-81, 85-86, 91 se sintetizan mediante la condensación del producto intermedio 60.2 con las aminas correspondientes seguido por la desprotección de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.

Ejemplo 61



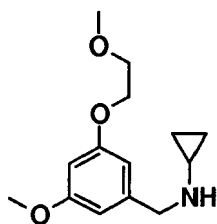
El Ejemplo 61 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 61.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 506: t_{Ret} = 2,41, 2,57 min.

Producto intermedio 61.1



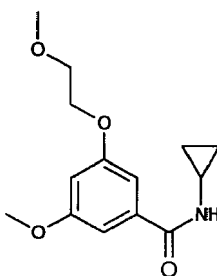
El producto intermedio 61.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 61.2 (40 mg, 0,16 mmol) con el producto intermedio 33.2 (59 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 606; HPLC: t_{Ret} = 3,44, 3,50 min.

Producto intermedio 61.2



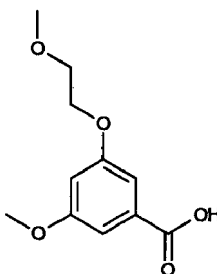
El producto intermedio 61.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 61.3 (426 mg, 1,61 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 252; HPLC: t_{Ret} = 1,86 min.

Producto intermedio 61.3



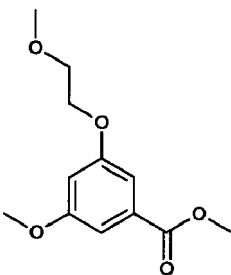
El producto intermedio 61.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 61.4 (565,9 mg, 2,5 mmol) con ciclopropilamina (0,17 mL, 2,5 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 267; HPLC: t_{Ret} = 2,42 min.

Producto intermedio 61.4



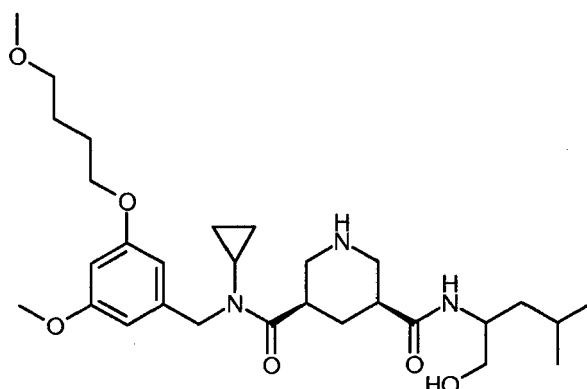
El producto intermedio 61.4 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 61.5 (857,8 mg, 3,79 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 58.4. Material blanco; ES-EM: M+H = 227; HPLC: t_{Ret} = 2,34 min.

Producto intermedio 61.5



El producto intermedio 61.5 se sintetiza mediante la alquilación del metil-éster del ácido 3-metoxi-5-hidroxibenzoico (1 g, 5,48 mmol) con bromo-2-metoxi-etano (0,514 mL, 5,48 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5. Material blanco; ES-EM: M+H = 241 HPLC: t_{Ret} = 2,93 min.

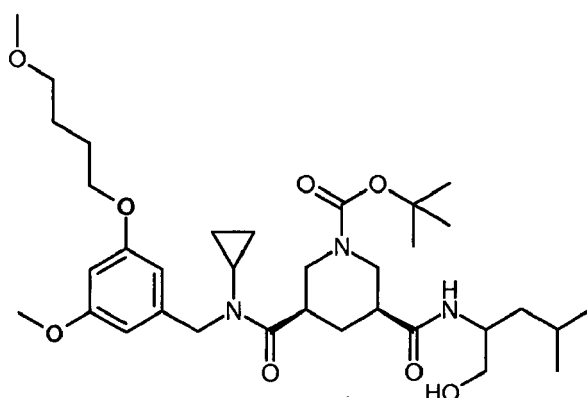
Ejemplo 62



El Ejemplo 62 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 62.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 533: c_{tRet} = 2,66, 2,82 min.

5

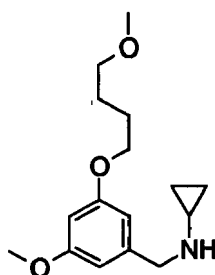
Producto intermedio 62.1



10 El producto intermedio 62.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 62.2 (109 mg, 0,269 mmol) con el producto intermedio 33.2 (100 mg, 0,269 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 606; HPLC: c_{tRet} = 3,44, 3,50 min.

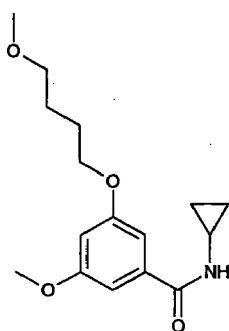
Producto intermedio 62.2

15



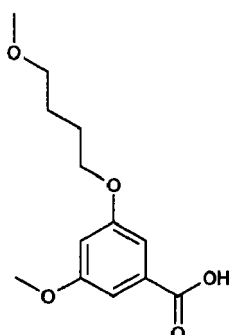
20 El producto intermedio 62.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 62.3 (825 g, 2,81 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 280; HPLC: c_{tRet} = 2,27 min.

Producto intermedio 62.3



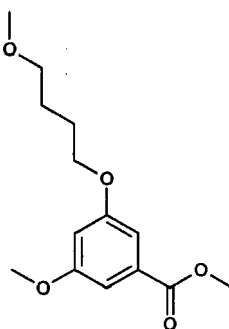
5 El producto intermedio 62.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 62.4 (965,8 mg, 3,78 mmol) con ciclopropilamina (0,26 mL, 3,78 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 294; HPLC: t_{Ret} = 2,82 min.

Producto intermedio 62.4



10 El producto intermedio 62.4 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 62.5 (1,20 g, 4,47 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 58.4. Material blanco; ES-EM: M+H = 255; HPLC: t_{Ret} = 2,84 min.

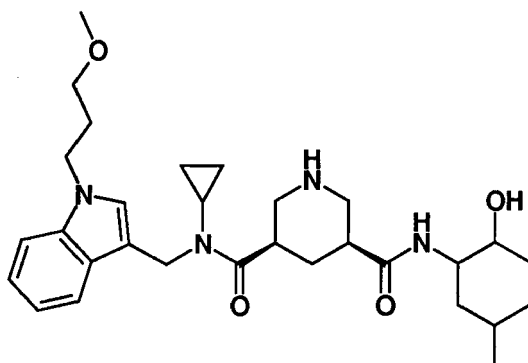
15 Producto intermedio 62.5



20 A una disolución de metil-éster del ácido 3-metoxi-5-hidroxibenzoico (1 g, 5,48 mmol) en THF (10 mL) bajo N₂ a ta se le añaden PPh₃ (1,43 g, 5,45 mmol), DEAD (2,48 mL en tolueno al 40%, 5,48 mmol), 4-metoxi-butan-1-ol (770mg, 7,39 mmol). Tras agitar a ta durante 7 horas, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se somete a cromatografía para dar el producto intermedio 62.5. Material blanco; ES-EM: M+H = 269 HPLC: t_{Ret} = 3,65 min.

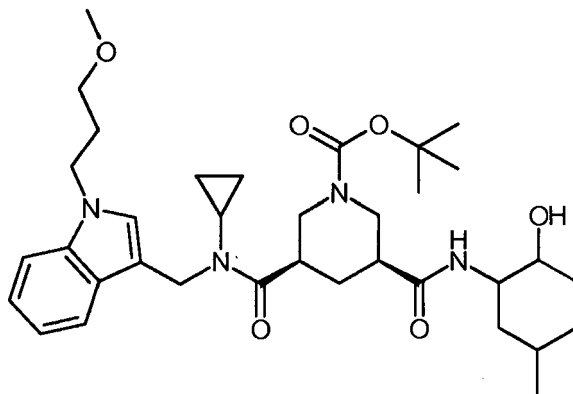
Ejemplo 63

25



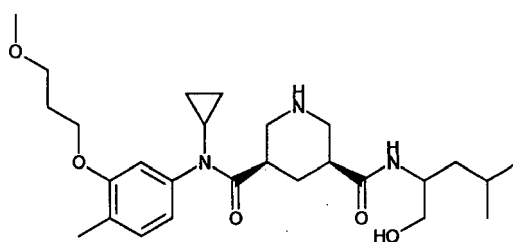
El Ejemplo 63 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 63.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 527: t_{Ret} = 2,73, 2,87 min.

Producto intermedio 63.1



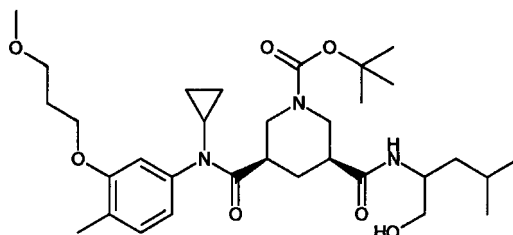
El Ejemplo 63.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 60.2 (103 mg, 0,2 mmol) con 3-amino-5-metilhexan-2-ol (Angewandte Chemie 1987, 99, 1186) (26 mg, 0,2 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1: ES-EM: M+H = 627: t_{Ret} = 3,79, 3,86 min.

Ejemplo 64



El Ejemplo 64 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 64.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 490: t_{Ret} = 2,73, 2,83 min.

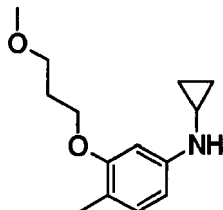
Producto intermedio 64.1



El producto intermedio 64.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (80 mg, 0,22 mmol)

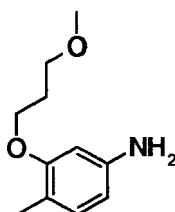
y el producto intermedio 64.2 (51 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 490: c_{tRet} = 2,66, 2,83 min.

Producto intermedio 64.2



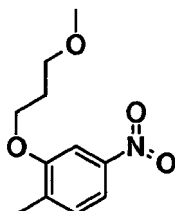
El producto intermedio 64.2 se sintetiza mediante la ciclopropanación del producto intermedio 64.3 (800 mg, 4,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.5, 19,6. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 236; HPLC: A_{tRet} = 2,98 min.

Producto intermedio 64.3



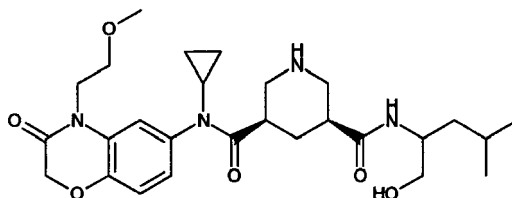
El producto intermedio 64.3 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 64.4 (266 mg, 1,00 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 87.3. Sólido marrón; ES-EM: M+H = 197; HPLC: A_{tRet} = 2,19 min.

Producto intermedio 64.4



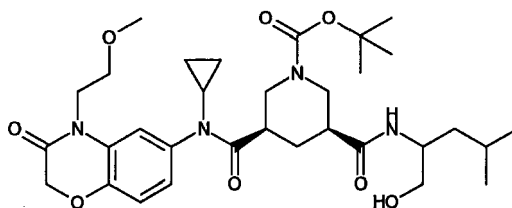
El producto intermedio 64.4 se sintetiza mediante la alquilación de 5-metil-2-nitro-fenol (5,0 g, 32,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5, sólido rojo; ES-EM: M+H = 226; HPLC: A_{tRet} = 4,06 min.

Ejemplo 65



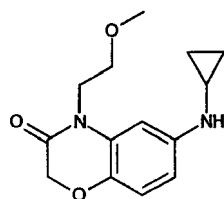
El Ejemplo 65 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 65.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 517: c_{tRet} = 2,13, 2,18 min.

Producto intermedio 65.1



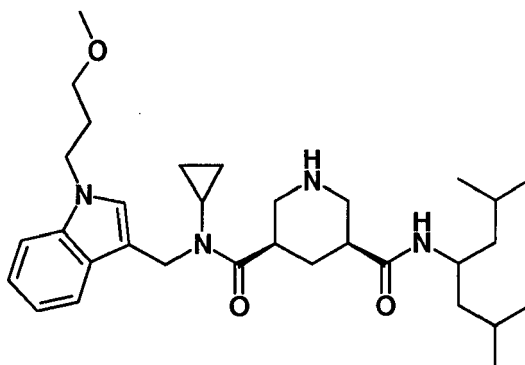
El producto intermedio 65.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (81 mg, 0,22 mmol) y el producto intermedio 65.2 (56 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 517: t_{Ret} = 2,13, 2,18 min.

Producto intermedio 65.2



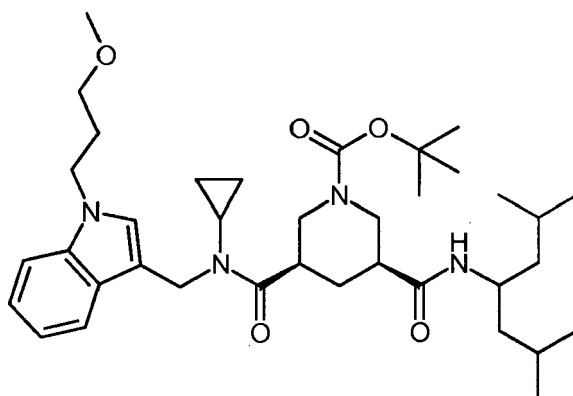
El producto intermedio 65.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 19.4 (204 mg, 1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.3. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 263; HPLC: t_{Ret} = 1,44 min.

Ejemplo 77

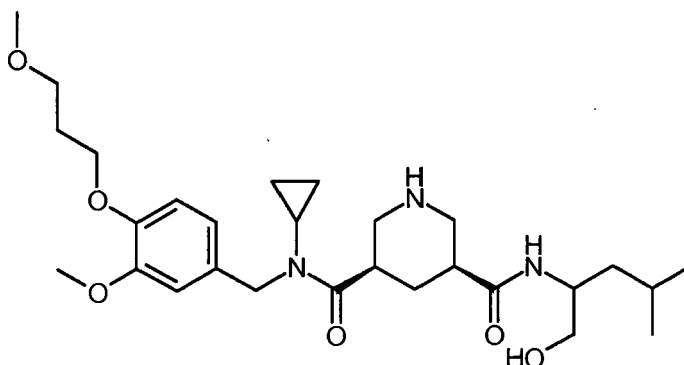


El Ejemplo 77 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 77.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 539: t_{Ret} = 3,57 min.

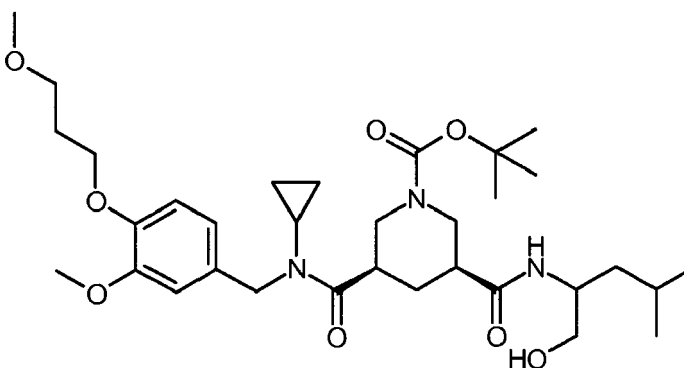
Producto intermedio 77.1



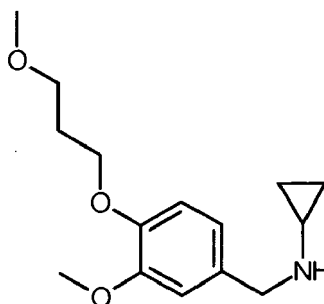
El Ejemplo 77.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 60.2 con 1-isobutil-3-metilbutilamina (J. Am. Chem. Soc. 1944, 66, 1516) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1: ES-EM: M+H = 639: t_{Ret} = 4,72 min.

Ejemplo 78

5 El Ejemplo 78 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 78.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 520$; $c_{Ret} = 2,43$ min.

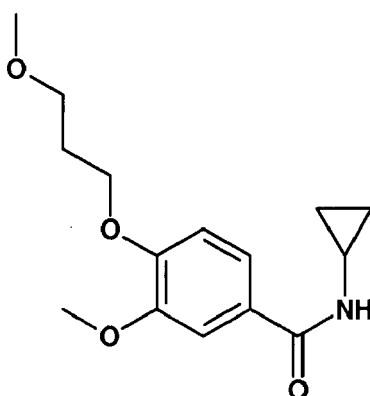
Producto intermedio 78.1

10 El producto intermedio 78.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 78.2 (46 mg, 0,172 mmol) con el producto intermedio 33.2 (54 mg, 0,145 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 620$; HPLC: $c_{Ret} = 3,48$ min.

Producto intermedio 78.2

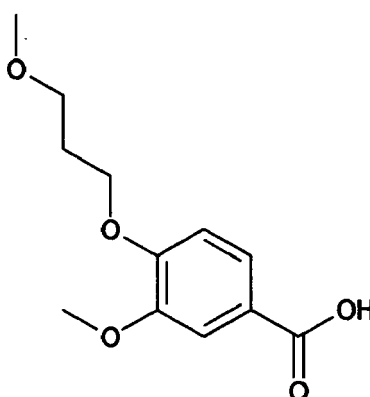
20 Una mezcla del producto intermedio 78.3 (300 mg, 1,07 mmol) y BH_3 (1 M en THF, 9 mL, 9 mmol) se agita a 50°C durante 16 h. La reacción se extingue con MeOH (2 mL) y NaOH ac. 2N, después se agita a 100°C. Tras agitar durante 15 h, la reacción se extingue con H_2O (5 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 dos veces (30 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión reducida. La purificación mediante RP-HPLC proporciona el producto intermedio 78.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 266$; HPLC: $c_{Ret} = 1,85$ min.

Producto intermedio 78.3



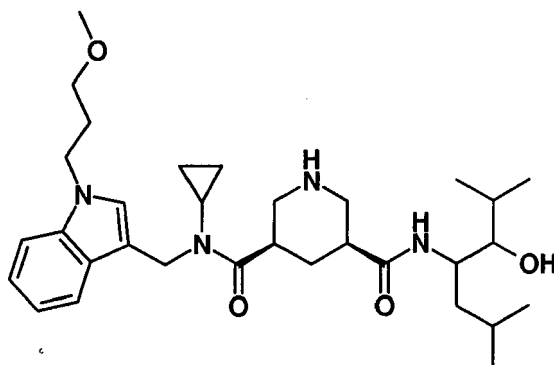
A una disolución del producto intermedio 78.4 (300 mg, 1,25 mmol) y ciclopropilamina (130 L, 1,87 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le añaden EDCI HCl (358 mg, 1,87 mmol) y HOAt (255 mg, 1,87 mmol), después la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se extingue con H₂O (5 mL) y se extrae con EtOAc (50 mL, dos veces). Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, después se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía en columna de SiO₂ proporciona el producto intermedio 78.3. Material amorfo blanco: ES-EM: [M+H]⁺ = 280; HPLC: c_{tRet} = 2,27 min.

Producto intermedio 78.4



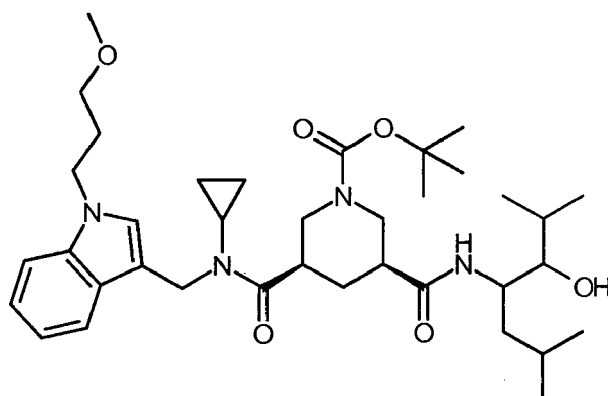
El producto intermedio 78.4 se sintetiza mediante la alquilación de ácido 4-hidroxi-3-metoxibenzoico (2 g, 11,9 mmol) con 3-metoxipropil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (4,4 g, 17,8 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.4. Material amorfo blanco; ES-EM: [M+H]⁺ = 241; HPLC: c_{tRet} = 2,27 min.

Ejemplo 79



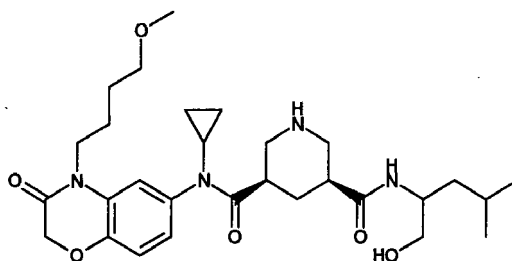
El Ejemplo 79 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 79.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 555: c_{tRet} = 3,02, 3,09, 3,16 min.

Producto intermedio 79.1



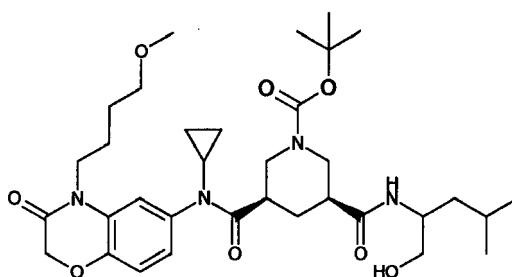
El Ejemplo 79.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 60.2 (98 mg, 0,19 mmol) con 4-amino-2,6-dimetil-heptan-3-ol (47 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1: ES-EM: M+H = 655: c_{Ret} = 4,17, 4,22 min.

Ejemplo 82



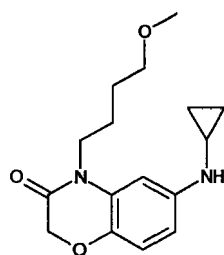
El Ejemplo 82 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 82.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 545: c_{Ret} = 2,24, 2,30 min.

Producto intermedio 82.1



El producto intermedio 82.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (81 mg, 0,22 mmol) y el producto intermedio 82.2 (62 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación de 19,1: ES-EM: M+H = 545: c_{Ret} = 2,24, 2,30 min.

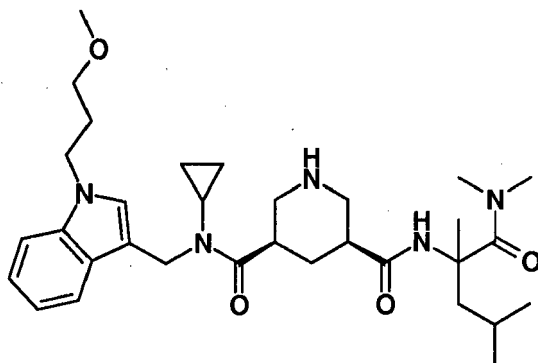
Producto intermedio 82.2



El producto intermedio 82.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 19.4 (200 mg, 1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.3. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 291; HPLC:

$b_{\text{Ret}}^t = 1,56 \text{ min.}$

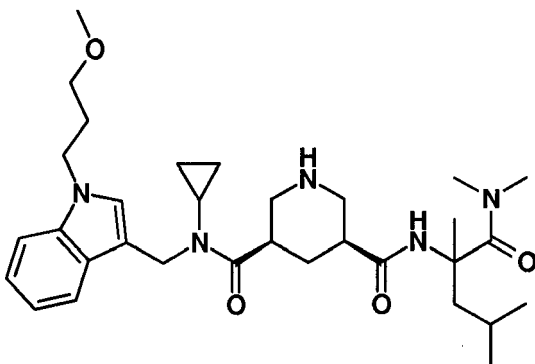
Ejemplo 83



5

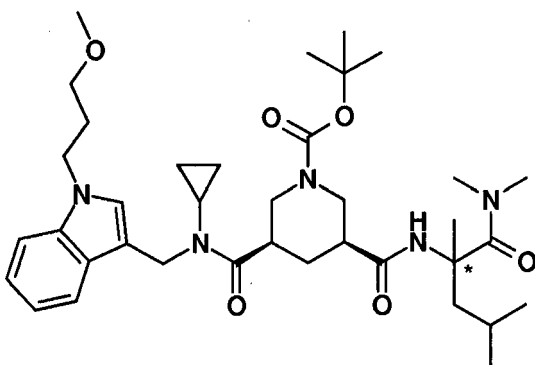
El Ejemplo 83 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 83.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 568: $a_{\text{Ret}}^t = 2,89 \text{ min.}$

10 Ejemplo 84



15 El Ejemplo 84 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 84.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 568: $a_{\text{Ret}}^t = 2,87 \text{ min.}$

Producto intermedio 83.1 y 84,1



20

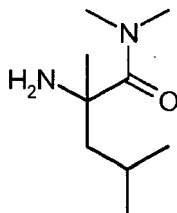
La condensación del producto intermedio 60.2 con el producto intermedio 83.2 se realiza de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1. La mezcla de diastereómeros resultante se separa mediante HPLC preparativa (Chiralpak AD-H, flujo; 10 mL/min, el 15% de iPrOH en n-hexano) para dar el producto intermedio 83.1 y 84,1 (la estereoquímica del centro cuaternario no se determina):

25

Producto intermedio 83.1: ES-EM: M+H = 668: $c_{\text{Ret}}^t = 3,89 \text{ min.}$

Producto intermedio 84.1: ES-EM: M+H = 668: $c_{\text{Ret}}^t = 3,89 \text{ min.}$

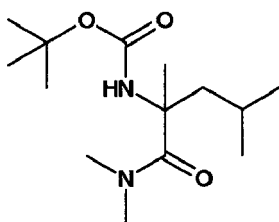
Producto intermedio 83.2



- 5 Una mezcla del producto intermedio 83.3 (420 mg, 1,54 mmol) en HCl en dioxano (4N, 5 mL) se agita a temperatura ambiente durante 2 h. La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 83.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 173$; HPLC: $c_{tRet} = 1,35$ min.

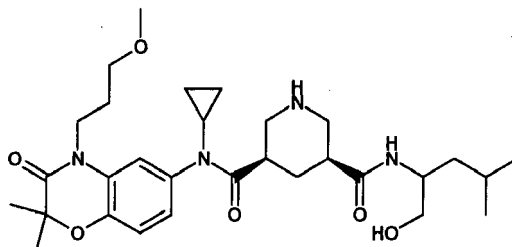
Producto intermedio 83.3

10



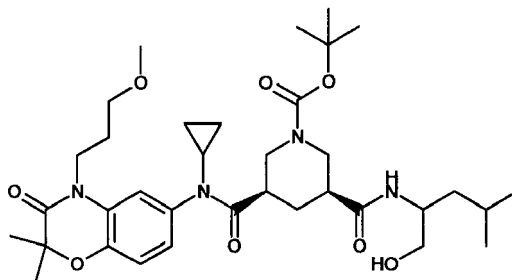
- 15 A una disolución de ácido 2-terc-butoxicarbonilamino-2,4-dimetilpentanoico (400 mg, 1,63 mmol) y clorhidrato de dimetilamina (200 mg, 2,5 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) se le añaden EDCI HCl (480 mg, 2,5 mmol), HOAt (340 mg, 2,5 mmol) y Et_3N (349 L, 2,5 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 20 h, la reacción se extingue con H_2O (20 mL) y se extrae con EtOAc (50 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con $KHSO_4$ acuoso al 5%, $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 83.3. Material amorfo blanco: ES-EM: $[M+H]^+ = 273$; HPLC: $c_{tRet} = 2,96$ min.

20 Ejemplo 87



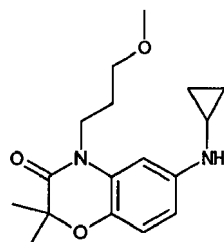
- 25 El Ejemplo 87 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 87.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 559$; $c_{tRet} = 2,57, 2,73$ minutos.

Producto intermedio 87.1



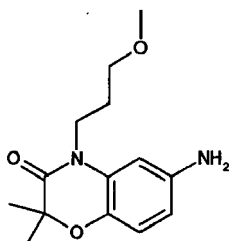
- 30 El producto intermedio 87.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (41 mg, 0,11 mmol) y el producto intermedio 87.2 (28 mg, 0,09 mmol) de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: $M+H = 559$; $c_{tRet} = 2,57, 2,73$ minutos.

35 Producto intermedio 87.2



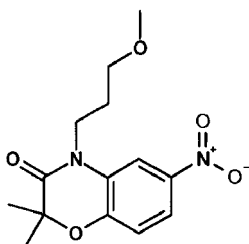
A temperatura ambiente, una disolución metanólica (3,2 mL) del producto intermedio 87.3 (400 mg, 1,5 mmol) se trata con AcOH (0,8 mL) y [(1-etoxi-ciclo-propil)-oxi]-trimetil-silano (0,58 mL, 2,66 mmol), se agita a 70°C bajo reflujo durante 1,5 h a la misma temperatura; a esta mezcla se le agrega gota a gota una disolución metanólica (3 mL) de NaBH₃CN (0,17 g, 2,7 mmol) durante 5 minutos y la mezcla resultante se agita a 70°C bajo reflujo durante 2 h y se evapora. Después de la co-evaporación con PhMe varias veces hasta que desaparece el olor del AcOH, el residuo se disuelve en EtOAc y la disolución se lava con una disolución acuosa saturada de NaHCO₃ y salmuera y se seca (MgSO₄); la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica con cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 87.2: ES-EM: M+H = 305: t_{Ret} = 1,66 minutos.

Producto intermedio 87.3



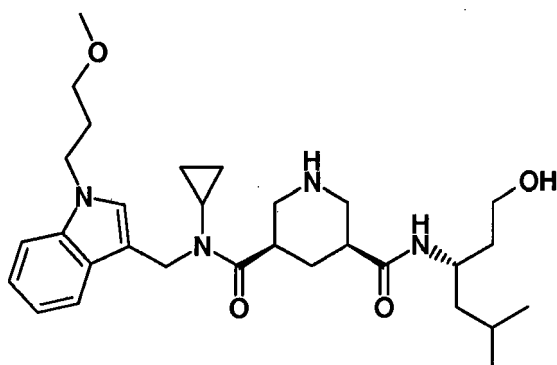
A una disolución del producto intermedio 87.4 (500 mg, 1,7 mmol) en EtOH (2 mL) se le agregan NH₄Cl (182 mg, 3,4 mmol), agua (2 mL) y Zn (555 mg, 8,5 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 1 h. Después de la filtración sobre un lecho de Celite, la disolución se diluye con EtOAc, se lava con NaHCO₃ acuoso saturado, salmuera y se seca (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 87.3: ES-EM: M+H = 265: t_{Ret} = 1,32 minutos.

Producto intermedio 87.4



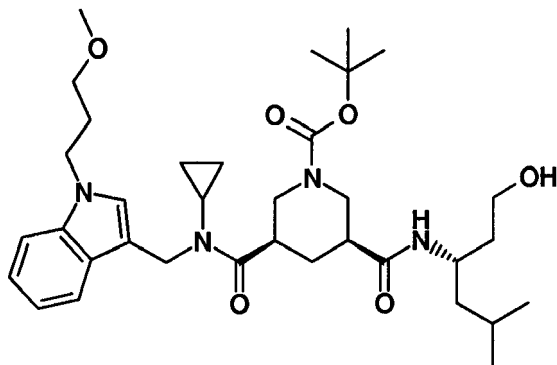
El producto intermedio 87.4 se sintetiza mediante la alquilación de la 2,2-dimetil-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (835 mg, 3,76 mmol, Bioorganic & Medicinal Chemistry 2002, 10, 2663-2669) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.3. Cristal amarillo; ES-EM: M+H = 295; HPLC: t_{Ret} = 1,89 minutos.

Ejemplo 88



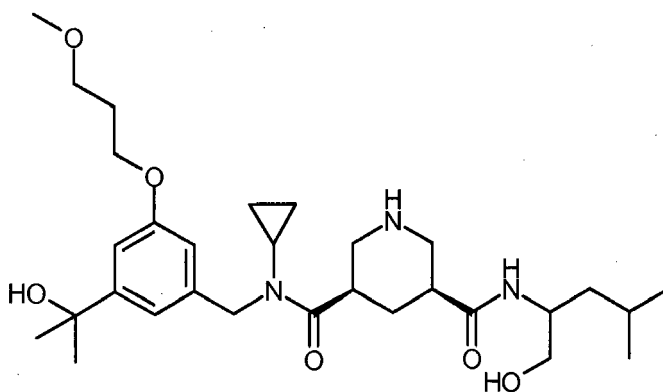
El Ejemplo 88 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 88.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 527: t_{Ret} = 2,83 min.

Producto intermedio 88.1



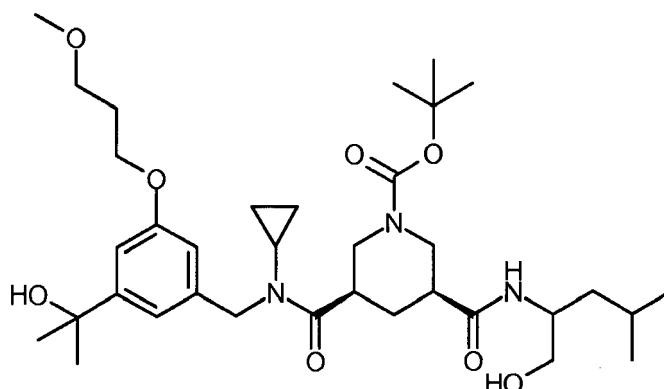
El Ejemplo 88.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 60.2 con (S)-3-amino-5-metilhexan-1-ol de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1.1: ES-EM: M+H = 627: t_{Ret} = 3,83min.

Ejemplo 89



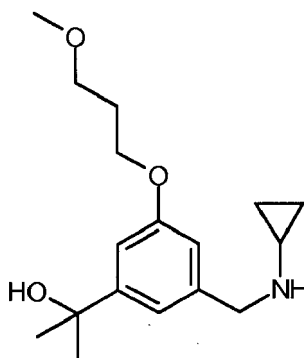
El Ejemplo 89 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 89.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 548: t_{Ret} = 2,43, 2,55 min.

Producto intermedio 89.1



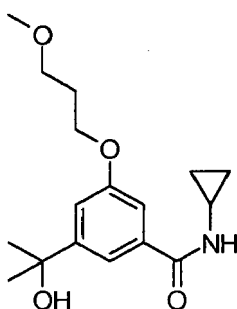
El producto intermedio 89.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 89.2 (94 mg, 0,32 mmol) con el producto intermedio 33.2 (100 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 648$; HPLC: $ct_{Ret} = 3,43$ min.

Producto intermedio 89.2



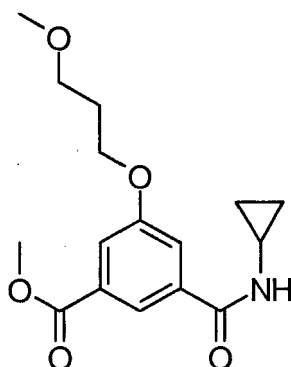
El producto intermedio 89.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 89.3 (94 mg, 0,32 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 294$; HPLC: $ct_{Ret} = 1,92$ min.

Producto intermedio 89.3



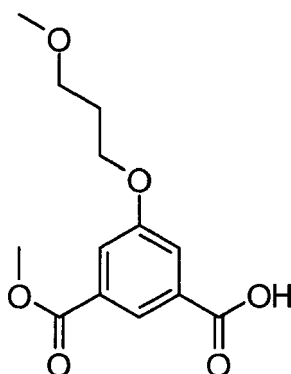
A una disolución del producto intermedio 89.4 (400 mg, 1,3 mmol) en THF (20 mL) se le añade MeMgBr en THF (3 M en THF, 1,7 mL, 5,2 mmol) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 2 h, se añade MeMgBr adicional (3 M en THF, 1,7 mL, 5,2 mmol) a la mezcla, después la mezcla se agita a 0°C durante 4 h. La reacción se extingue con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO_4 acuoso al 5%, NaHCO_3 acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 89.3. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 308$; HPLC: $ct_{Ret} = 2,36$ min.

Producto intermedio 89.4



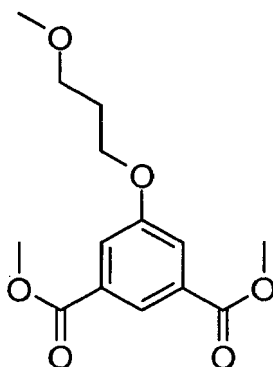
El producto intermedio 89.4 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 89.5 con ciclopropilamina de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 308$; HPLC: $t_{Ret} = 2,71$ min.

Producto intermedio 89.5



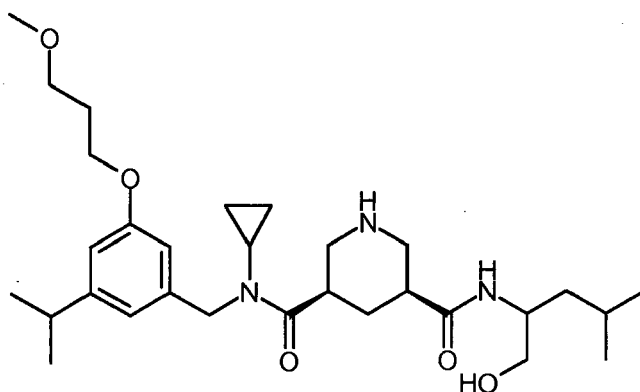
A una disolución del producto intermedio 89.6 (5 g, 18 mmol) en THF (100 mL) se le añade LiOH (957 mg, 22,8 mmol) en H₂O (50 mL) a 0°C. Tras agitar a 0°C durante 3 h, la mezcla de reacción se acidifica con KHSO₄ acuoso al 5% y se extrae con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavan sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, después se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran bajo presión reducida. La cromatografía en columna de SiO₂ proporciona el producto intermedio 89.5. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 269$; HPLC: $t_{Ret} = 2,70$ min.

Producto intermedio 89.6



El producto intermedio 89.6 se sintetiza mediante la condensación del dimetil-éster del ácido 5-hidroxi-isoftálico (4 g, 19 mmol) con 3-metoxipropil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (9,3 g, 38 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.4. Material sólido blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 283$; HPLC: $t_{Ret} = 3,35$ min.

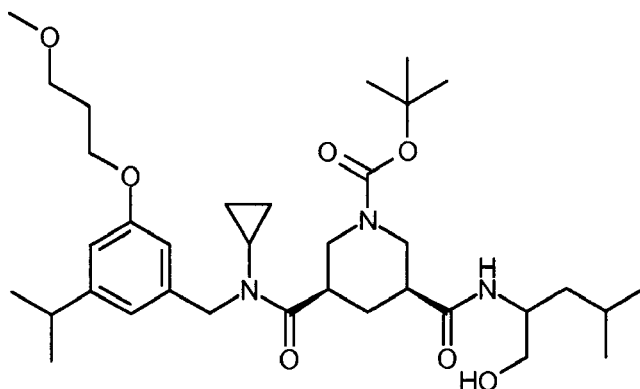
Ejemplo 90



El Ejemplo 90 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 90.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 532$; $c_{Ret} = 3,02, 3,17$ min.

5

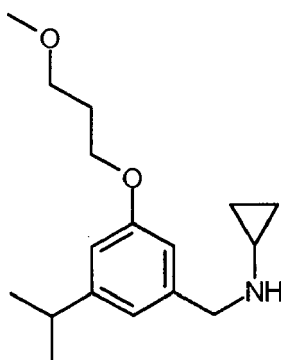
Producto intermedio 90.1



10 El producto intermedio 90.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 90.2 (50 mg, 0,322 mmol) con el producto intermedio 33.2 (100 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 632$; HPLC: $c_{Ret} = 4,14$ min.

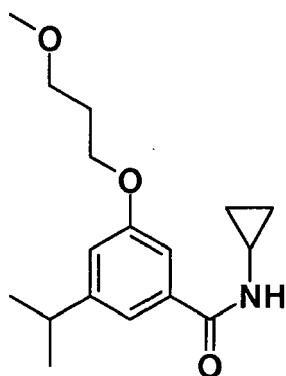
Producto intermedio 90.2

15



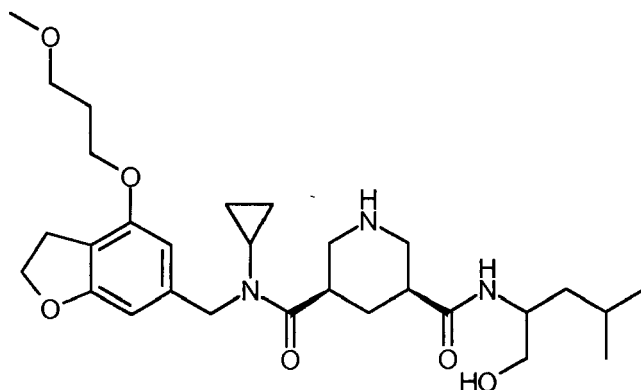
20 El producto intermedio 90.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 90.3 (360 mg, 1,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 278$; HPLC: $c_{Ret} = 2,63$ min.

Producto intermedio 90.3



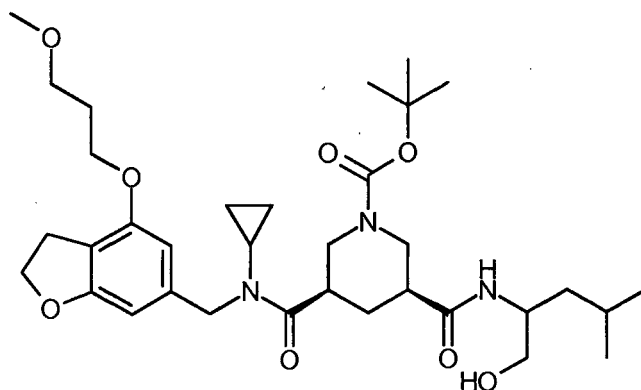
A una disolución del producto intermedio 89.4 (400 mg, 1,3 mmol) en CH_2Cl_2 (18 mL) se le añaden Et_3SiH (1,04 mL, 6,5 mmol) y TFA (2 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 25 h, la reacción se extingue con H_2O (50 mL) y se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO_4 acuoso al 5%, NaHCO_3 acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. La cromatografía en columna de SiO_2 da el producto intermedio 90.3. Aceite incoloro; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 292$; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,28$ min.

Ejemplo 92



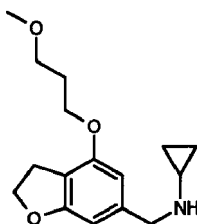
El Ejemplo 92 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 92.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 532$; $c_{\text{Ret}} = 2,65, 2,80$ min.

Producto intermedio 92.1



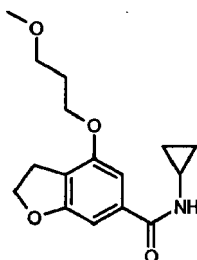
El producto intermedio 92.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 92.2 (34 mg, 0,12 mmol) con el producto intermedio 33.2 (48 mg, 0,076 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 632$; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,70$ min.

Producto intermedio 92.2



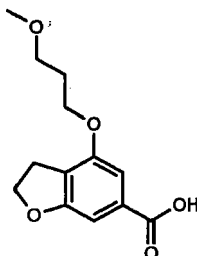
El producto intermedio 92.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 92.3 (72,9 mg, 0,25 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite amarillo; ES-EM: $[M+H]^+ = 278$; HPLC: $t_{Ret} = 2,16$ min.

Producto intermedio 92.3



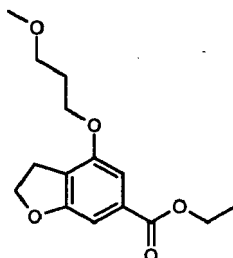
El producto intermedio 92.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 92.4 (75,6 mg, 0,3 mmol) con ciclopropilamina (0,041 mL, 0,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite amarillo; ES-EM: $M+H = 292$; HPLC: $t_{Ret} = 2,65$ min.

Producto intermedio 92.4



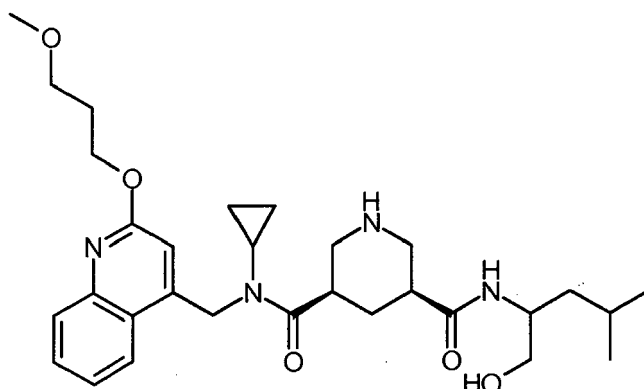
El producto intermedio 92.4 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 92.5 (84,3 mg, 0,3 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 58.4. Material blanco; ES-EM: $M+H = 253$; HPLC: $t_{Ret} = 2,66$ min.

Producto intermedio 92.5



El producto intermedio 92.5 se sintetiza mediante la alquilación de etil-éster del ácido 4-hidroxi-2,3-dihidrobenzofuran-6-carboxílico (J. Org. Chem. 1994, 59, 2043) (89,8 mg, 0,43 mmol) con 3-metoxi-propan-1-ol (0,05 mL, 0,52 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 62.5. Material blanco; ES-EM: $M+H = 281$, HPLC: $t_{Ret} = 3,60$ min.

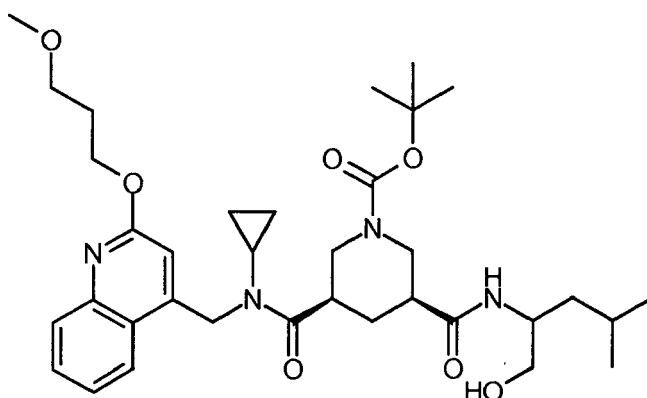
Ejemplo 93



El Ejemplo 93 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 93.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 541$; $t_{Ret} = 2,35, 2,54$ min.

5

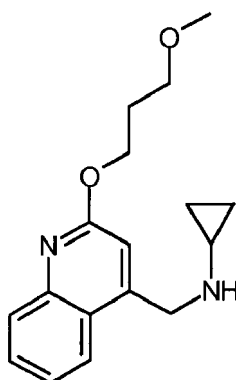
Producto intermedio 93.1



10 El producto intermedio 93.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (33 mg, 0,115 mmol) con el producto intermedio 93.2 (68 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 641$; HPLC: $t_{Ret} = 1,83, 1,88$ min.

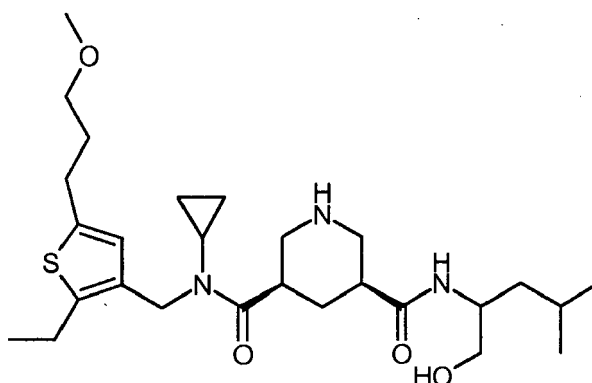
Producto intermedio 93.2

15



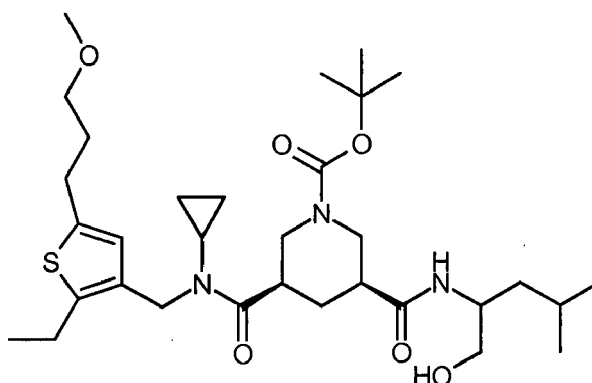
20 El producto intermedio 93.2 se sintetiza mediante la eterificación seguida por la reducción del producto intermedio 26.3 (119 mg, 0,48 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 27.2. Aceite incoloro blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 287$; HPLC: $t_{Ret} = 1,43$ min.

Ejemplo 94



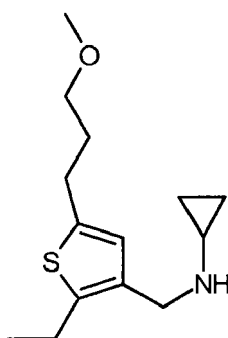
El Ejemplo 94 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 94.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 507$; $c_{tRet} = 2,99, 3,15$ min.

Producto intermedio 94.1



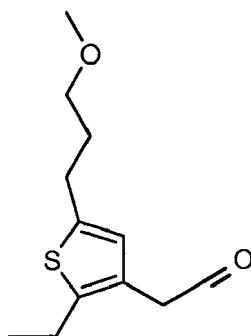
El producto intermedio 94.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (79 mg, 0,21 mmol) con el producto intermedio 94.2 (60 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $M+H = 607$; HPLC: $c_{tRet} = 4,12$ min.

Producto intermedio 94.2



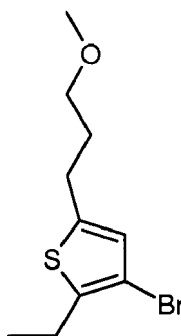
El producto intermedio 94.2 se sintetiza mediante la alquilación reductora del producto intermedio 94.3 (289 mg, 1,36 mmol) con ciclopropilamina (0,14 mL, 2,02 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.3. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 253$; HPLC: $b_{tRet} = 1,52$ min.

Producto intermedio 94.3



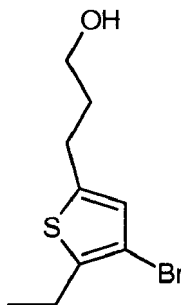
A una disolución de producto intermedio 94.4 (405 mg, 1,54 mmol) en Et₂O (4 mL) enfriada hasta -78°C se le añade terc-BuLi (1,47 M, 2,3 mL, 3,38 mmol) gota a gota. Tras completarse la adición, la reacción se agita a -78°C durante 10 min adicionales. Se añade una disolución de DMF (0,24 mL, 3,12 mmol) en Et₂O (2 mL) mediante jeringa a la mezcla de reacción. Se deja calentar la reacción lentamente hasta temperatura ambiente y después se extingue con agua. La mezcla se transfiere a un embudo de decantación y la fase acuosa se extrae con EtOAc/n-hexano (1:1). Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y después se secan sobre Na₂SO₄. La disolución se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 94.3. Aceite incoloro; ES-EM: [M+H]⁺ = 212; HPLC: t_{Ret} = 1,90 min.

Producto intermedio 94.4



A una disolución de producto intermedio 94.5 (1,88 g, 6,52 mmol) en THF (20 mL) enfriada hasta 0°C se le añade NaH (al 60%, 392 mg, 9,8 mmol). Tras 10 min, se añade Mel (0,61 mL, 9,8 mmol) a la mezcla de reacción. Se deja calentar la reacción hasta temperatura ambiente durante 1 h. Se añaden NaH (al 60%, 100 mg, 2,5 mmol) y Mel (0,2 mL, 3,2 mmol) y la mezcla se agita durante 40 min. La reacción se extingue con KHSO₄ ac. y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera y después se secan sobre Na₂SO₄. La disolución se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 94.4. Aceite incoloro; ES-EM: [M+H]⁺ = 262; HPLC: t_{Ret} = 2,30 min.

Producto intermedio 94.5

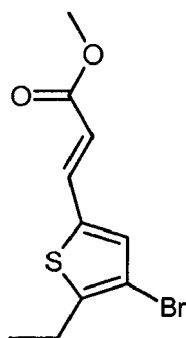


A una disolución de producto intermedio 94.6 (1,88 g, 6,85 mmol) en THF-MeOH (8-20 mL) a 0°C se le añade NiCl₂ (90 mg, 0,69 mmol). A esta suspensión se le añade NaBH₄ (280 mg, 7,4 mmol) en porciones. Tras completarse la adición, la mezcla se agita a 0°C durante 30 min. La reacción se extingue con KHSO₄ ac. y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera y después se secan sobre Na₂SO₄. La disolución se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se usa directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

A una disolución del residuo en CH_2Cl_2 se le añade DIBAL (1,0 M, 14,3 mL, 14,3 mmol) a -78°C . Tras agitar a -78°C durante 30 min, la reacción se extingue con KHSO_4 ac. y la mezcla resultante se extrae con CH_2Cl_2 . Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua, NaHCO_3 ac. sat., agua y salmuera y después se secan sobre Na_2SO_4 . La disolución se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se usa directamente para la siguiente reacción sin purificación adicional.

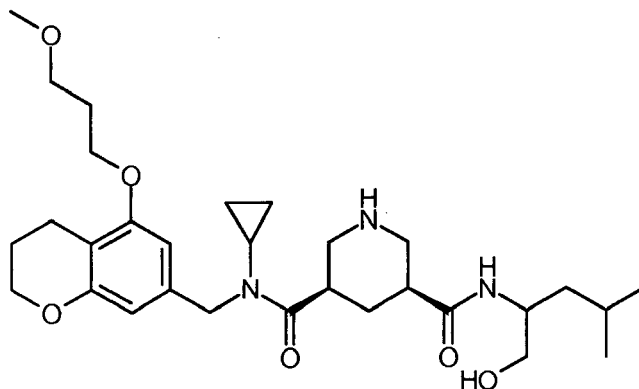
A una disolución del residuo en MeOH (20 mL) se le añade NaBH_4 (240 mg, 6,34 mmol) a 0°C . Tras agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la reacción se extingue con KHSO_4 ac. y la mezcla resultante se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera y después se secan sobre Na_2SO_4 . La disolución se filtra y el disolvente se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 94.5. Aceite incoloro; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 248$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,94$ min.

Producto intermedio 94.6



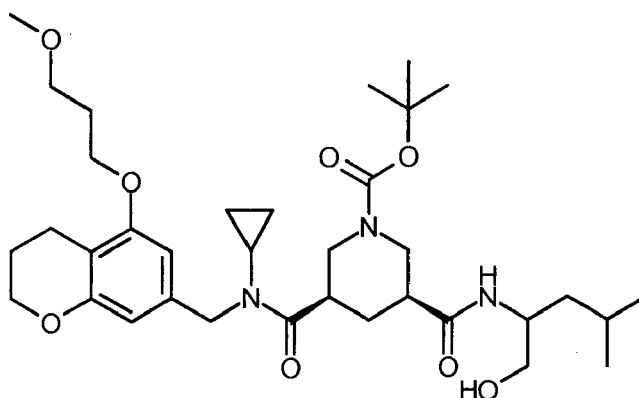
A una disolución de 4-bromo-5-etiltiofeno-2-carbaldehído (4,13 g, 18,8 mmol) en tolueno (30 mL) se le añade $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ (9,4 g, 28,1 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 40 min, después se diluye con n-hexano/ Et_2O . El precipitado resultante se filtra a través de un lecho de sílice, y el filtrado se evapora a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 94.6. Aceite incoloro; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 274$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,21$ min.

Ejemplo 95



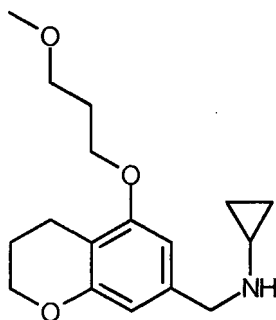
El Ejemplo 95 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 95.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 546$; $t_{\text{Ret}} = 3,00, 3,14$ min.

Producto intermedio 95.1



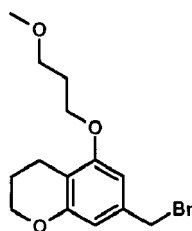
El producto intermedio 95.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 95.2 (115 mg, 0,31 mmol) con el producto intermedio 33.2 (114 mg, 0,31 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 646$; HPLC: $t_{Ret} = 4,02$ min.

Producto intermedio 95.2



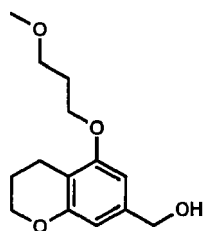
El producto intermedio 95.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 95.3 (468,4 mg, 1,486 mmol) con ciclopropilamina (0,12 mL, 1,78 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 98.2. Material blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 292$; HPLC: $t_{Ret} = 1,55$ min.

Producto intermedio 95.3



El producto intermedio 95.3 se sintetiza mediante la bromación del producto intermedio 95.4 (465,5 mg, 1,84 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 98.3. Material blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 316$; HPLC: $t_{Ret} = 2,12$ min.

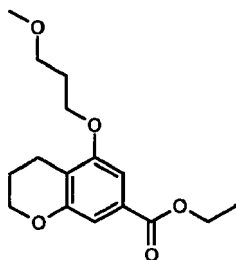
Producto intermedio 95.4



El producto intermedio 95.4 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 95.5 (440,8 mg, 1,50 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.4. Material blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 253$; HPLC:

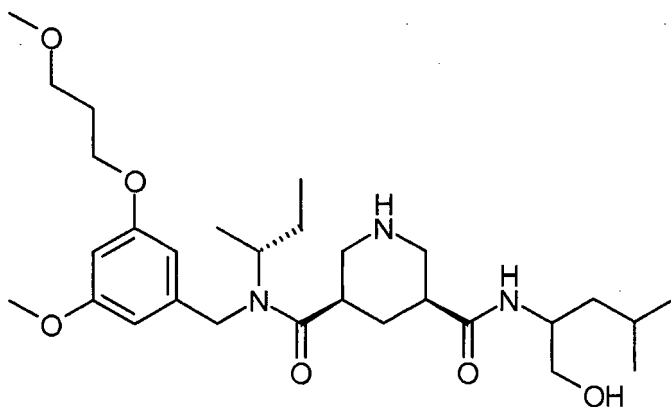
$t_{\text{Ret}} = 1,67 \text{ min.}$

Producto intermedio 95.5



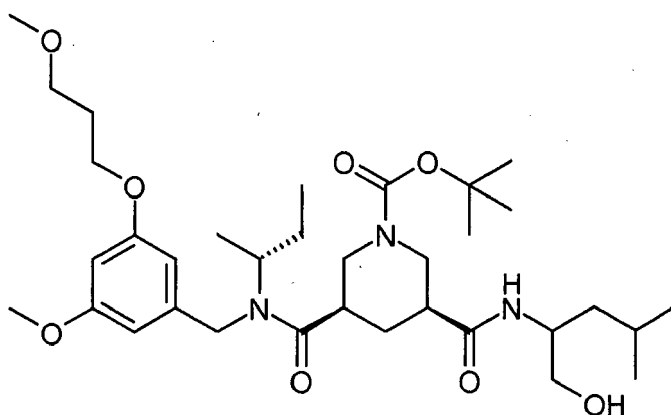
El producto intermedio 95.5 se sintetiza mediante la alquilación de etil-éster del ácido 5-hidroxi-croman-7-carboxílico (J. Org. Chem. 1994, 59, 2043) (1,4 g, 6,3 mmol) con 3-metoxi-propan-1-ol (0,91 mL, 9,5 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 62.5. Material blanco; ES-EM: $M+H = 295$, HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,96 \text{ min.}$

Ejemplo 98



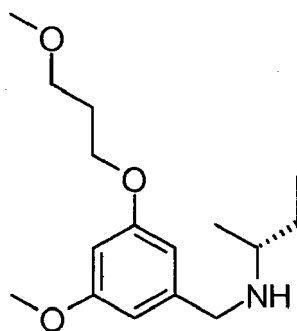
El Ejemplo 98 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 98.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 536$; $t_{\text{Ret}} = 2,79, 2,94 \text{ min.}$

Producto intermedio 98.1



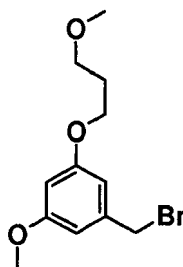
El producto intermedio 98.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 98.2 (126 mg, 0,449 mmol) con el producto intermedio 33.2 (110 mg, 0,299 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 636$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 3,85 \text{ min.}$

Producto intermedio 98.2



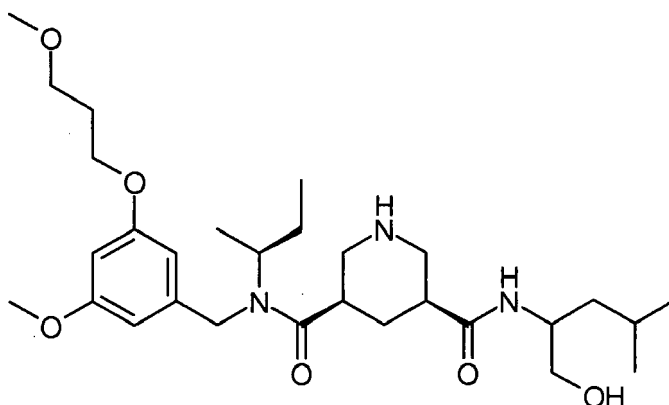
A una disolución de producto intermedio 98.3 (150 mg, 0,52 mmol) en DMF (1 mL) se le añaden K_2CO_3 (350 mg, 2,6 mmol) y (R)-isobutilamina (190 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente, después la mezcla se agita a 80°C. Tras agitar a 80°C durante 2 h, la reacción se extingue con H_2O (50 mL) y se extrae con EtOAc/Et₂O (aproximadamente 1/1, 50 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 98.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 282$; HPLC: $c_{Ret} = 2,32$ min.

Producto intermedio 98.3



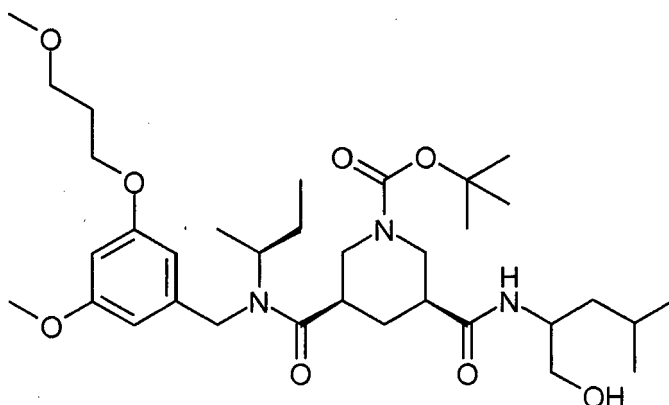
Una mezcla del producto intermedio 37.4 (11,1 g, 49,0 mmol), PPh_3 (21,9 g, 83,5 mmol) y NBS (13,2 g, 74,2 mmol) en DCM (170 mL) se agita bajo N_2 a ta. Tras agitar durante 14 h, la mezcla de reacción se concentra bajo presión reducida y se purifica mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice para dar el producto intermedio 98.3 como un aceite incoloro; ES-EM: $M^+ = 291$; HPLC: $A_{Ret} = 4,09$ min.

Ejemplo 99



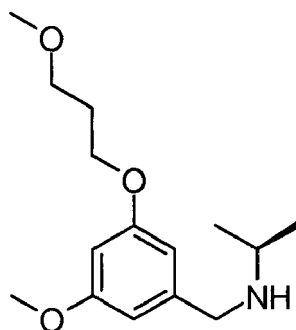
El Ejemplo 99 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 99.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 536$; $c_{Ret} = 2,79, 2,94$ min.

Producto intermedio 99.1



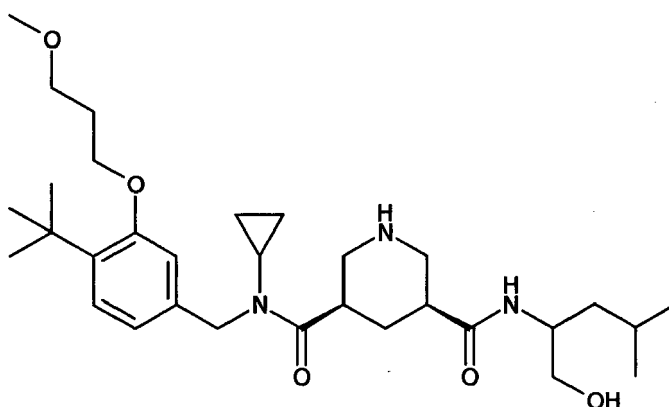
5 El producto intermedio 99.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 99.2 (126 mg, 0,449 mmol) con el producto intermedio 33.2 (110 mg, 0,299 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 636$; HPLC: $c_{Ret} = 3,85$ min.

Producto intermedio 99.2



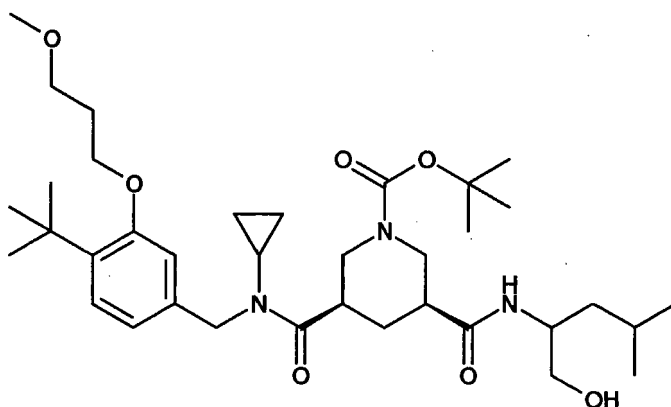
10 El producto intermedio 99.2 se sintetiza mediante la alquilación de (S)-isobutilamina (190 mg, 2,6 mmol) con el producto intermedio 98.3 (150 mg, 0,52 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 98.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 282$; HPLC: $c_{Ret} = 2,31$ min.

15 Ejemplo 100



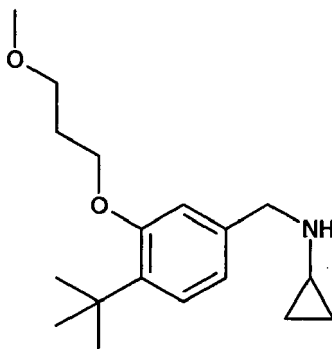
20 El Ejemplo 100 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 100.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 546$; $c_{Ret} = 3,12, 3,22$ min.

Producto intermedio 100.1



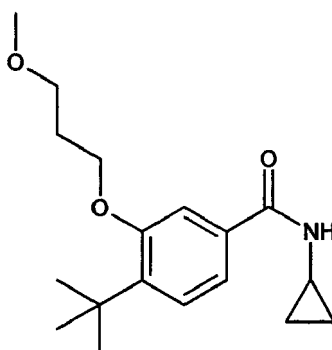
5 El producto intermedio 100.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 100.2 (50 mg, 0,172 mmol) con el producto intermedio 33.2 (54 mg, 0,145 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 646$; HPLC: $c_{Ret} = 4,52$ min.

Producto intermedio 100.2



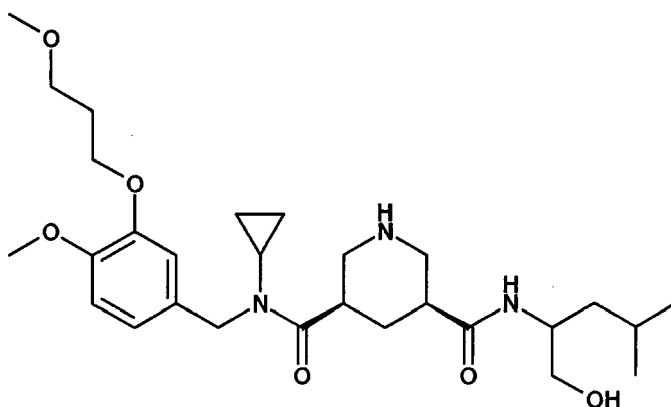
10 El producto intermedio 100.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 100.3 (125 mg, 0,41 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 292$; HPLC: $c_{Ret} = 2,92$ min.

15 Producto intermedio 100.3



20 El producto intermedio 100.3 se sintetiza mediante la condensación del ácido 4-terc-butil-3-(3-metoxi-propoxi)-benzoico (112 mg, 0,42 mmol) con ciclopropilamina (44 L, 0,63 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 306$; HPLC: $c_{Ret} = 3,88$ min.

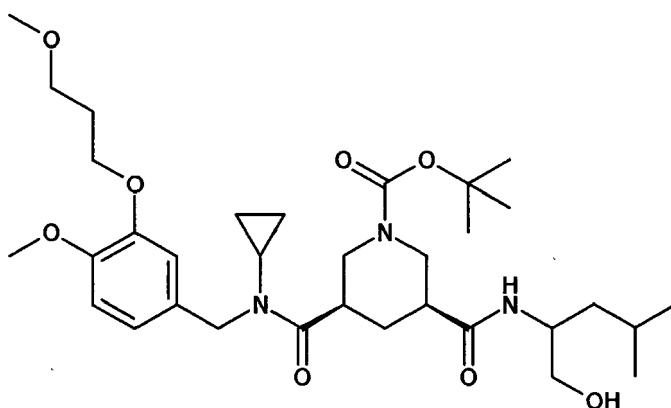
Ejemplo 101



El Ejemplo 101 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 101.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: $M+H = 520$; $c_{Ret} = 2,32, 2,43$ min.

5

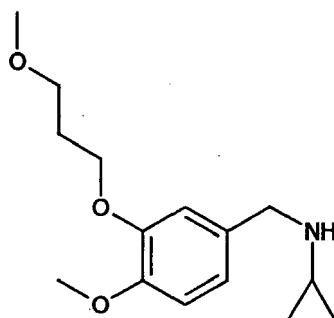
Producto intermedio 101.1



10 El producto intermedio 101.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 101.2 (46 mg, 0,172 mmol) con el producto intermedio 33.2 (54 mg, 0,145 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 620$; HPLC: $c_{Ret} = 3,43$ min.

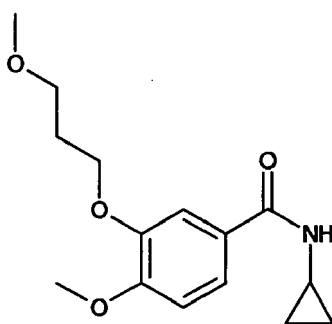
Producto intermedio 101.2

15



20 El producto intermedio 101.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 101.3 (115 mg, 0,42 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 78.2. Aceite incoloro; ES-EM: $[M+H]^+ = 266$; HPLC: $c_{Ret} = 1,87$ min.

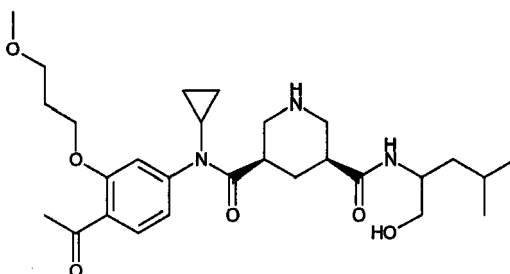
Producto intermedio 101.3



El producto intermedio 101.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 78.4 (100 mg, 0,42 mmol) con ciclopropilamina (44 L, 0,63 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1.

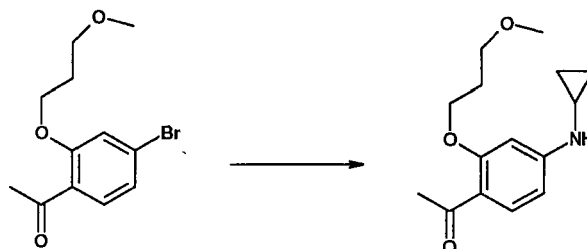
Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 280$; HPLC: $c_{tRet} = 2,82$ min.

Ejemplo 102



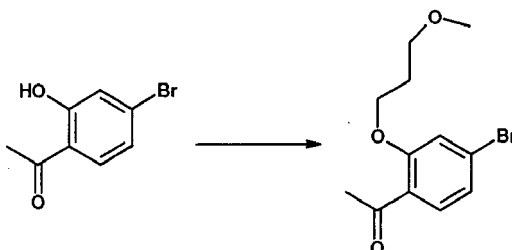
El Ejemplo 102 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (112 mg, 0,3 mmol) y el producto intermedio 102.1 (79 mg, 0,3 mmol) seguido por la desprotección de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: $M+H = 517$; $c_{tRet} = 2,49, 2,66$ min.

Producto intermedio 102.1



Producto intermedio 102.2 (540 mg, 1,88 mmol), ciclopropilamina (322 mg, 5,64 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (191 mg, 0,2 mmol), rac-BINAP (392 mg, 0,62 mmol) y terc-butoxido de sodio (303 mg, 3,2 mmol) en tolueno (10 mL) se agitan a $80^\circ C$ durante 1,5 h. Tras añadir agua, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas se lavan con $NaHCO_3$ ac. sat., salmuera y se secan ($MgSO_4$). La concentración bajo presión reducida y la purificación con cromatografía en columna de gel de sílice dan el producto intermedio 102.1: aceite incoloro, ES-EM: $M+H = 397$; $b_{tRet} = 1,97$ min.

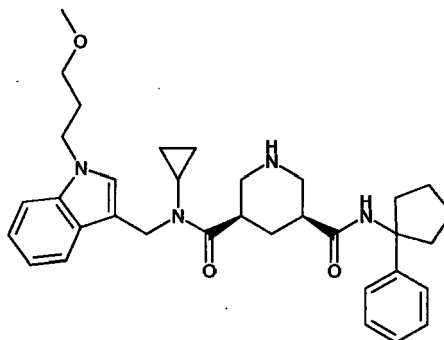
Producto intermedio 102.2



A una disolución de 4-bromo-2-hidroxiacetofenona (2,3 g, 10,7 mmol) en DMF se le añaden K_2CO_3 (4,4 g, 32 mmol),

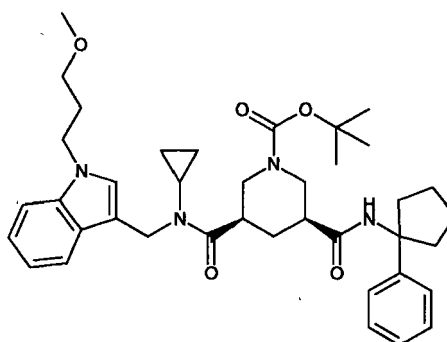
3-metoxi-propil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (3,1 g, 12,84 mmol) y KI (355 mg, 2,14 mmol). La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 5 h. Tras añadir agua, la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida y la purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice dan el producto intermedio 102.2: cristal amarillo pálido, ES-EM: $M+H = 288$: $t_{\text{Ret}} = 3,65\text{min}$.

Ejemplo 103



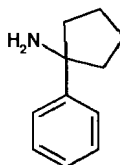
El Ejemplo 103 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 103.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $M+H = 557$: $t_{\text{Ret}} = 3,35\text{ min}$.

Producto intermedio 103.1



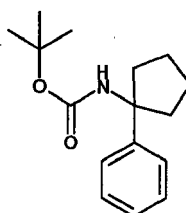
El producto intermedio 103.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 55.2 (100 mg, 0,195 mmol) y el producto intermedio 103.2 (58 mg, 0,293 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1. ES-EM: $M+H = 657$: $t_{\text{Ret}} = 4,45\text{ min}$.

Producto intermedio 103.2



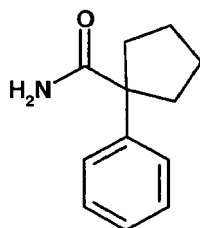
El producto intermedio 103.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 103.3 (490 mg, 1,9 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM = 167: $t_{\text{Ret}} = 1,86\text{ min}$.

Producto intermedio 103.3



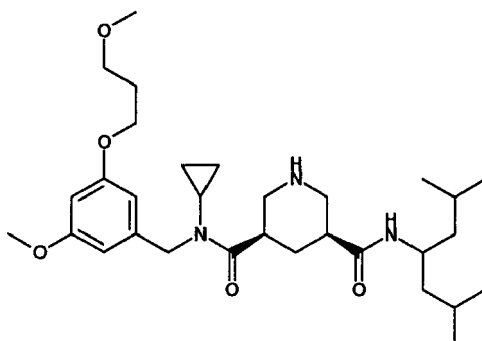
Una mezcla del producto intermedio 103.4 (1 g, 5,3 mmol) y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (3,4 g, 8 mmol) en tBuOH (12 mL) se agita a 90°C. Tras 2 h, se añade piridina a la mezcla y la mezcla se agita a la misma temperatura. Tras 6 h adicionales, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con H₂O (50 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO₂ da el producto intermedio 103.3: Material sólido blanco: ES-EM = 262: c_{tRet} = 4,10 min.

Producto intermedio 103.4



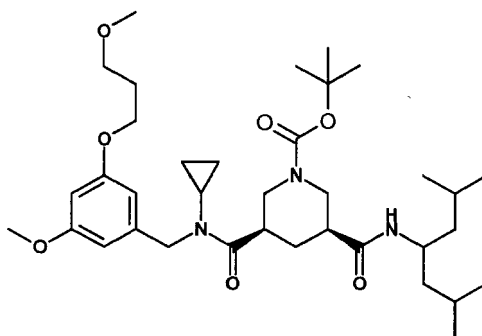
Una mezcla de 1-fenilciclopentanocarbonitrilo (CAS 77-57-6, 3 g, 18 mmol) y KOH acuoso (8M en H₂O, 20 mL) en EtOH (20 mL) se agita bajo reflujo. Tras 8 h, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en hielo / KHSO₄ acuoso al 5% (aproximadamente 1:1 v/v) y se extrae con Et₂O (200 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El residuo se suspende en hexano/Et₂O, y el material sólido resultante se recoge mediante filtración para dar el producto intermedio 103.4: Material sólido blanco: ES-EM = 262: c_{tRet} = 190 min.

Ejemplo 104



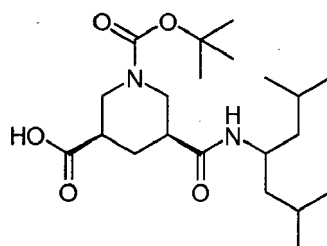
El Ejemplo 104 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 104.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 546: c_{tRet} = 3,53 min.

Producto intermedio 104.1



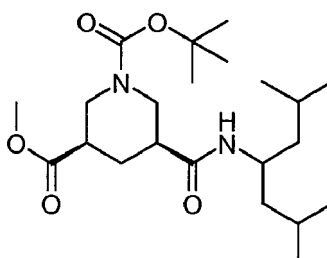
El producto intermedio 104.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (80 mg, 20 mmol) y el producto intermedio 62.2 (80 mg, 30 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 646: c_{tRet} = 4,67 min.

Producto intermedio 104.2



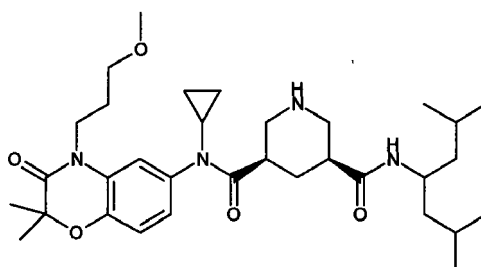
A una disolución de LiOH.H₂O (101 mg, 2,4 mmol) en H₂O (5 mL) se le añade una disolución del producto intermedio 104.3 (470 mg, 1,14 mmol) en THF (5 mL) a 0°C, después la mezcla se agita a 0°C. Tras 1,5 h, la mezcla de reacción se extingue con KHSO₄ acuoso al 5% (30 mL), y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se lava con KHSO₄ ac. al 5%, H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄. La disolución se filtra y el filtrado se evapora a vacío para dar el producto intermedio 104.2. Material amorfo blanco; ES-EM: [M+H]⁺ = 3,86; HPLC: c_{tRet} = 399 min.

Producto intermedio 104.3



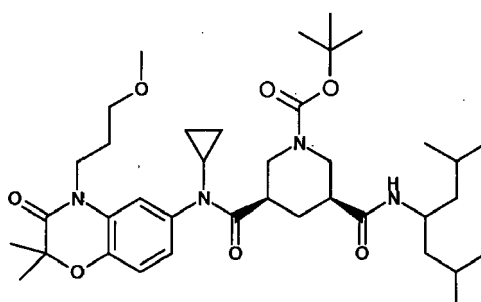
A una disolución de (3S, 5R)-material de partida-F (400 mg, 1,4 mmol) y clorhidrato de 1-isobutil-3-metilbutilamina (n.º CAS 65530-92-9, JACS 1944, 66, 1516-1520) en CH₂Cl₂ (5 mL) se le añaden EDCI.HCl (400 mg, 2,1 mmol), HOAt (286 mg, 2,1 mmol) y Et₃N (253 uL, 1,8 mmol), después la mezcla se agita a temperatura ambiente. Tras 1 h, la mezcla de reacción se extingue con H₂O (50 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL). La fase orgánica combinada se lava sucesivamente con KHSO₄ acuoso al 5%, NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 104.3. Material amorfo blanco; ES-EM: [M+H]⁺ = 413; HPLC: c_{tRet} = 4,29 min.

Ejemplo 105



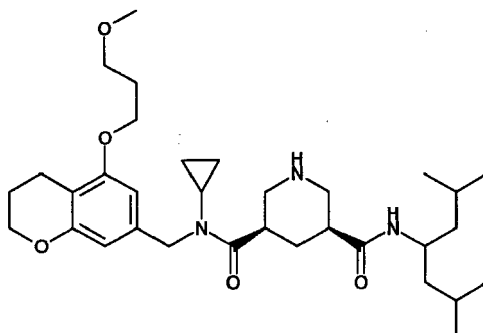
El Ejemplo 105 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 105.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 585: c_{tRet} = 3,46 min.

Producto intermedio 105.1



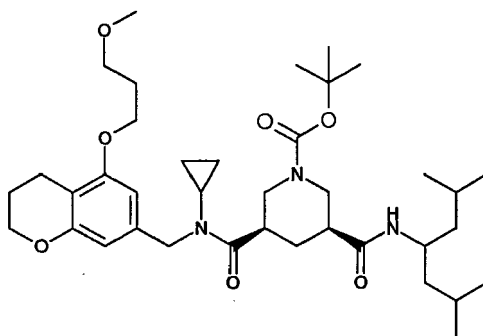
El producto intermedio 105.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 105.2 (80 mg, 0,2 mmol) y el producto intermedio 87.2 (61 mg, 0,2 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 685: c_{tRet} = 2,28 min.

5 Ejemplo 106



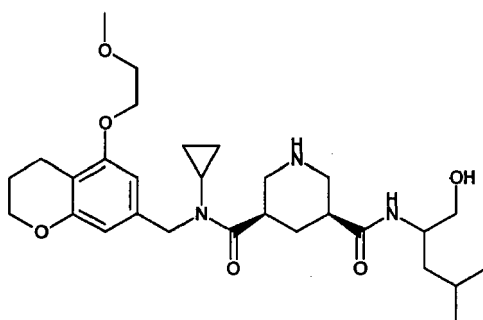
El Ejemplo 106 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 106.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 572: c_{tRet} = 3,60 min.

Producto intermedio 106.1



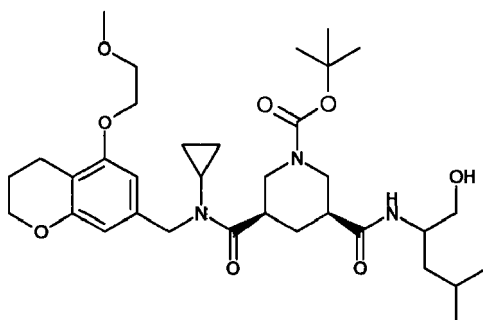
El producto intermedio 106.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 106.2 (103,0 mg, 0,26 mmol) y el producto intermedio 95.2 (97,6 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 672: c_{tRet} = 2,36 min.

20 Ejemplo 107



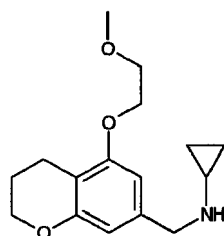
El Ejemplo 107 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 107.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 532: c_{tRef} = 2,65, 2,80 min.

Producto intermedio 107.1



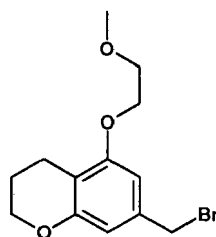
5 El producto intermedio 107.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (145,4 mg, 0,39 mmol) y el producto intermedio 107.2 (42,2 mg, 0,39 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 632; t_{Ret} = 1,94 min.

Producto intermedio 107.2



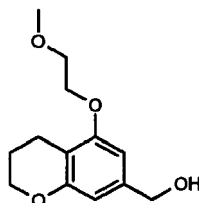
10 El producto intermedio 107.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 107.3 (117,8 mg, 0,39 mmol) con ciclopropilamina (0,05 mL, 0,72 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.2: material blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 278; HPLC: t_{Ret} = 1,43 min.

15 Producto intermedio 107.3



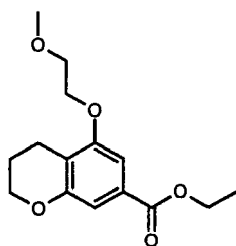
20 El producto intermedio 107.3 se sintetiza mediante la bromación del producto intermedio 107.4 (128,6 mg, 0,54 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.3: material blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 301; HPLC: t_{Ret} = 1,98 min.

Producto intermedio 107.4



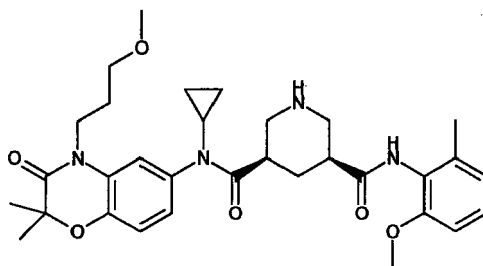
25 El producto intermedio 107.4 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 107.5 (473,3 mg, 1,68 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.5: material blanco; ES-EM: $[M+H-H_2O]^+$ = 221; HPLC: t_{Ret} = 1,47 min.

30 Producto intermedio 107.5



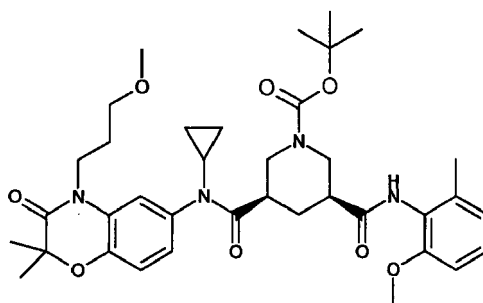
El producto intermedio 107.5 se sintetiza mediante la alquilación de etil-éster del ácido 5-hidroxi-croman-7-carboxílico (612,1 mg, 2,75 mmol) con 2-metoxi-etanol (0,26 mL, 3,3 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 62.5: material blanco; ES-EM: M+H = 281, HPLC: t_{Ret} = 1,97 min.

Ejemplo 108



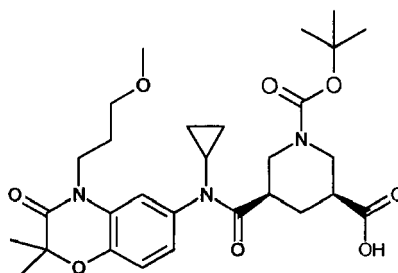
El Ejemplo 108 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 108.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 579: t_{Ret} = 2,85 min.

Producto intermedio 108.1



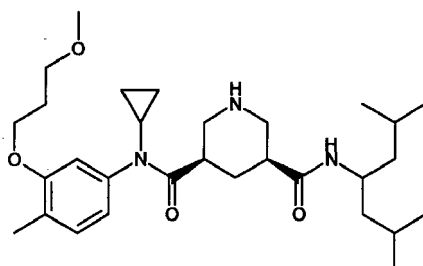
El producto intermedio 108.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,179 mmol) y 2- metoxi-5-metilanilina (24,5 mg, 0,179 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 679: t_{Ret} = 2,01 min.

Producto intermedio 108.2



El producto intermedio 108.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 87.2 (609 mg, 2 mmol) y (3R, 5S)-material de partida-F (24,5 mg, 0,179 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1, seguido por hidrólisis con NaOH ac. 1 N. ES-EM: M+H = 560: t_{Ret} = 1,87 min.

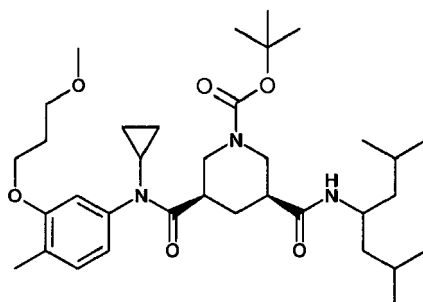
Ejemplo 109



El Ejemplo 109 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 109.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 516: c_{Ret} = 3,70 min.

5

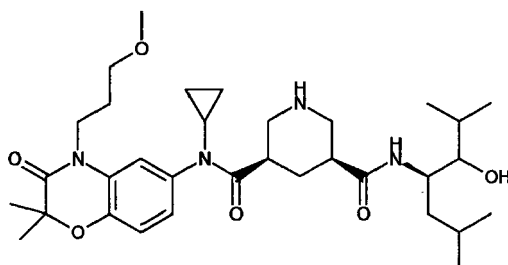
Producto intermedio 109.1



10 El producto intermedio 109.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (72 mg, 0,181 mmol) y el producto intermedio 64.2 (72 mg, 0,3 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 616: c_{Ret} = 2,36 min.

Ejemplo 110

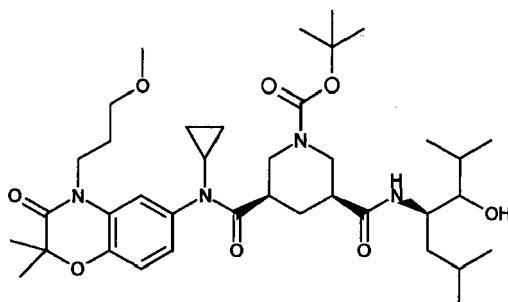
15



El Ejemplo 110 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 110.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 601: c_{Ret} = 2,96, 3,06 min.

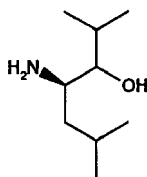
20

Producto intermedio 110.1



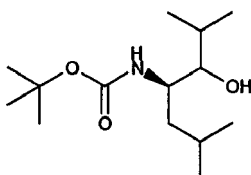
25 El producto intermedio 110.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (156,6 mg, 0,28 mmol) y el producto intermedio 110.2 (56,4 mg, 0,288 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.1: ES-EM: M+H = 701: c_{Ret} = 4,01, 4,06 min.

Producto intermedio 110.2



- 5 El producto intermedio 110.2 se sintetiza mediante la desprotección de producto intermedio 110.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: isómero mayor ES-EM: M+H = 160: c_{tRet} = 1,81 min. isómero menor ES-EM: M+H = 160: c_{tRet} = 1,87 min.

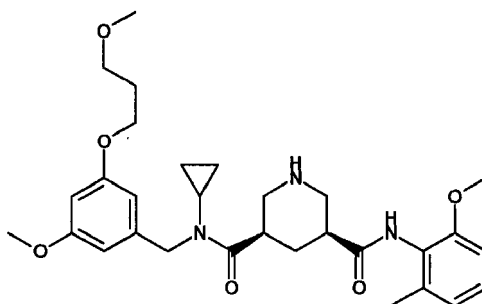
Producto intermedio 110.3



- 10 A la disolución de metil-éster del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico (1,762 g, 7,2 mmol, CAS 133467-01-3) en tolueno (30 mL) bajo N_2 a $-78^\circ C$, se le añade lentamente DIBAL (16,8 mL de 0,94 M en hexano, 15,8 mmol) a lo largo de un periodo de 1 h. La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 30 min. Se añade MeOH (2,0 mL) a la disolución de reacción a $-78^\circ C$. La disolución resultante se calienta hasta ta. Se añade una disolución de sal de Roschelle (7,4 g, 26,3 mmol) en H_2O (30 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 15 min y se filtra a través de Celite y se extrae con Et_2O . La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$, se concentra bajo presión reducida para dar el aldehído bruto (CAS 116662-96-5). A una disolución del aldehído bruto en tolueno (30 mL) bajo N_2 a $-78^\circ C$, se le añade i-PrLi (33 mL de 0,7 M en pentano, 23,1 mmol). Se deja que la temperatura suba hasta ta. La mezcla de reacción se agita a ta durante algunos min. Después se añade NH_4Cl ac. sat. a la disolución y se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el alcohol deseado (razón diastereomérica = 1,25 / 1). Los dos diastereómeros pueden separarse mediante cromatografía en gel de sílice.

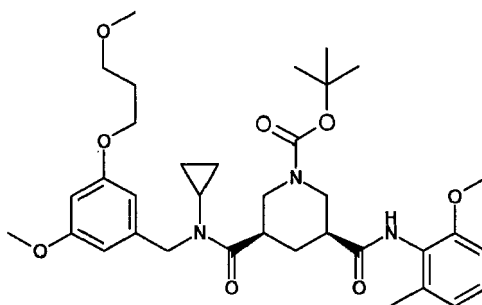
25 Isómero mayor ES-EM: M+H-tBu = 204: c_{tRet} = 3,66 min. Isómero menor ES-EM: M+H-tBu = 204: c_{tRet} = 3,81 min.

Ejemplo 111



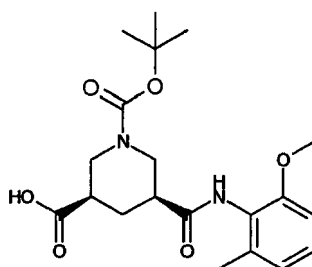
30 El Ejemplo 111 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 111.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 540: c_{tRet} = 2,90 min.

35 Producto intermedio 111.1



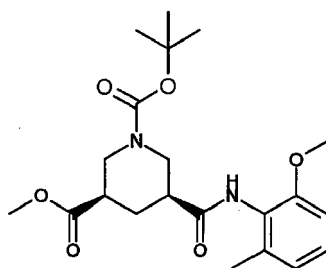
El producto intermedio 111.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 111.2 (60 mg, 0,15 mmol) y el producto intermedio 62.2 (61 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 640: c_{tRet} = 3,94 min.

Producto intermedio 111.2



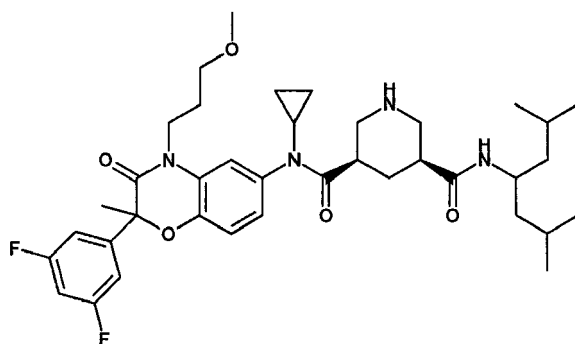
El producto intermedio 111.2 se sintetiza mediante saponificación del producto intermedio 111.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 393; HPLC: c_{tRet} = 2,93 min.

Producto intermedio 111.3



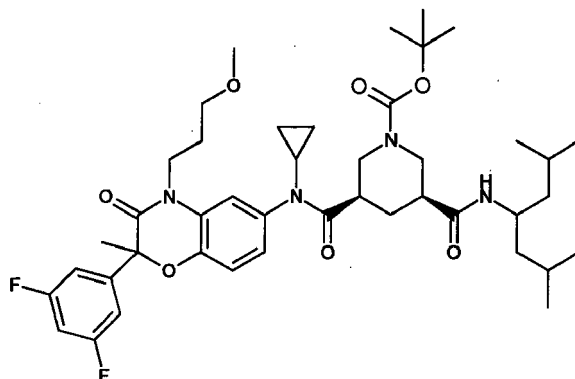
El producto intermedio 111.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)- material de partida-F y 2-metoxi-5-metilanilina de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3: material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 407; HPLC: c_{tRet} = 3,34 min.

Ejemplo 112



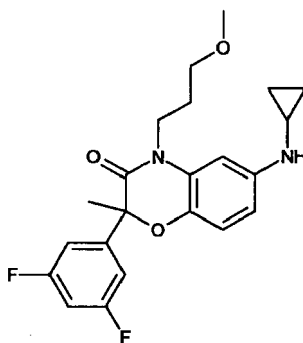
El Ejemplo 112 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 112.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 682: c_{tRet} = 4,04 min.

Producto intermedio 112.1



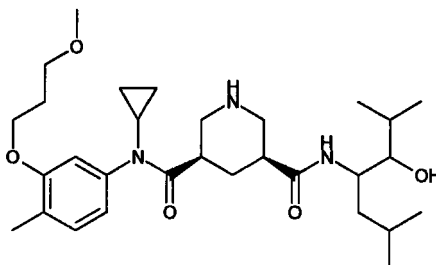
5 El producto intermedio 112.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 105.1 (22 mg, 0,055 mmol) y el producto intermedio 112.2 (22 mg, 0,055 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 782: t_{Ret} = 2,40 min.

10 Producto intermedio 112.2



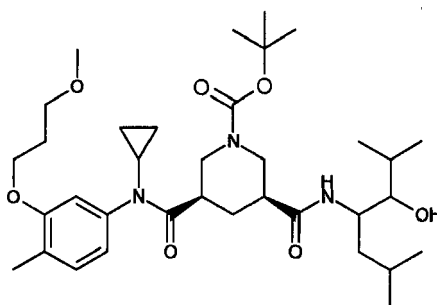
15 Una mezcla de 6-bromo-2-(3,5-difluorofenil)-4-(3-metoxipropil)-2-metil-4H-benzo[1,4] oxazin-3-ona (144 mg, 0,338 mmol), ciclopropilamina (38 mg, 0,666 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15 mg, 0,016 mmol), NaOtBu (39 mg, 0,406 mmol) y bifenil-2-il-di-terc-butilfosfano (15 mg, 0,0503 mmol) en tolueno (1,6 mL) se calienta bajo N_2 a 80°C durante 3,5 h. Tras la filtración a través de un lecho de Celite, el filtrado se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 112.2: ES-EM: M+H = 402: t_{Ret} = 2,08 min.

20 Ejemplo 113



25 El Ejemplo 113 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 113.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 532: t_{Ret} = 3,11, 3,19 min.

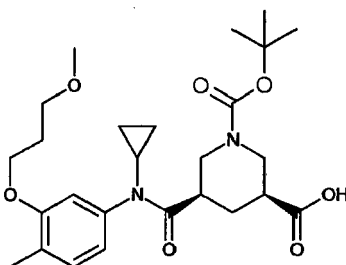
Producto intermedio 113.1



El producto intermedio 113.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 113.2 (117 mg, 0,237 mmol) y el producto intermedio 110.2 (116 mg, 0,594 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 39.1:

5

Producto intermedio 113.2

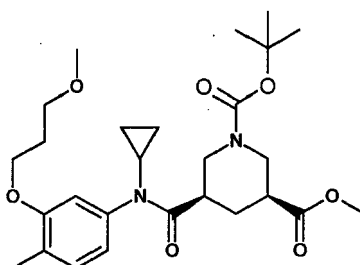


10

El producto intermedio 113.2 se sintetiza mediante saponificación del producto intermedio 113.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 491$; HPLC: $t_{Ret} = 1,95$ min.

Producto intermedio 113.3

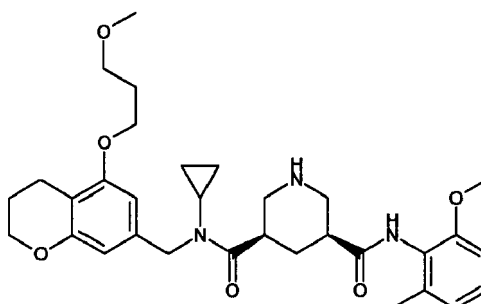
15



El producto intermedio 113.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 64.2 (234 mg, 0,993 mmol) y (3R, 5S)-material de partida-F (200 mg, 0,696 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1:

20

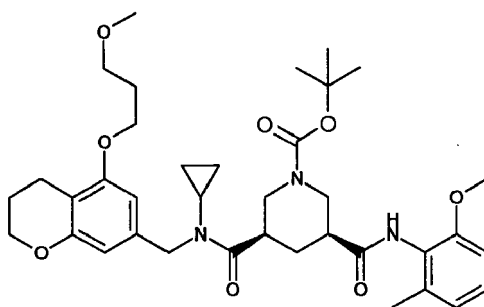
Ejemplo 114



25

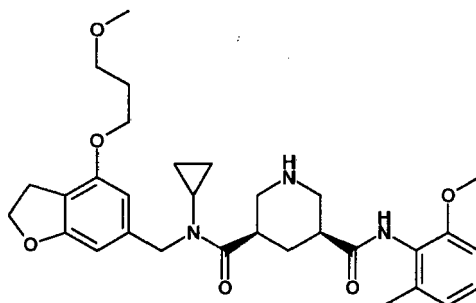
El Ejemplo 114 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 114.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $M+H = 566$; $t_{Ret} = 3,08$ min.

Producto intermedio 114.1



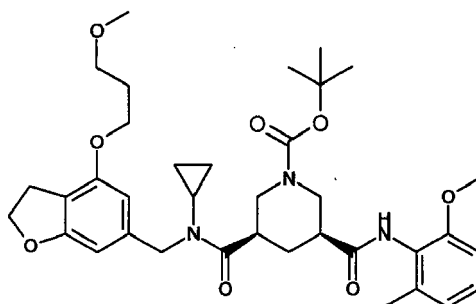
5 El producto intermedio 114.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 114.2 (150 mg, 0,38 mmol) y el producto intermedio 95.2 (160 mg, 0,55 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 606: c_{tRet} = 4,16 min.

Ejemplo 115



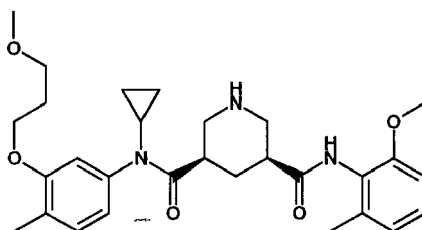
10 El Ejemplo 115 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 115.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 552: c_{tRet} = 2,94 min.

15 Producto intermedio 115.1



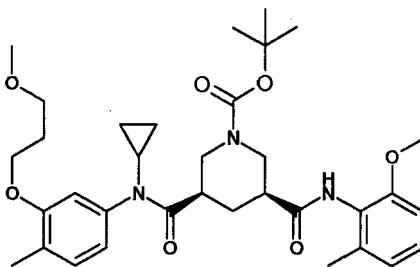
20 El producto intermedio 115.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 111.2 (85 mg, 0,22 mmol) y el producto intermedio 92.2 (63 mg, 0,226 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 652: c_{tRet} = 3,97 min.

Ejemplo 116



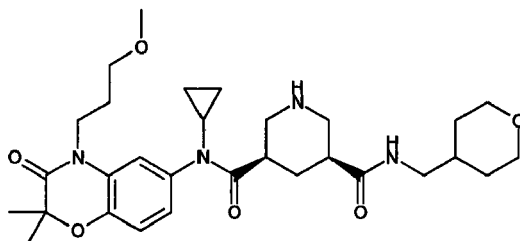
25 El Ejemplo 116 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 116.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 510: c_{tRet} = 2,97 min.

Producto intermedio 116.1



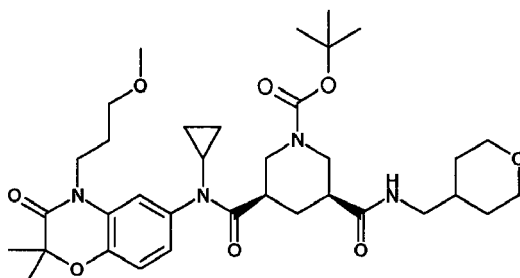
- 5 El producto intermedio 116.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 111.2 (78 mg, 0,197 mmol) y el producto intermedio 64.2 (118 mg, 0,50 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1: ES-EM: M+H = 610: c_{Ret} = 4,11 min.

Ejemplo 117



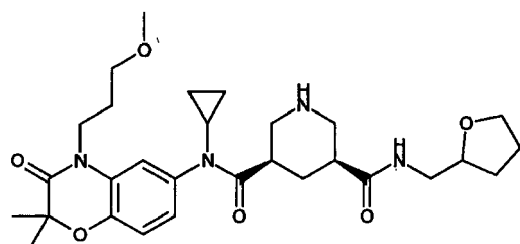
El Ejemplo 117 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 117.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 557: c_{Ret} = 2,47 min.

Producto intermedio 117.1



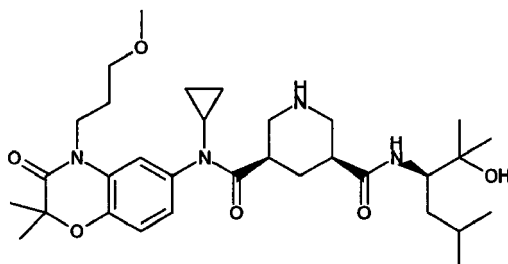
- 20 El producto intermedio 117.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) con 4-aminometiltetrahidropirano (21 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 657: c_{Ret} = 3,43 min.

Ejemplo 118



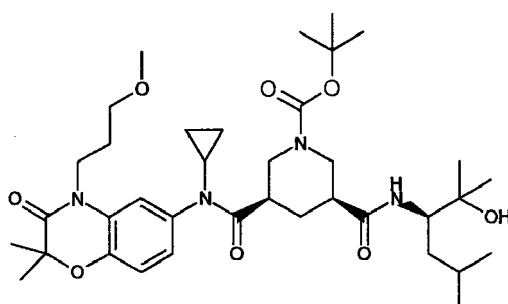
El producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) se acopla con 4-aminometiltetrahidropirano (21 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. El producto de acoplamiento resultante se trata con HCl 4N-1,4-dioxano seguido por concentración para proporcionar el compuesto del título. ES-EM: M+H = 543: c_{Ret} = 2,51 min.

Ejemplo 119



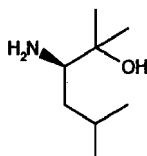
5 El Ejemplo 119 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 119.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 586: t_{Ret} = 2,70 min.

Producto intermedio 119.1



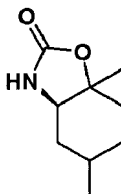
10 El producto intermedio 119.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) con el producto intermedio 119.2 (32 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 687: t_{Ret} = 3,79 min.

15 Producto intermedio 119.2



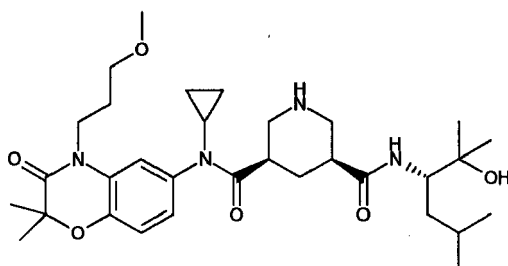
20 El producto intermedio 119.2 se sintetiza mediante saponificación de producto intermedio 119.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: M+H = 146: t_{Ret} = 1,20 min.

Producto intermedio 119.3



25 A una disolución de metil-éster del ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico (1,762 g, 7,2 mmol, CAS 133467-01-3) en THF (20 mL) bajo N₂ a -78°C, se le añade MeLi (4,3 mL de 3,0 M en dietoxietano, 13,04 mmol). Tras agitar a ta durante 30 min, se añade NH₄Cl ac. sat. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. El
30 producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 119.3 (699,6 mg). ES-EM: M+H = 172: t_{Ret} = 1,55 min.

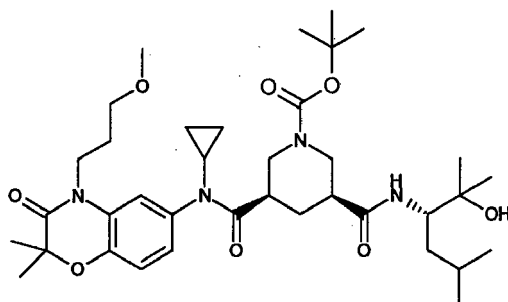
Ejemplo 120



El Ejemplo 120 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 120.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 587: t_{Ret} = 2,87 min.

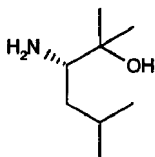
5

Producto intermedio 120.1



10 El producto intermedio 120.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) con el producto intermedio 120.2 (46 mg, 0,253 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Materiales amorfos blancos, ES-EM: M+H = 687: t_{Ret} = 3,74 min.

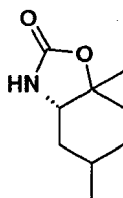
15 Producto intermedio 120.2



20 El producto intermedio 120.2 se sintetiza mediante saponificación de producto intermedio 120.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: M+H = 146: t_{Ret} = 1,23 min.

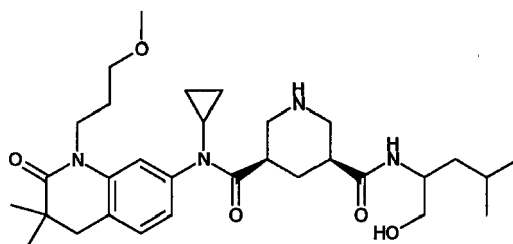
20

Producto intermedio 120.3



25 A una disolución de metil-éster del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-4-metil-pentanoico (543,0 mg, 2,213 mmol, CAS 63096-02-6) en THF (15 mL) bajo N_2 a $-78^\circ C$, se le añade MeLi (4,3 mL de 3,0 M en dietoxietano, 13,04 mmol). Tras agitar a ta durante la noche, se añade NH_4Cl ac. sat. La mezcla de reacción se extrae con EtOAc. La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 120.3 (243,6 mg).
 30 ES-EM: M+H = 172: t_{Ret} = 1,55 min.

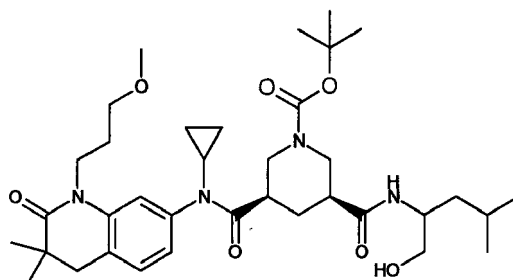
Ejemplo 121



El Ejemplo 121 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 121.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 557: t_{Ret} = 2,60, 2,76 min.

5

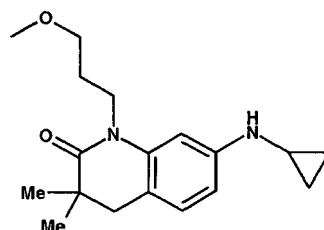
Producto intermedio 121.1



10 El producto intermedio 121.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 33.2 (112 mg, 0,3 mmol) y el producto intermedio 121.2 (91 mg, 0,3 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 657: t_{Ret} = 1,90 min.

Producto intermedio 121.2

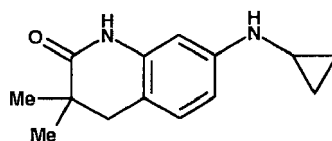
15



A 0°C, una disolución del producto intermedio 121.3 (2,62 g, 11,4 mmol) y 1-metoxi-3-(p-toluensulfonilo)propano (3,31 g, 13,5 mmol) en DMF (40 mL) se trata con KI (0,57 g, 3,43 mmol). Tras añadir el 60% de NaH (0,55 g, 13,5 mmol) a lo largo de 5 min, la mezcla se agita a 0°C durante 30 min, se calienta hasta 60°C, se agita durante 13 h y se trata con H₂O (200 mL). Tras la extracción de la mezcla con EtOAc (2 x 30 mL) y Et₂O (2 x 30 mL), la fase orgánica combinada se lava con H₂O (2 x 25 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (120 g, hexano/EtOAc 3:2) da el producto intermedio 121.2 como un sólido amarillo claro. R_f (hexano/EtOAc 3:2) 0,47. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,49 - 0,53 (m, 2 H), 0,70 - 0,76 (m, 2 H), 1,12 (s), 1,86 - 1,95 (m, 2 H), 2,38 - 2,44 (m, 1 H), 2,61 (s), 3,32 (s), 3,44 (t, J = 6,0), 3,93 (t, J = 9,0), 4,17 (s. a.), 6,45 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,52 (d, J = 0,4), 6,92 (d, J = 9,0). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 175,6 (s), 148,2 (s), 140,0 (s), 128,9 (d), 114,4 (s), 107,1 (d), 100,0 (d), 70,5 (t), 58,6 (q), 40,3 (t), 39,5 (t), 37,5 (s), 27,7 (t), 25,4 (d), 24,5 (2q), 7,4 (2t).

30 Producto intermedio 121.3

30

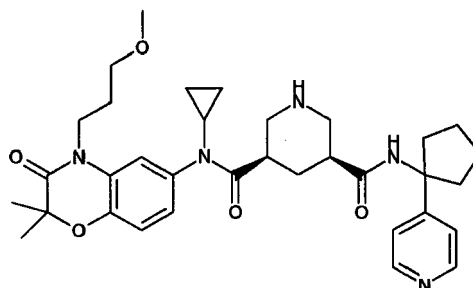


A temperatura ambiente, una suspensión metanólica (23 mL) de 3,3,7-triamino-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona (Y. Matsumoto, R. Tsuzuki, A. Matsuhisa, T. Yoden, Y. Yamagiwa, I. Yanagisawa, T. Shibamura, H. Nohira, Bioorg. Med. Chem. 2000, 8, 393) (2,85 g, 15,0 mmol) se trata con AcOH (6,0 mL) y [(1-etoxiciclopropil)-oxi]trimetilsilano (3,0 mL, 15,0 mmol), se calienta hasta 70°C y se agita durante 2 h bajo reflujo (observando que la mezcla cambia de una suspensión a una disolución homogénea). A la misma temperatura, a esta disolución se le añade gota a gota una disolución metanólica (5,0 mL) de NaBH₃CN (1,02 g, 16,2 mmol) a lo largo de 5 min, y la mezcla resultante se agita

35

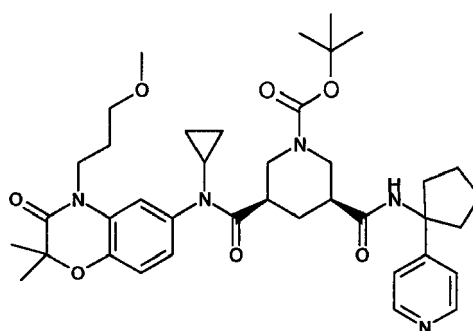
a 70°C bajo reflujo durante 2 h, y se trata con CH₂Cl₂ (100 mL) y NaOH 5 N (50 mL). Tras la separación de ambas fases, la fase ac. se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (40 mL), se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (130 g, hexano/EtOAc 1:1) da el producto intermedio 121.3 como sólido amarillo claro. R_f (hexano/EtOAc 1:1) 0,48. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,47 - 0,52 (m, 2 H), 0,69 - 0,75 (m, 2 H), 1,20 (s), 2,38 - 2,43 (m, 1 H), 2,66 (s), 4,14 (s. a.), 6,19 (d, J = 0,4), 6,40 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,91 (d, J = 9,0), 7,71 (s. a.). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 176,9 (s), 148,3 (s), 137,6 (s), 129,0 (d), 112,4 (s), 107,9 (d), 99,4 (d), 39,6 (t), 37,7 (s), 25,3 (d), 24,5 (2q), 7,4 (2t).

Ejemplo 122



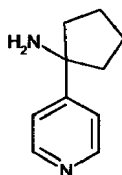
El Ejemplo 122 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 122.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 604: C_tRet = 2,45 min.

Producto intermedio 122.1



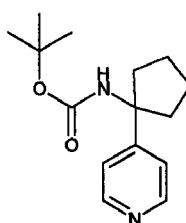
El producto intermedio 122.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,089 mmol) con el producto intermedio 122.2 (32 mg, 0,14 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 704: C_tRet = 3,21 min.

Producto intermedio 122.2



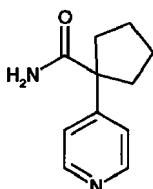
El producto intermedio 122.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 122.3 (580 mg, 2,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2: ES-EM: M+H = 163: C_tRet = 0,43 min.

Producto intermedio 122.3



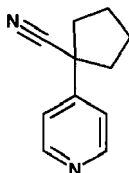
El producto intermedio 122.3 se sintetiza mediante la transposición del producto intermedio 122.4 (600 mg, 3,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.3: ES-EM: M+H = 263: c_{tRet} = 2,14 min.

5 Producto intermedio 122.4



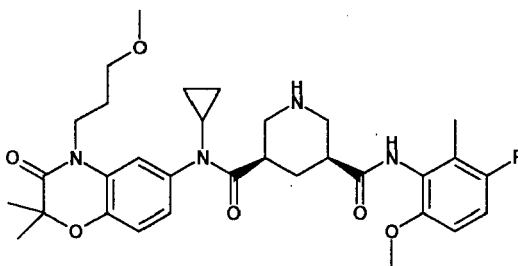
10 Una mezcla del producto intermedio 122.5 (900 mg, 5,23 mmol) y trimetilsilanolato de potasio (1,5 g, 10,4 mmol) en tolueno (50 mL) se agita a 100°C. Tras 16 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se diluye con H₂O (100 mL), y se extrae con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄. La disolución se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar el producto intermedio 122.4: Material sólido blanco: ES-EM = 191: c_{tRet} = 1,15 min.

15 Producto intermedio 122.5



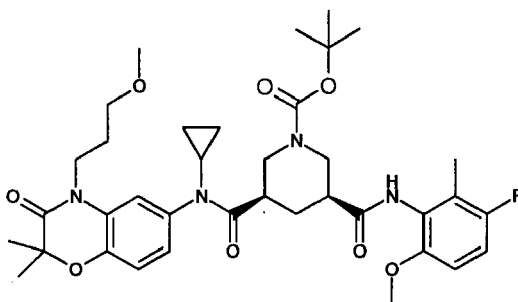
20 Una mezcla de ciclopentanocarbonitrilo (800 mg, 8,4 mmol), clorhidrato de 4-cloropiridina (1,9 g, 12,6 mmol) y KHMDS (5 g, 25 mmol) en THF (20 mL) se agita a 70°C. Tras 16 h, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se vierte en H₂O y se extrae con Et₂O (500 mL). Los extractos orgánicos se lavan sucesivamente con NaHCO₃ acuoso al 5%, H₂O y salmuera, después se secan sobre Na₂SO₄ y se concentran a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de SiO₂ para dar el producto intermedio 122.5: Aceite incoloro: ES-EM = 173: c_{tRet} = 1,45 min.

25 **Ejemplo 123**



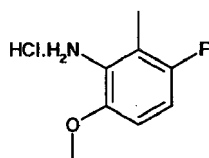
30 Una mezcla del producto intermedio 123.1 (40 mg, 0,058 mmol) en HCl 4 N-1,4-dioxano (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentra para proporcionar ejemplo 123: ES-EM: M+H = 596: c_{tRet} = 2,91 min.

35 Producto intermedio 123.1



El producto intermedio 123.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (35 mg, 0,063 mmol) y el producto intermedio 123.2 (13 mg, 0,068 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 696: $c_{\text{Ret}}^{\text{t}}$ = 3,95 min.

Producto intermedio 123.2

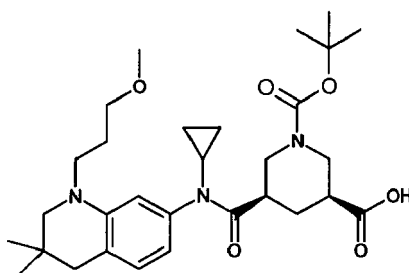


Una mezcla de (2-(N-terc-butoxicarbonilamino)-4-fluoro-3-metilanisol (1,442 g, documento EP0409484A2) en HCl 4 N-1,4-dioxano se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se filtra para proporcionar el producto intermedio 123.2 como un sólido blanco.

Ejemplo 124

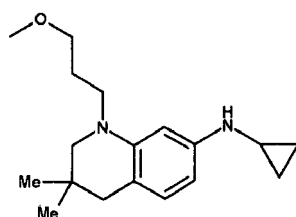
A una mezcla de producto intermedio 124.1 (72 mg, 0,132 mmol) y (R)-(-)-leucinol (17 mg, 0,145 mmol) en DMF (1 mL) se le añaden EDCI.HCl (28 mg, 0,146 mmol) y HOAt (20 mg, 0,146 mmol). Tras agitar a temperatura ambiente durante 1,5 h, la mezcla se diluye con EtOAc, se lava con KHSO₄ ac., agua, NaHCO₃ ac. sat., agua y salmuera. La mezcla se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título protegido con Boc (107 mg, 0,167 mmol), que se trata con TMSOTf y 2,6-lutidina para la desprotección del Boc de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 542: $c_{\text{Ret}}^{\text{t}}$ = 3,12 min.

Producto intermedio 124.1



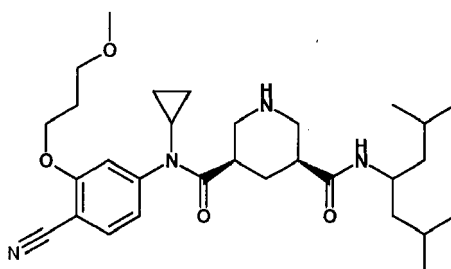
El producto intermedio 124.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 124. 2 (85 mg, 0,295 mmol) y (3R, 5S)-material de partida-F (85 mg, 0,295 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1, seguido por hidrólisis de manera análoga a la preparación del Ejemplo 13.2: ES-EM: M+H = ---: $c_{\text{Ret}}^{\text{t}}$ = --- min.

Producto intermedio 124. 2



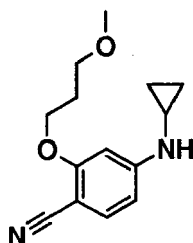
A temperatura ambiente, una disolución del producto intermedio 121.2 (412,0 mg, 1,36 mmol) en THF (4,1 mL) se trata con disolución de BH_3 1 M-THF (13,6 mL, 13,6 mmol), se calienta hasta 60°C y se agita durante 6 h bajo reflujo. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se trata con MeOH (16 mL), se agita durante 30 min a la misma temperatura, y se evapora. Tras verter el residuo en H_2O (50 mL), la fase acuosa se trata con NaOH 5 N para ajustar su pH 9~10, y se extrae con EtOAc (4 x 15 mL). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (10 mL), se seca (Na_2SO_4), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO_2 (25 g, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 15:1) da el producto intermedio 124.2 como un aceite amarillo claro. R_f ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$ 15:1) 0,67. ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) 0,47 - 0,51 (m, 2 H), 0,63 - 0,69 (m, 2 H), 0,96 (s), 1,81 - 1,89 (m, 2 H), 2,38 - 2,44 (m, 1 H), 2,39 (s), 2,85 (s), 3,35 (t, $J = 6,0$), 3,37 (s), 3,46 (t, $J = 9,0$), 4,00 (s. a.), 6,07 - 6,10 (m, 2 H), 6,74 (d, $J = 9,0$). ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) 148,1 (s), 144,7 (s), 130,1 (d), 111,4 (s), 101,1 (d), 95,3 (d), 70,4 (t), 61,3 (t), 58,6 (q), 48,3 (t), 41,3 (t), 28,4 (s), 27,1 (t), 26,6 (2q), 25,5 (d), 7,3 (2t).

Ejemplo 125



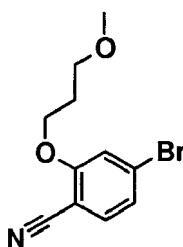
A una disolución de producto intermedio 125.3 (50 mg, 0,125 mmol) en THF (1,0 mL), se le añaden Et_3N (0,02 mL, 0,138 mmol) y cloroformato de 2,2,2-tricloro-1,1-dimetiletilo (33 mg, 0,138 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 1 h a la misma temperatura, el precipitado resultante se separa por filtración y el filtrado se concentra. El residuo se disuelve en THF (1 mL), se añaden producto intermedio 125.1 (31 mg, 0,125 mmol) y MgBr_2 (36 mg, 0,138 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 16 h, la reacción se extingue con H_2O y la mezcla resultante se extrae con AcOEt, se lava con KHSO_4 ac. sat. y salmuera. La fase orgánica se seca (MgSO_4), se concentra y se purifica mediante RP-HPLC seguido por la desprotección del grupo Boc con HCl 4 N en dioxano para proporcionar el Ejemplo 125: material amorfo blanco, ES-EM: $M+H = 527$; HPLC: $c_{\text{Ret}} = 3,44$ min.

Producto intermedio 125.1



Una mezcla del producto intermedio 125.2 (4,20 g, 15,5 mmol), ciclopropilamina (639 mg, 11,1 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (91 mg, 0,10 mmol), NaOtBu (528 mg, 5,5 mmol) y BINAP racémico (186 mg, 0,30 mmol) en tolueno (3 mL) se calienta bajo N_2 a 90°C durante 6 h. Tras añadir H_2O a ta, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con H_2O y se secan (MgSO_4). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 125.1: Material amorfo blanco; ES-EM: $M+H = 247$; HPLC: $A_{\text{Ret}} = 3,57$ min.

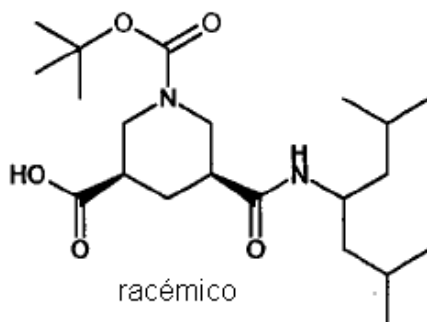
Producto intermedio 125.2



Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzonitrilo (5,00 g, 25,0 mmol), 3-metoxipropan-1-ol (3,30 g, 38,0 mmol) y K_2CO_3 (3,50 g, 38 mmol) en DMF (30 mL) se calienta a 80°C durante 24 h. Tras añadir H_2O a ta, la mezcla de reacción se

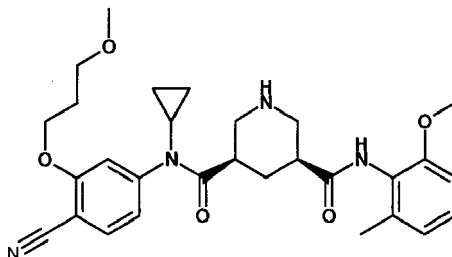
extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan dos veces con H₂O, y se secan (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 125.2. Sólidos blancos; ES-EM: M+H = 270; HPLC: t_{Ret} = 2,40 min.

5 **Producto intermedio 125.3**



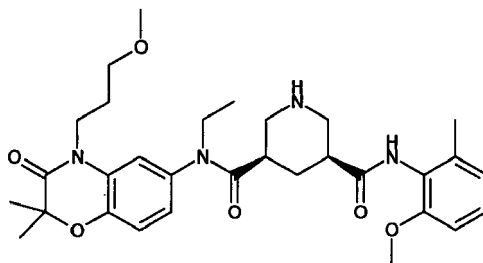
10 A una disolución de clorhidrato de 1-isobutil-3-metil-butilamina (1,08 g, 6 mmol) y trietilamina (1,73 mL, 12 mmol) en THF (50 mL) se le añade terc-butil-éster del ácido 2,4-dioxo-3-oxa-7-azabicyclo[3.3.1]nonano-7-carboxílico (1,02 g, 4 mmol) a 0°C y la mezcla se agita durante 1,5 h. La mezcla se diluye con EtOAc, se lava con HCl ac. 1 N, agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄ y se concentra a vacío para dar el producto intermedio 125.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 399: t_{Ret} = 2,01 min.

15 **Ejemplo 126**



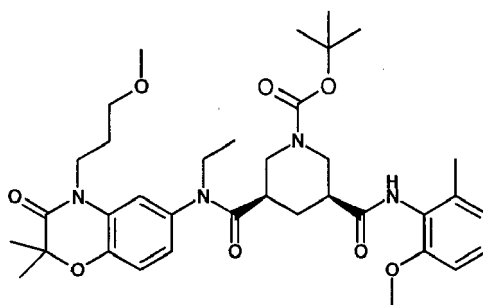
20 El Ejemplo 126 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 111.2 (64 mg, 0,163 mmol) y el producto intermedio 125.1 (40 mg, 0,163 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 521: t_{Ret} = 2,76 min.

Ejemplo 127



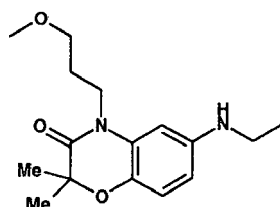
25 Una mezcla del producto intermedio 127.1 (81 mg, 0,058 mmol) en HCl 4 N-1,4-dioxano (1 mL) se agita a temperatura ambiente durante 1 h, y se concentra para proporcionar ejemplo 127: ES-EM: M+H = 566: t_{Ret} = 2,80 min.

30 **Producto intermedio 127.1**



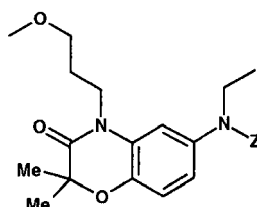
El producto intermedio 127.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 111.2 (58 mg, 0,148 mmol) y el producto intermedio 127.2 (44 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1: ES-EM: M+H = 666: c_{Ret} = 3,89 min.

Producto intermedio 127.2



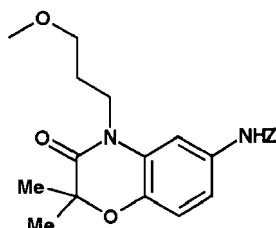
A temperatura ambiente, una disolución metanólica (20 mL) del producto intermedio 127.3 (0,95 g, 2,23 mmol) se trata con el 10% de Pd/C (0,10 g), se agita durante 2 h bajo H_2 , se trata con una corriente de N_2 y se filtra sobre un lecho de Celite. Tras lavar la torta con MeOH varias veces, el filtrado combinado se evapora para dar el producto intermedio 127.2 como sólido marrón. R_f (hexano/ EtOAc 1:1) 0,56. 1H -RMN (270 MHz, $CDCl_3$) 1,26 (t, J = 9,0), 1,45 (s), 1,88 - 1,95 (m, 2 H), 3,13 (q, J = 9,0), 3,34 (s), 3,45 (t, J = 6,0), 3,94 (t, J = 6,0), 6,24 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,35 (d, J = 0,4), 6,78 (d, J = 9,0). ^{13}C -RMN (67,5 MHz, $CDCl_3$) 169,0 (s), 144,0 (s), 135,0 (s), 129,6 (s), 118,0 (ld), 107,5 (d), 99,7 (d), 77,5 (s), 69,9 (t), 58,7 (q), 39,2 (t), 39,1 (t), 27,7 (t), 23,6 (2q), 15,0 (q).

Producto intermedio 127.3



A 0°C, una disolución del producto intermedio 127.4 (1,06 g, 2,67 mmol) y yodoetano (1,1 mL, 13,8 mmol) en DMF (15 mL) se trata con el 60% de NaH (0,13 g, 3,25 mmol) a lo largo de 5 min. La mezcla se agita a 0°C durante 20 min, se calienta hasta temperatura ambiente, se agita durante 14 h, y se vierte en H_2O (100 mL). Tras extracción de la mezcla con EtOAc (2 x 15 mL) y Et_2O (2 x 15 mL), la fase orgánica combinada se lava con H_2O (20 mL), se seca (Na_2SO_4), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO_2 (30 g, hexano/EtOAc 4:3) da el producto intermedio 127.3 como un aceite amarillo. R_f (hexano/EtOAc 3:2) 0,38. 1H -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) 1,17 (t, J = 9,0), 1,48 (s), 1,82 - 1,90 (m, 2 H), 3,27 (s), 3,38 (t, J = 3,5), 3,69 (q, J = 9,0), 3,94 (t, J = 3,5), 5,15 (s), 6,76 - 6,90 (m, 3 H), 7,16 - 7,35 (m, 5 H).

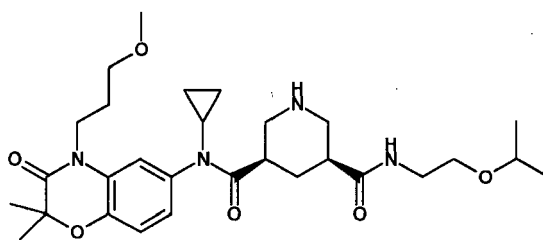
Producto intermedio 127.4



A temperatura ambiente, una disolución de 2,2-dimetil-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (Bioorganic & Medicinal

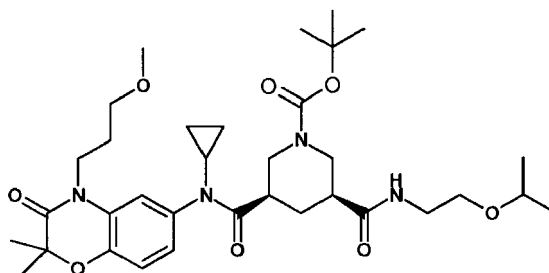
Chemistry 2002, 10, 2663-2669) (2,01 g, 6,83 mmol) en EtOAc (20 mL) se trata con cloruro de estaño (II) dihidratado (5,48 g, 24,3 mmol), se calienta hasta 80°C, se agita durante 6 h bajo reflujo, se enfría hasta temperatura ambiente, y se trata con NaOH 5 N (12 mL). Tras la filtración para retirar el precipitado resultante, la torta se lava con una pequeña cantidad de EtOAc. A temperatura ambiente, el filtrado combinado se trata con cloruro de benciloxicarbonilo (1,5 mL, 10,5 mmol), se calienta hasta 60°C, se agita durante 14 h a la misma temperatura, y se enfría hasta temperatura ambiente. Tras la separación de ambas fases, la fase acuosa se extrae con EtOAc (2 x 5 mL), y la fase orgánica combinada se lava con disolución ac. sat. de NaHCO₃ (2 x 5 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora. El residuo se suspende en 15 mL de Et₂O, y el precipitado resultante se recoge mediante filtración, y se lava con Et₂O varias veces para dar el producto intermedio 127.4 como un sólido blanco. R_f (hexano/ EtOAc•3:2) 0,38. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,46 (s), 1,88 - 1,96 (m, 2 H), 3,30 (s), 3,40 (t, J = 6,0), 3,96 (t, J = 6,0), 5,19 (s), 6,64 (s. a.), 6,83 - 6,89 (m, 2 H), 7,20 - 7,26 (m, 1 H), 7,31 - 7,42 (m, 5 H).

Ejemplo 128



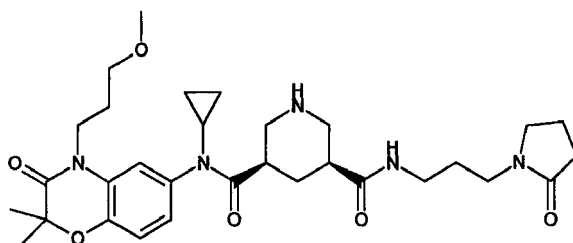
El Ejemplo 128 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 128.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 545: c_{tRet} = 2,64 min.

Producto intermedio 128.1



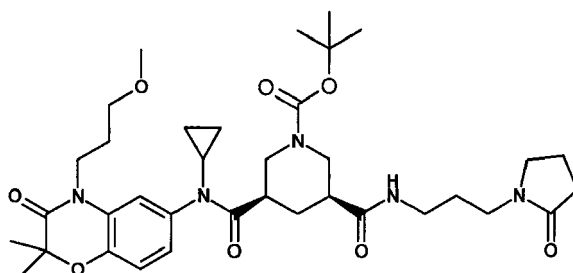
El producto intermedio 128.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (128 mg, 0,23 mmol) con 2-isopropoxi-etilamina (31 L, 0,25 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 645: c_{tRet} = 3,67 min.

Ejemplo 129



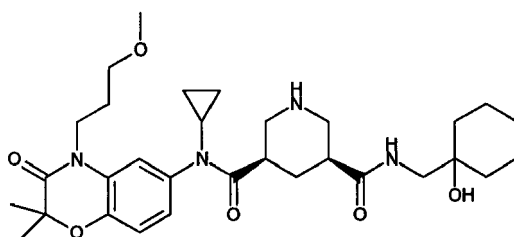
El Ejemplo 129 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 129.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 584: c_{tRet} = 2,37 min.

Producto intermedio 129.1



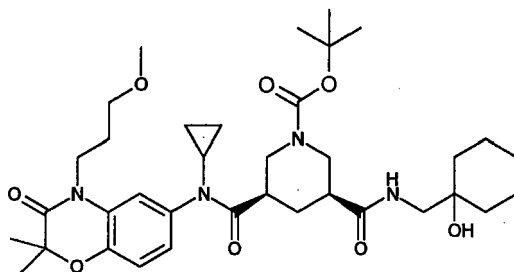
El producto intermedio 129.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (104 mg, 0,19 mmol) con 1-(3-amino-propil)-pirrolidin-2-ona (29 L, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 684: c_{Ret} = 3,26 min.

Ejemplo 130



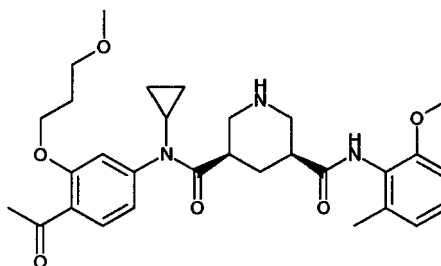
El Ejemplo 130 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 130.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 571: c_{Ret} = 2,68 min.

Producto intermedio 130.1



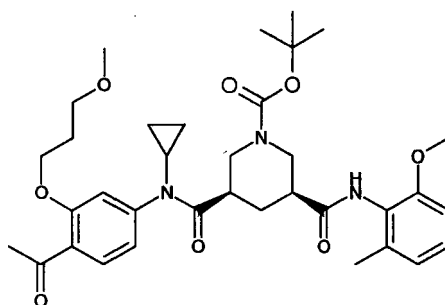
El producto intermedio 130.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (104 mg, 0,18 mmol) con 1-aminometil-ciclohexanol (34 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 671: c_{Ret} = 3,61 min.

Ejemplo 131



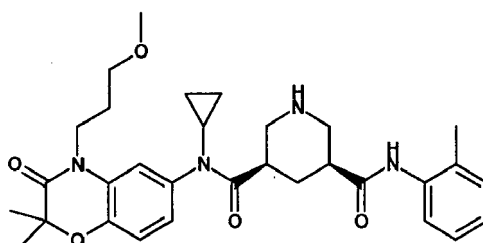
El Ejemplo 131 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 131.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 538: c_{Ret} = 2,72 min.

Producto intermedio 131.1



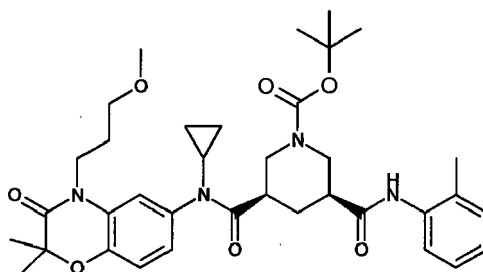
El producto intermedio 131.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 111.2 (64 mg, 0,163 mmol) y el producto intermedio 102.1 (64 mg, 0,163 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 638: c_{tRet} = 3,74 min.

Ejemplo 132



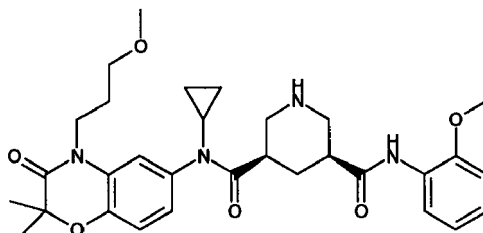
El Ejemplo 132 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 132.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 549: c_{tRet} = 2,84 min.

Producto intermedio 132.1



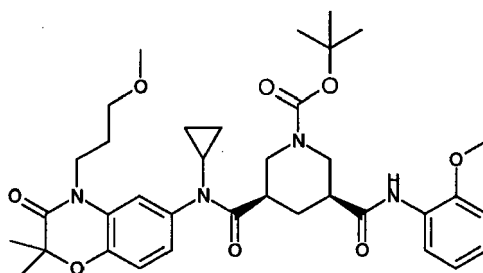
El producto intermedio 132.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con o-tolilamina (32 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 649: c_{tRet} = 3,93 min.

Ejemplo 133



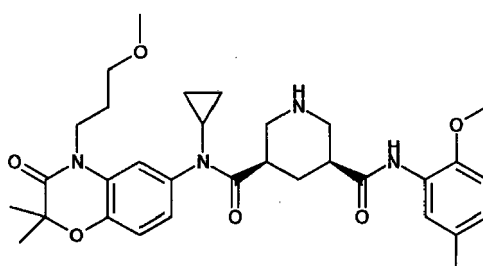
El Ejemplo 133 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 133.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 565: c_{tRet} = 2,88 min.

Producto intermedio 133.1



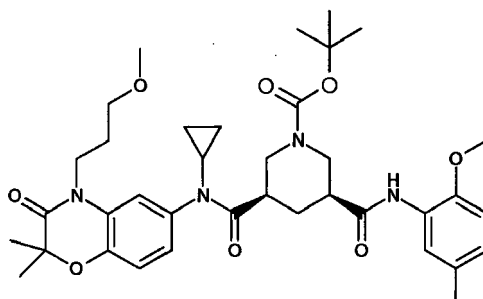
El producto intermedio 133.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con 2-metoxifenilamina (33 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 665: c_{tRet} = 4,00 min.

Ejemplo 134



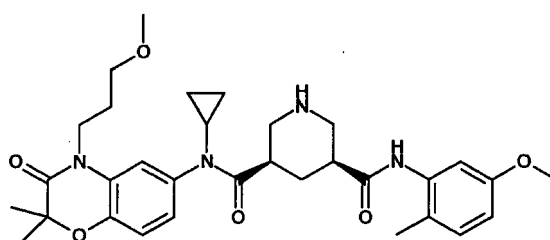
El Ejemplo 134 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 134.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 579: c_{tRet} = 3,05 min.

Producto intermedio 134.1



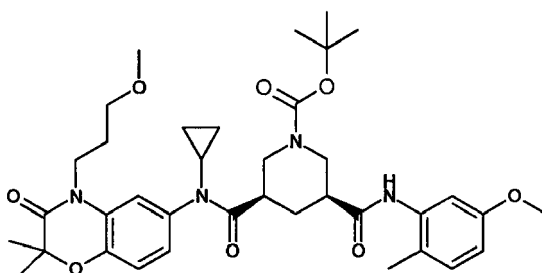
El producto intermedio 134.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con 2-metoxi-5-metil-fenilamina (37 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 679: c_{tRet} = 4,16 min.

Ejemplo 135



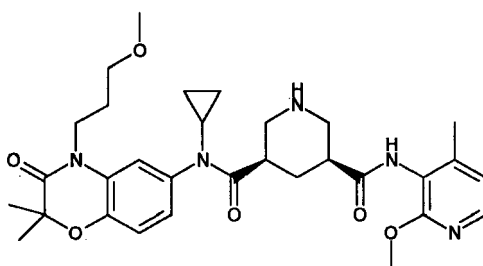
El Ejemplo 135 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 135.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 579: c_{tRet} = 2,91 min.

Producto intermedio 135.1



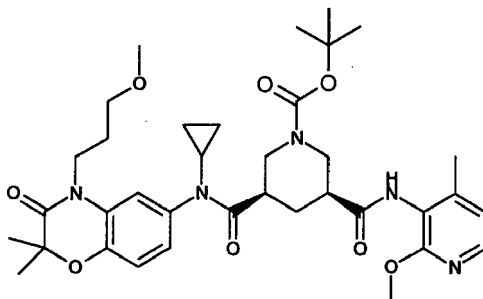
El producto intermedio 135.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con 5-metoxi-2-metil-fenilamina (37 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 679: c_{Ret} = 3,95 min.

Ejemplo 136



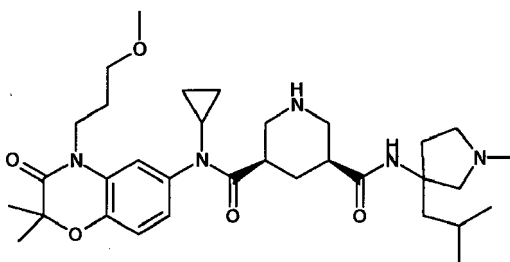
El Ejemplo 136 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 136.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 580: c_{Ret} = 2,60 min.

Producto intermedio 136.1



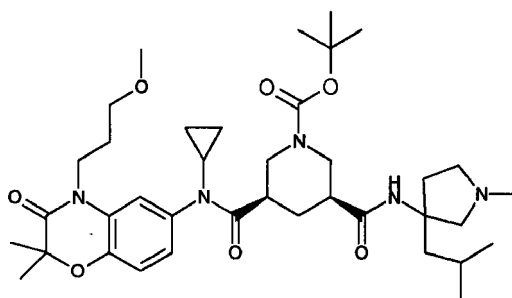
El producto intermedio 136.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con 2-metoxi-4-metilpiridin-3-ilamina (48 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 680: c_{Ret} = 3,62 min.

Ejemplo 137



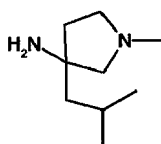
El Ejemplo 137 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 137.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 598: c_{Ret} = 2,52, 2,67 min.

Producto intermedio 137.1



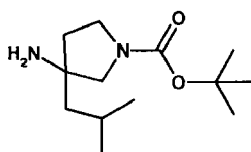
El producto intermedio 137.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (80 mg, 0,14 mmol) con el producto intermedio 137.2 (39 mg, 0,172 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 698: c_{tRet} = 3,20, 3,33 min.

Producto intermedio 137.2



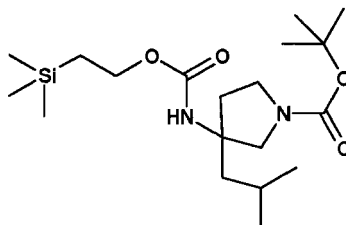
Una mezcla del producto intermedio 137.3 (200 mg, 0,83 mmol) y $LiAlH_4$ (96 mg, 2,48 mmol) en THF (8 mL) se agita a 60°C. Tras 2 h, la mezcla de reacción se enfría hasta 0°C, después se añade $Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$ a la mezcla de reacción y se agita durante 0,5 h. La suspensión se filtra, se añade HCl en MeOH a la disolución, después el disolvente se evapora a vacío para dar el producto intermedio 137.2: Aceite incoloro: ES-EM = 157: c_{tRet} = 0,62 min.

Producto intermedio 137.3



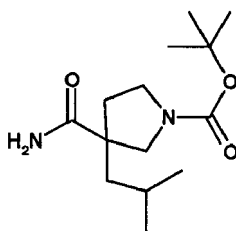
Una mezcla del producto intermedio 137.4 (1,3 g, 3,36 mmol) y TBAF (1 M en THF, 6,7 mmol) en THF (6 mL) se agita a 60°C. Tras 4 h, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, y se extingue con H_2O (100 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL) dos veces. La fase orgánica combinada se lava sucesivamente con $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO_2 proporciona el producto intermedio 137.3: Aceite incoloro: ES-EM = 243: c_{tRet} = 2,29 min.

Producto intermedio 137.4



Una mezcla del producto intermedio 137.5 (1 g, 3,7 mmol) y [bis(trifluoroacetoxi)yodo]benceno (2,4 g, 5,6 mmol) en 2-trimetilsilil-etanol (10 mL) se agita a 90°C. Tras 0,5 h, se añade piridina (1 mL) a la mezcla y la mezcla se agita a la misma temperatura. Tras 1,5 h adicionales, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con H_2O (50 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con $KHSO_4$ acuoso al 5%, $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO_2 da el producto intermedio 137.4: Aceite incoloro: ES-EM = 387: c_{tRet} = 4,79 min.

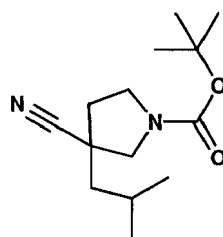
Producto intermedio 137.5



El producto intermedio 137.5 se sintetiza mediante la reacción de producto intermedio 137.6 con KOH de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.4: ES-EM: M+H = 271: c_{Ret}^t = 2,91 min.

5

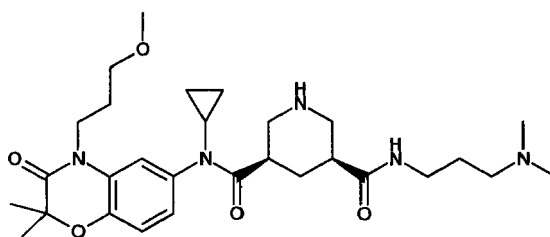
Producto intermedio 137.6



10 A una disolución de terc-butil-éster del ácido 3-cianopirrolidin-1-carboxílico (1 g, 5,1 mmol) en THF (25 mL) se le añade una disolución de LDA (2 M en THF, 3,8 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 1 h a -78°C, a la disolución se le añade yoduro de isobutilo (1,8 g, 10 mmol) a -78°C, después la mezcla se agita a la misma temperatura. Tras 2 h, la mezcla de reacción se extingue con KHSO₄ acuoso al 5% (50 mL) y se extrae con Et₂O (100 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ ac. al 5%, NaHCO₃ ac. al 5%, H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO₂ proporciona el producto intermedio 137.6: Aceite incoloro: ES-EM: M+H = 253: c_{Ret}^t = 3,75 min.

15

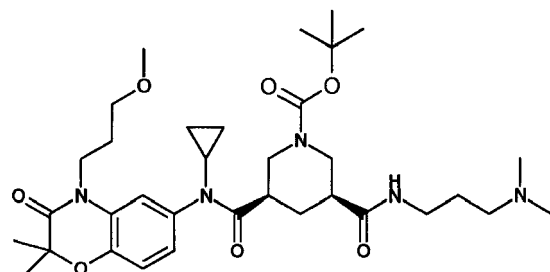
Ejemplo 138



20

El Ejemplo 138 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 138.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 544: b_{Ret}^t = 1,39 min.

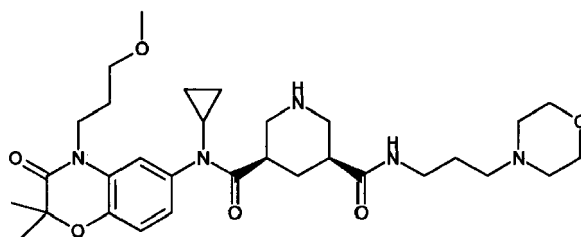
25 Producto intermedio 138.1



30

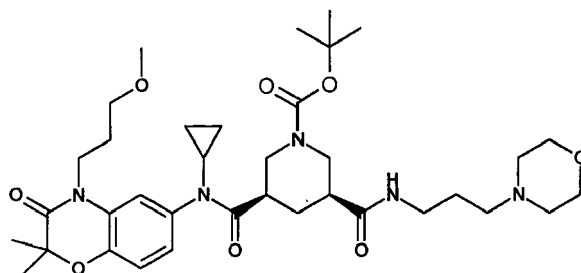
El producto intermedio 138.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,179 mmol) con N¹*,N¹*-Dimetil-propano-1,3-diamina (22 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 644: b_{Ret}^t = 1,65 min.

Ejemplo 139



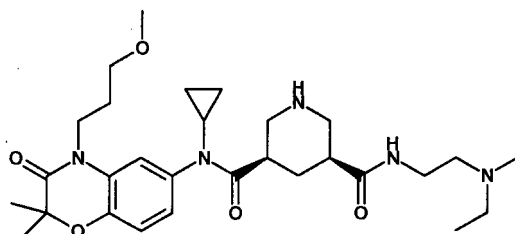
El Ejemplo 139 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 139.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 586: t_{Ret} = 1,41 min.

Producto intermedio 139.1



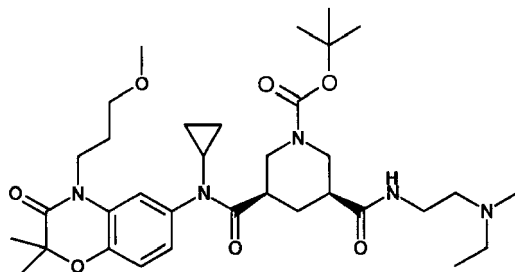
El producto intermedio 139.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,179 mmol) con 3-morfolin-4-il-propilamina (31 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 686: t_{Ret} = 1,86 min.

Ejemplo 140



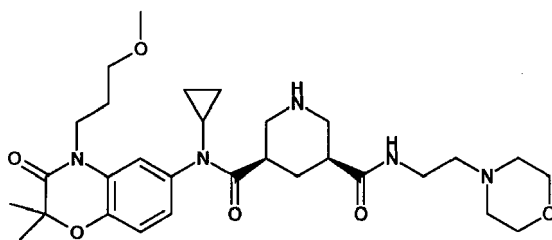
El Ejemplo 140 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 140.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 558: t_{Ret} = 1,40 min.

Producto intermedio 140.1



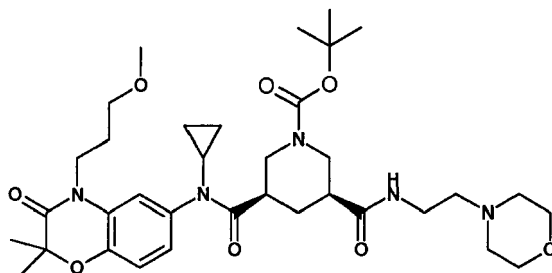
El producto intermedio 140.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,179 mmol) con N*1*,N*1*-dietil-etano-1,2-diamina (25 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 658: t_{Ret} = 1,68 min.

Ejemplo 141



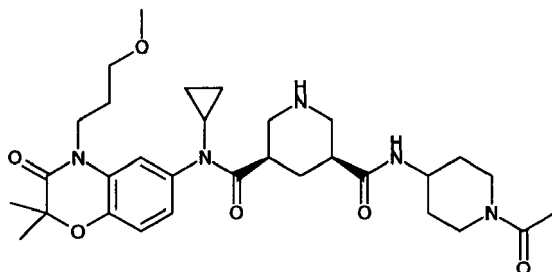
El Ejemplo 141 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 141.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 572: t_{Ret} = 1,39 min.

Producto intermedio 141.1



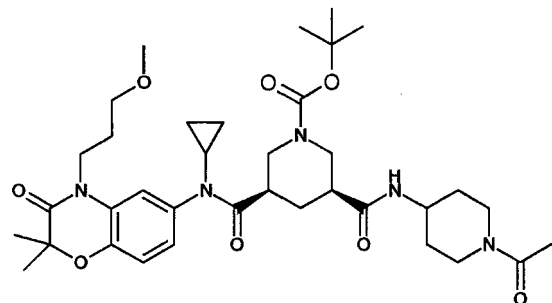
El producto intermedio 141.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,179 mmol) con 2-morfolin-4-il-etilamina (28 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 672: t_{Ret} = 1,66 min.

Ejemplo 142



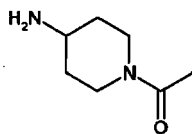
El Ejemplo 142 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 142.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 584: t_{Ret} = 2,34 min.

Producto intermedio 142.1



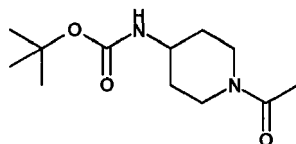
El producto intermedio 142.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (78 mg, 0,14 mmol) con el producto intermedio 142.2 (27 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 684: t_{Ret} = 3,23 min.

Producto intermedio 142.2



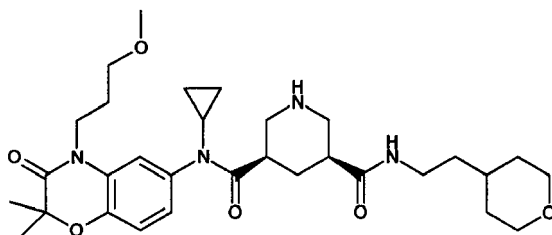
El producto intermedio 142.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 142.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.

Producto intermedio 142.3



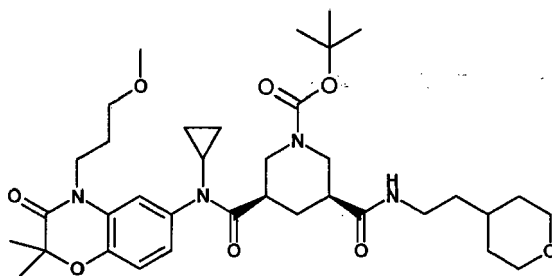
A una disolución de 4-(N-Boc-amino)-piperidina (524,4 mg, 2,62 mmol) en piridina (3 mL) bajo N₂ a ta, se le añade cloruro de acetilo (279 L, 3,93 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 h. Tras añadir HCl 1 N a 0°C, la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con HCl 1 N y salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida proporciona el producto intermedio 142.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 243: t_{Ret} = 1,46 min.

Ejemplo 143



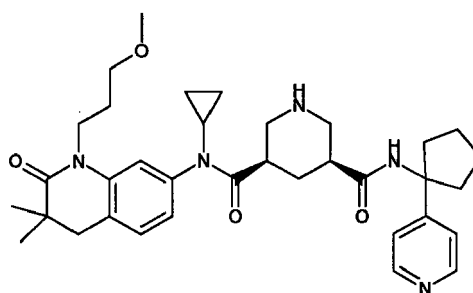
El Ejemplo 143 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 143.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 571: t_{Ret} = 2,57 min.

Producto intermedio 143.1



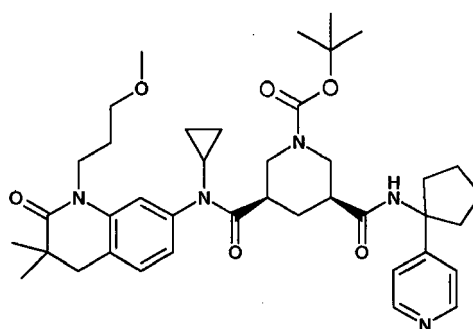
El producto intermedio 143.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (123 mg, 0,22 mmol) con 2-(tetrahydro-piran-4-il)-etilamina (31 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 671: t_{Ret} = 3,53 min.

Ejemplo 144



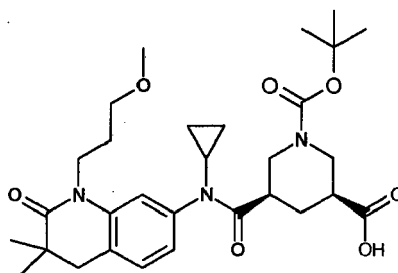
El Ejemplo 144 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 144.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 602: c_{tRet} = 2,48 min.

Producto intermedio 144.1



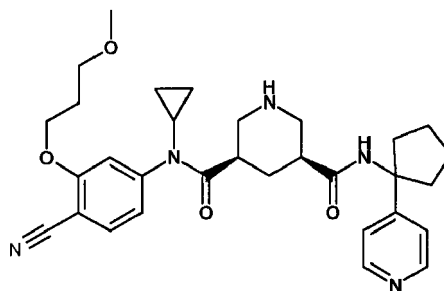
El producto intermedio 144.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 144.2 (100 mg, 0,17 mmol) con el producto intermedio 122.2 (63 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 702: c_{tRet} = 3,19 min.

Producto intermedio 144.2



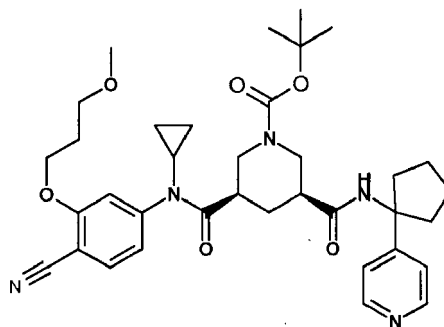
El producto intermedio 144.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 138.2 (1 g, 3,3 mmol) y (3R, 5S)-material de partida-F (862 mg, 3 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1, seguido por hidrólisis con LiOH ac. 1 N. ES-EM: M+H = 558: c_{tRet} = 3,44 min.

Ejemplo 145



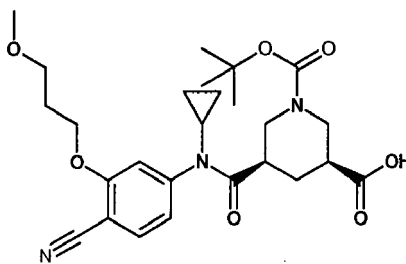
El Ejemplo 145 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 145.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 546: c_{tRet} = 2,38 min.

Producto intermedio 145.1



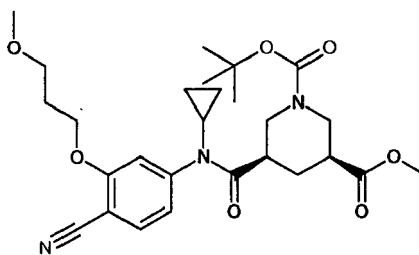
- 5 El producto intermedio 145.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 145.2 (75 mg, 0,15 mmol) con el producto intermedio 122.2 (54 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Aceite incoloro; ES-EM: M+H = 646: t_{Ret} = 1,70 min.

10 Producto intermedio 145.2



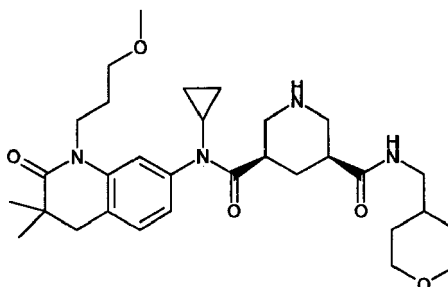
- 15 El producto intermedio 145.2 se sintetiza mediante la saponificación del producto intermedio 145.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 502: t_{Ret} = 1,81 min.

Producto intermedio 145.3



- 20 El producto intermedio 145.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 125.1 (500 mg, 2,03 mmol) y (3R,5S)-material de partida-F (612 mg, 2,13 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125: Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 546: t_{Ret} = 1,96min.

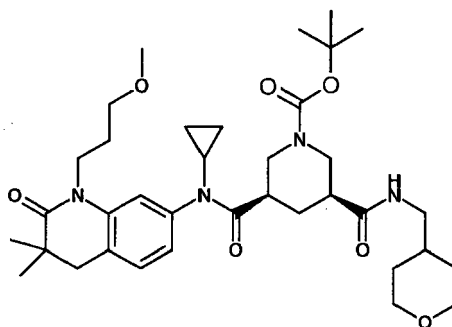
25 **Ejemplo 146**



El Ejemplo 146 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 146.1 de manera análoga a la

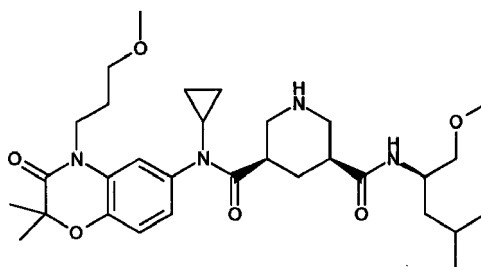
preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 555: c_{tRet} = 2,46 min.

Producto intermedio 146.1



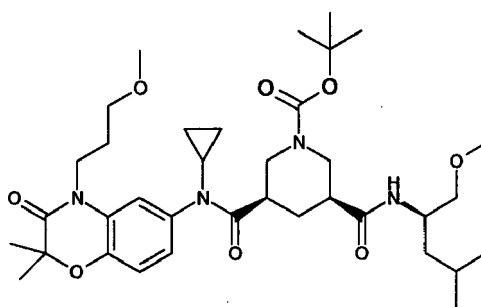
El producto intermedio 146.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 144.2 (75 mg, 0,15 mmol) con 4-aminometiltetrahidropirano (26 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 655: b_{tRet} = 1,84 min.

Ejemplo 147



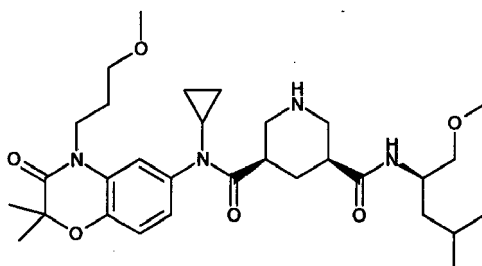
El Ejemplo 147 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 147.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 573: c_{tRet} = 2,91 min.

Producto intermedio 147.1



El producto intermedio 147.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) con clorhidrato de (R)-1-metoximetil-3-metilbutilamina (Org. Lett. 2001, 3, 1241) (139,6 mg, 0,83 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 673: c_{tRet} = 4,01 min.

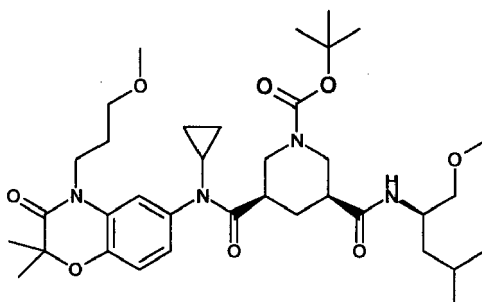
Ejemplo 148



El Ejemplo 148 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 148.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 587: c_{Ret} = 3,05 minutos.

5

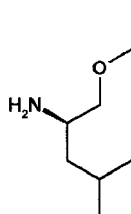
Producto intermedio 148.1



10 El producto intermedio 148.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) con el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (44 mg, 0,24 mmol) de una manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material blanco amorfo, ES-EM: M+H = 687: c_{Ret} = 4,22 minutos.

Producto intermedio 148.2

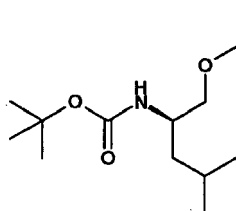
15



El producto intermedio 148.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 148.3 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 146: b_{Ret} = 1,32min.

20

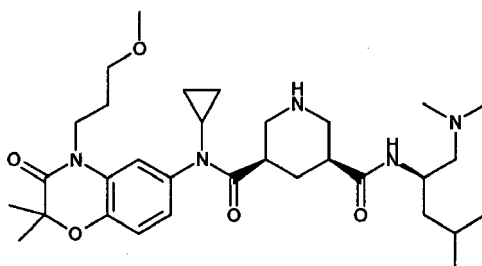
Producto intermedio 148.3



25 A una disolución de Boc-D-Leucinol (277,9 mg, 1,278 mmol) en THF (5 mL) bajo N₂ a 0°C, se le agrega NaH (80,3 mg al 60% en peso en aceite mineral, 2,00 mmol). Después de agitar a la misma temperatura durante unos minutos, se agrega EtI (0,122 mL, 1,53 mmol). La disolución resultante se agita a TA durante 2 h. La reacción se extingue con H₂O y la mezcla se extrae con EtOAc y se seca sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 148.3 (55,3 mg): ES-EM: M+H-Boc = 146: b_{Ret} = 2,11 minutos.

30

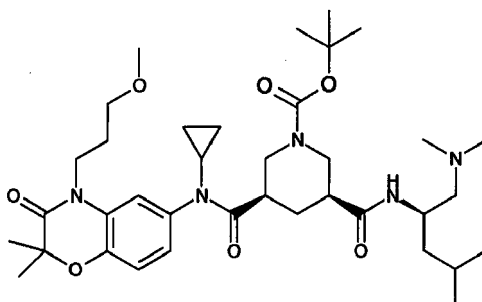
Ejemplo 149



El Ejemplo 149 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 149.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 586: t_{Ret} = 2,56 min.

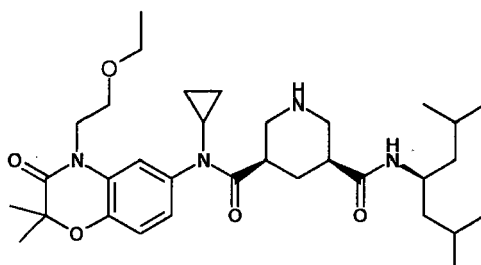
5

Producto intermedio 149.1



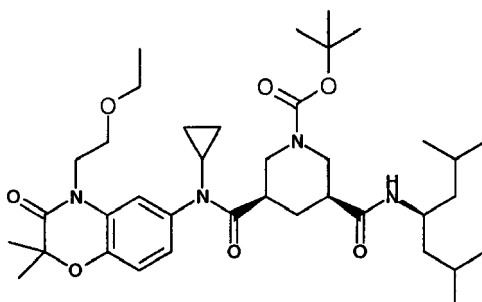
10 El producto intermedio 149.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) con clorhidrato de (R)-4,N*1*,N*1*-trimetilpentano-1,2-diamina (documento WO2006009869) (63,1 mg, 0,29 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 686: t_{Ret} = 3,36 min.

15 **Ejemplo 150**



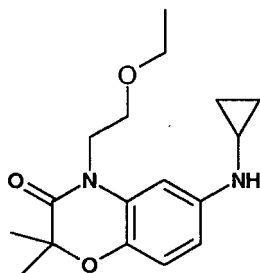
20 El Ejemplo 150 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 150.1 de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 585: t_{Ret} = 1,91 minutos.

Producto intermedio 150.1



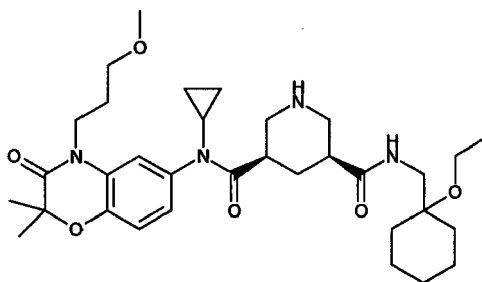
25 El producto intermedio 150.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (200 mg, 0,502 mmol) y el producto intermedio 150.2 (168 mg, 0,552 mmol) de una manera análoga a la preparación del Ejemplo 19,1: ES-EM: M+H = 685: t_{Ret} = 4,68 minutos.

Producto intermedio 150.2

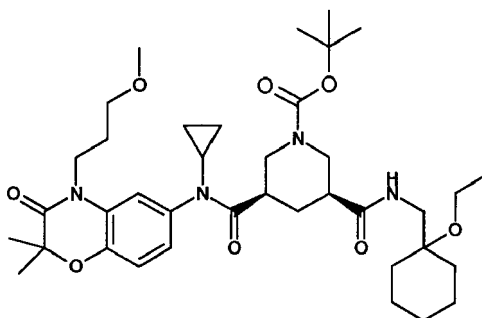


- 5 A una suspensión de hidruro de sodio (56,8 mg, 2,37 mmol) en DMF (10,0 mL) se le agrega 6-ciclopropil-amino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (500 mg, 2,15 mmol) en DMF (5,0 mL) a 0°C. Después de agitar durante 15 minutos a la misma temperatura, se agregan 2-bromo-etil-etil-éter (362 mg, 2,37 mmol) y yoduro de potasio (5,0 mg, 0,03 mmol). La mezcla se agita durante 2 h a 50°C y se agrega H₂O. La mezcla resultante se extrae con EtOAc y la
- 10 capa orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 150.2: ES-EM: M+H = 305: t_{Ret} = 1,74 minutos.

Ejemplo 151

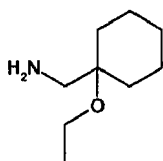


- 15 El Ejemplo 151 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 151.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 599: t_{Ret} = 3,17 min.
- 20 Producto intermedio 151.1



- 25 El producto intermedio 151.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (56 mg, 0,10 mmol) con el producto intermedio 151.2 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 699: t_{Ret} = 4,27 min.

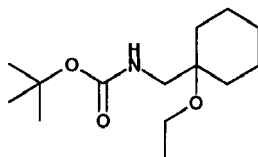
Producto intermedio 151.2



- 30 El producto intermedio 151.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 151.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. El clorhidrato de amina resultante se usa directamente para la siguiente

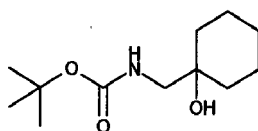
reacción.

Producto intermedio 151.3



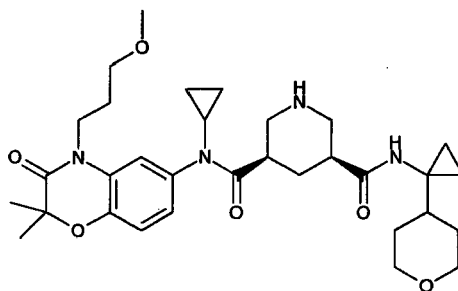
A una disolución del producto intermedio 151.4 (202,6 mg, 0,88 mmol) en DMF (2 mL) bajo N₂ a ta se le añaden NaH (42,4 mg, 1,06 mmol) y EtI (76,9 L, 0,97 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. Después, se añade H₂O a la disolución resultante. La fase acuosa se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se secan sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice dan el producto intermedio 151.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 258: t_{Ret} = 2,15 min.

Producto intermedio 151.4



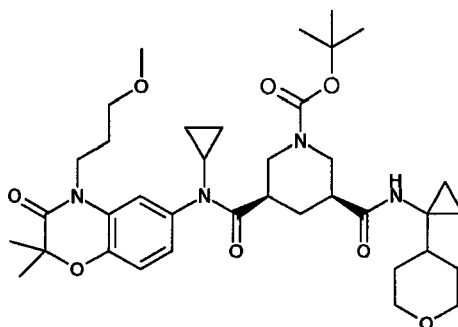
A la disolución de clorhidrato de 1-aminometil-1-ciclohexanol (709,0 mg, 4,28 mmol) en dioxano (8,6 mL) y H₂O (4,3 mL) bajo N₂ a ta, se le añaden NaOH 1 N (8,6 mL, 8,56 mmol) y (Boc)₂O (1,03 mg, 4,71 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. Tras concentrar la mayor parte del disolvente bajo presión reducida, se añade ácido cítrico ac. sat. a la disolución resultante. La fase acuosa se extrae con Et₂O. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄, se concentran bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 151.4: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 230: t_{Ret} = 1,72.

Ejemplo 152



El Ejemplo 152 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 152.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 583: t_{Ret} = 2,58 min.

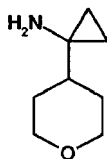
Producto intermedio 152.1



El producto intermedio 152.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) con el producto intermedio 152.2 (23 mg, 0,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto

intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 683; c_{tRet} = 3,57 min.

Producto intermedio 152.2

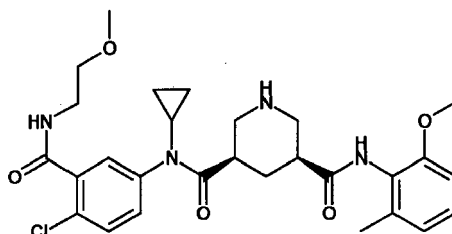


5

Se añade EtMgBr (9,1 mL, 9,1 mmol, 1 M en THF) bajo argón a -78°C a una disolución de 4-cianotetrahidro-4H-pirano (4,1 mmol) y $Ti(O^iPr)_4$ (1,33 mL, 4,56 mmol) en Et₂O (42 mL). La disolución se calienta lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 h, y después se agita a ta durante 30 min. En esta fase, se añade $BF_3 \cdot OEt_2$ (1,16 mL, 8,3 mmol) y se continúa la agitación durante 2 h. Se añade agua (10 mL), seguido por HCl ac. al 10% (10 mL) y Et₂O (20 mL). Se añade una disolución ac. de NaOH al 10% a la mezcla transparente resultante hasta que el pH se vuelve básico. El producto se extrae con Et₂O (2x30 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan con Na₂SO₄. Tras la evaporación del disolvente, el producto se usa para la siguiente reacción sin purificación: aceite amarillo. ES-EM: M+H = 142; b_{tRet} = 0,73 min.

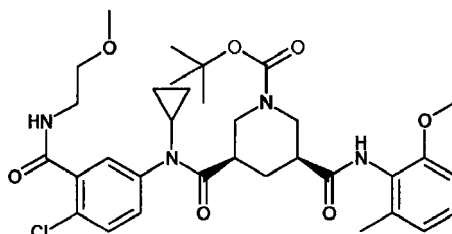
15

Ejemplo 153



El Ejemplo 153 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 153.1 (74 mg, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 544; c_{tRet} = 2,40 min.

Producto intermedio 153.1

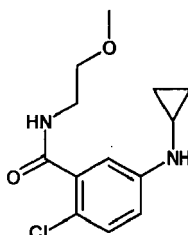


25

El producto intermedio 153.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 153.2 (56 mg, 0,209 mmol) y el producto intermedio 111.2 (75 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125: aceite incoloro; ES-EM: M+H = 644; c_{tRet} = 3,37 min.

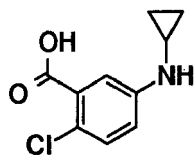
30

Producto intermedio 153.2



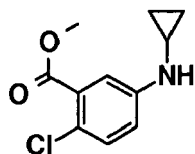
El producto intermedio 153.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 153.3 (550 mg, 2,6 mmol) con 2-metoxietilamina (233 mg, 3,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Sólido blanco; ES-EM: M+H = 282; HPLC: a_{tRet} = 2,95 min.

Producto intermedio 153.3



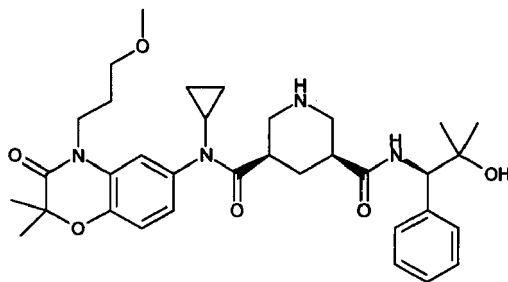
5 El producto intermedio 153.3 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 153.4 (1,5 g, 6,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Sólido blanco; ES-EM: M+H = 211; HPLC: t_{Ret} = 3,05 min.

Producto intermedio 153.4



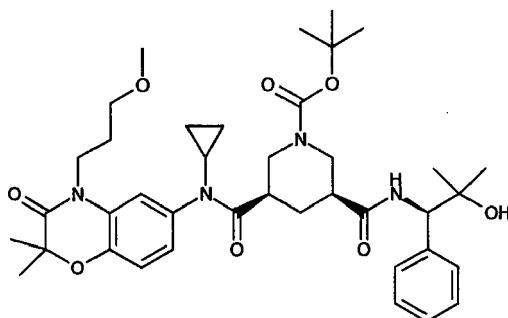
10 El producto intermedio 153.4 se sintetiza mediante ciclopropanación de metil-éster del ácido 5-amino-2-clorobenzoico (2 g, 10,8 mmol) de manera análoga a la preparación de los productos intermedios 19,5 y 19,6. Sólido blanco; ES-EM: M+H = 225; HPLC: t_{Ret} = 3,84 min.

15 Ejemplo 154



20 El Ejemplo 154 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 154.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 607; t_{Ret} = 2,76 min.

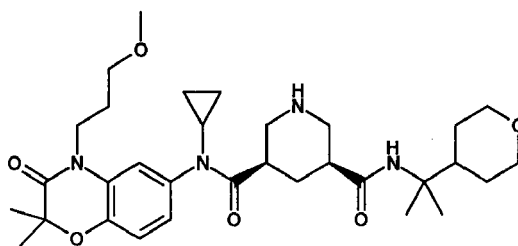
Producto intermedio 154.1



25 El producto intermedio 154.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,21 mmol) con clorhidrato de (R)-1-amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol (CAS 110480-87-0) (75,8 mg, 0,376 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 707; t_{Ret} = 3,75 min.

30

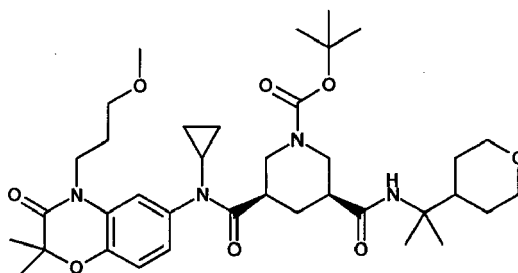
Ejemplo 155



El Ejemplo 155 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 155.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 585: c_{Ret} = 2,71 min.

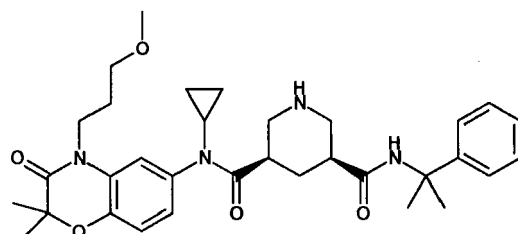
5

Producto intermedio 155.1



10 El producto intermedio 155.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) con clorhidrato de 1-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina (J. Med. Chem. 1996, 39, 2795) (48 mg, 0,266 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 685: c_{Ret} = 3,71 min.

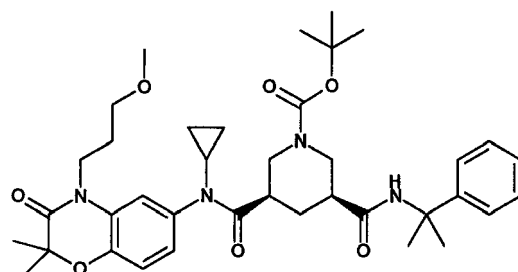
15 Ejemplo 156



20 El Ejemplo 156 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 156.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 577: c_{Ret} = 3,07 min.

20

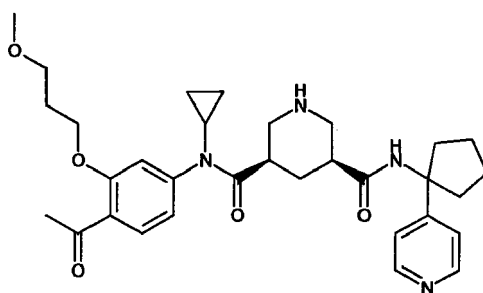
Producto intermedio 156.1



25

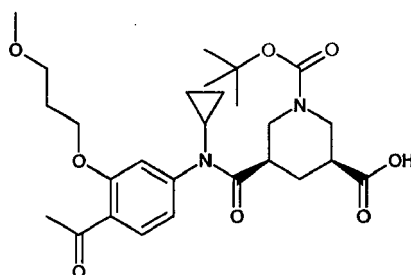
El producto intermedio 156.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,21 mmol) con 1-metil-1-fenil-etilamina (0,045 mL, 0,315 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 677: c_{Ret} = 4,09 min.

30 Ejemplo 157



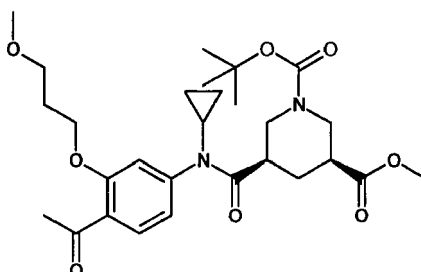
El Ejemplo 157 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 157.1 (130 mg, 0,25 mmol) y el producto intermedio 122.2 (77 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1 seguido por la desprotección de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 563: c_{tRet} = 2,30 min.

Producto intermedio 157.1



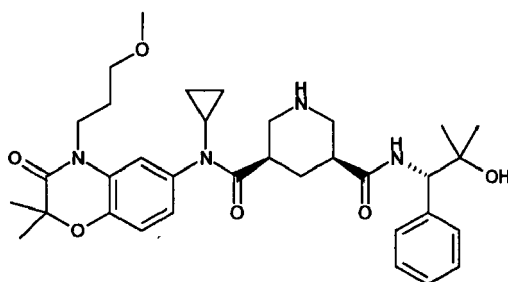
El producto intermedio 157.1 se sintetiza mediante saponificación del producto intermedio 157.2 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 519: c_{tRet} = 3,31 min.

Producto intermedio 157.2



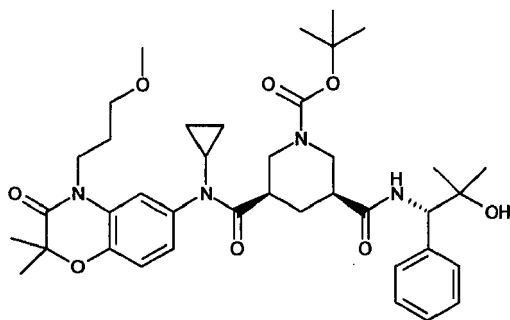
El producto intermedio 157.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 102.1 (100 mg, 0,38 mmol) y (3R,5S)-material de partida-F (120 mg, 0,42 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125: Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 533: b_{tRet} = 1,96 min.

Ejemplo 158



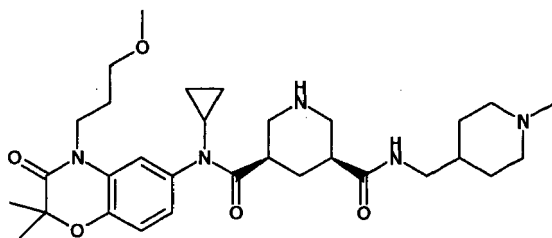
El Ejemplo 158 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 158.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 607: c_{tRet} = 2,87 min.

Producto intermedio 158.1



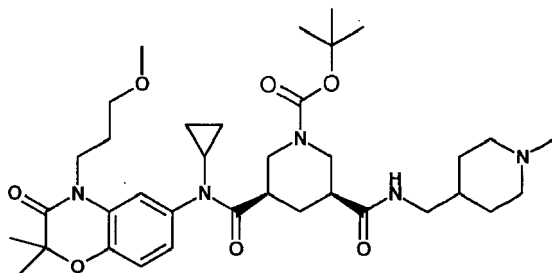
El producto intermedio 158.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) con clorhidrato de (S)-1-amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol (Synthesis 2004, 909) (100 mg, 0,47 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 707: c_{tRet} = 3,73 min.

Ejemplo 159



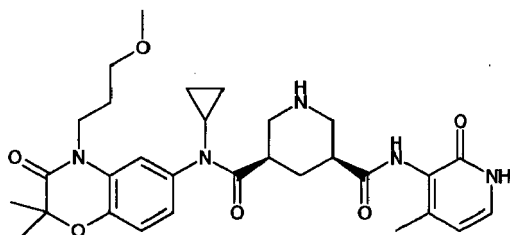
El Ejemplo 159 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 159.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 570: c_{tRet} = 2,22 min.

Producto intermedio 159.1



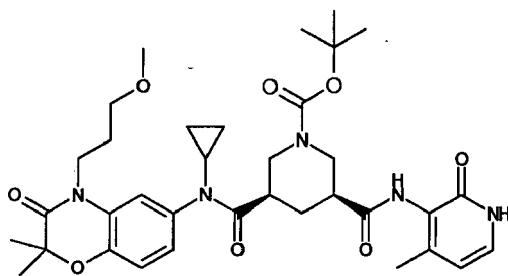
El producto intermedio 159.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (80 mg, 0,14 mmol) con C-(1-metilpiperidin-4-il)-metilamina (22 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 670: c_{tRet} = 3,01 min.

Ejemplo 160



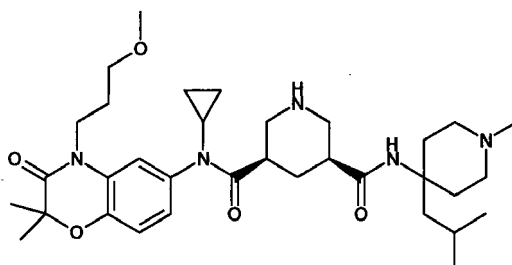
El Ejemplo 160 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 160.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 566: c_{tRet} = 2,37 min.

Producto intermedio 160.1



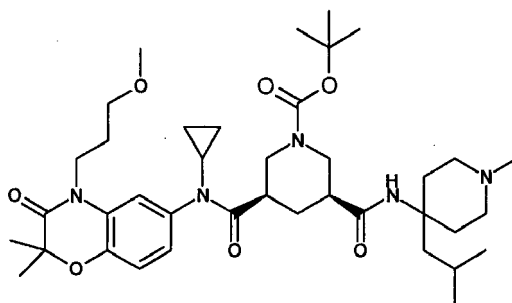
5 El producto intermedio 160.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (80 mg, 0,143 mmol) con 3-amino-4-metil-1H-piridin-2-ona (documento WO 2004063155) (28 mg, 0,172 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 666: c_{tRet} = 3,17 min.

Ejemplo 161



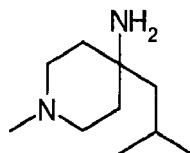
10 El Ejemplo 161 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 161.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 612: c_{tRet} = 2,57 min.

15 Producto intermedio 161.1



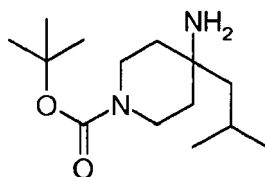
20 El producto intermedio 161.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (80 mg, 0,143 mmol) con el producto intermedio 161.2 (29 mg, 0,172 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 712: c_{tRet} = 3,22 min.

Producto intermedio 161.2



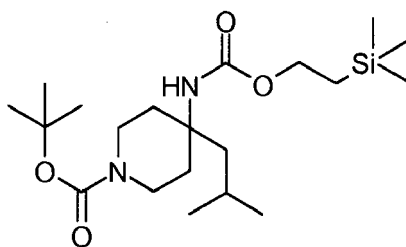
25 El producto intermedio 161.2 se sintetiza mediante la reducción del producto intermedio 161.3 (100 mg, 0,39 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 137.2: aceite incoloro, ES-EM: M+H = 171: c_{tRet} = 0,67 min.

30 Producto intermedio 161.3



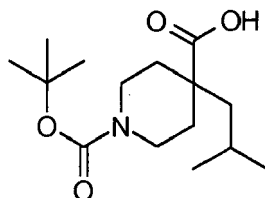
El producto intermedio 161.3 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 161.4 (300 mg, 0,75 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 137.3: aceite incoloro, ES-EM: M+H = 257: c_{tRet} = 2,47 min.

Producto intermedio 161.4



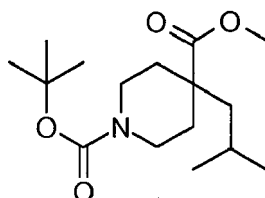
A una disolución del producto intermedio 161.5 (700 mg, 2,45 mmol) en tolueno (20 mL) se le añaden Et_3N (3 mL, 9,8 mmol), 2-(trimetilsilil)etanol (580 mg, 4,9 mmol) y DPPA (1,06 mL, 4,9 mmol), después la mezcla se agita a 100°C. Tras 2h, se añade $CuCl_2$ (100 mg, 0,74 mmol) a la mezcla, después la mezcla se agita a 100°C. Tras 4 h, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue con H_2O (50 mL) y se extrae con EtOAc (200 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con NH_4Cl acuoso al 5% dos veces, $NaHCO_3$ acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 para proporcionar el producto intermedio 161.4: Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 401: c_{tRet} = 4,99 min.

Producto intermedio 161.5

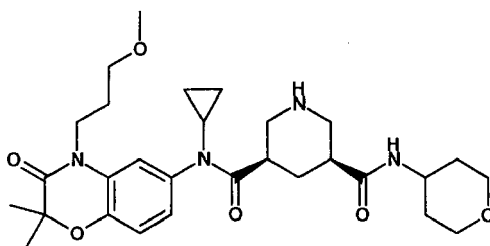


Una mezcla del producto intermedio 161.6 (2,3 g, 7,7 mmol) y KOH ac. (8 M en H_2O , 20 mL) en etilenglicol (60 mL) se agita a 120°C. Tras 15 h, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se extingue con $KHSO_4$ acuoso al 5% con pH <4, después se extrae con Et_2O dos veces (300 mL x 2). La fase orgánica combinada se lava sucesivamente con H_2O dos veces y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 . La mezcla se filtra, y el filtrado se evapora a vacío para dar el producto intermedio 161.5: Material sólido blanco: ES-EM = 286: c_{tRet} = 3,63 min.

Producto intermedio 161.6

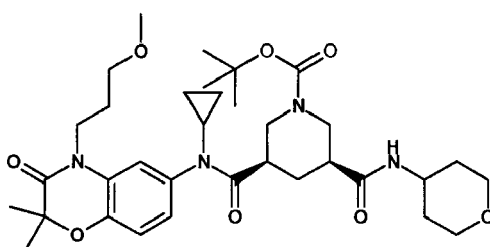


A una disolución de 1-terc-butil-éster y 4-metil-éster del ácido piperidin-1,4-dicarboxílico (2 g, 8,2 mmol) en THF (80 mL) se le añade LDA (disolución 2 M, 6 mmol) a -78°C. Tras agitar durante 0,5 h, a la disolución se le añade yoduro de isobutilo (1,3 mL, 16 mmol) a -78°C. Después la mezcla se calienta hasta temperatura ambiente. Tras agitar durante 2 h, la mezcla de reacción se extingue con $KHSO_4$ acuoso al 5% (200 mL) y se extrae con Et_2O (500 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con H_2O dos veces y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de SiO_2 para dar el producto intermedio 161.6: aceite incoloro: ES-EM = 299: c_{tRet} = 4,37 min.

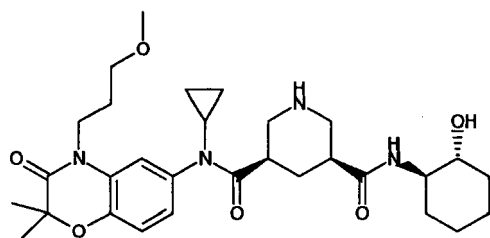
Ejemplo 162

El Ejemplo 162 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 162.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 543: t_{Ret} = 2,37 min.

Producto intermedio 162.1

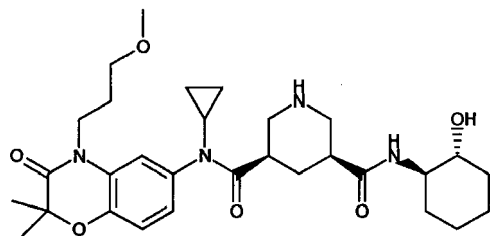


El producto intermedio 162.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con 4-aminotetrahidropirano (27 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 643, t_{Ret} = 1,83 min.

Ejemplo 163

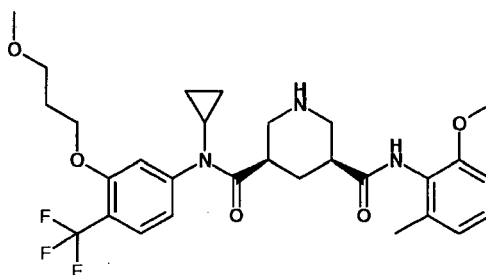
El Ejemplo 163 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 163.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 557: t_{Ret} = 2,25 min.

Producto intermedio 163.1



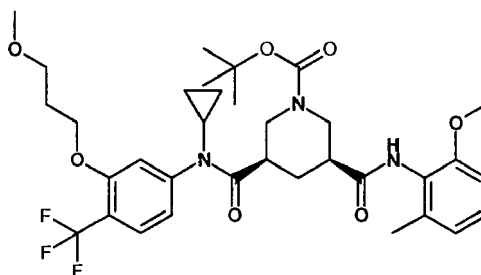
El producto intermedio 163.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (99,6 mg, 0,18 mmol) con (rac)-trans-4-aminociclohexanol (22,5 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 657: t_{Ret} = 1,78 min.

Ejemplo 164



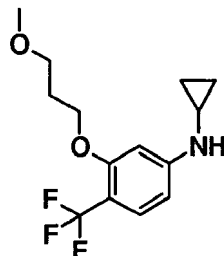
El Ejemplo 164 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 164.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 564; t_{Ret} = 2,95 min.

Producto intermedio 164.1



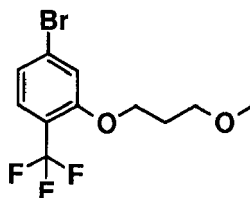
El producto intermedio 164.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 164.2 (40 mg, 0,163 mmol) con el producto intermedio 111.2 (64 mg, 0,163 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 664, t_{Ret} = 4,24 min.

Producto intermedio 164.2



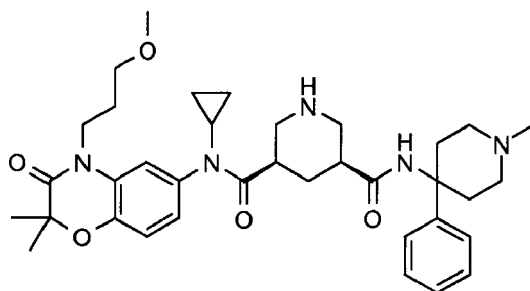
El producto intermedio 164.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 164.3 (626 mg, 2,00 mmol) y ciclopropilamina (343 mg, 6,00 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 112.2. Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 290; HPLC: t_{Ret} = 4,12 min.

Producto intermedio 164.3



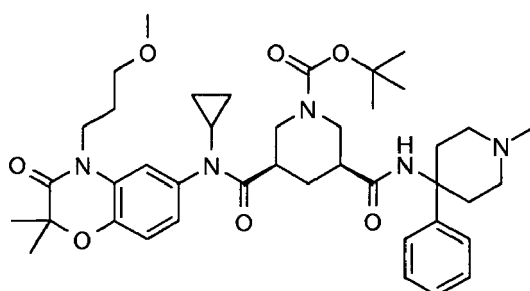
Una mezcla de 3-fluoro-4-(trifluorometil)bromobenceno (3,00 g, 12,35 mmol), NaH al 60% (1,48 g, 37,05 mmol) y 3-metoxi-1-propanol (1,67 g, 18,5 mmol) en DMF (80 mL) se agita a 0°C durante 30 min. La mezcla de reacción se agita a 60°C durante 30 min. Tras añadir H₂O, la mezcla de reacción se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera y se seca (MgSO₄). La concentración bajo presión reducida y la cromatografía ultrarrápida en gel de sílice dan el producto intermedio 164.3: Aceite amarillo; ES-EM: M+H = 292; t_{Ret} = 4,39 min.

Ejemplo 165



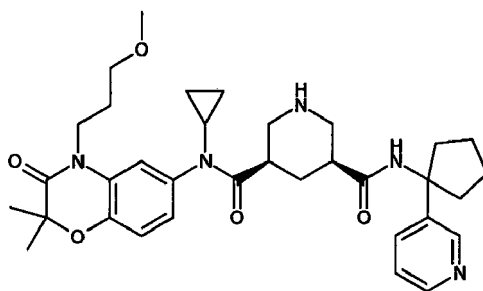
El Ejemplo 165 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 165.1 (95 mg, 0,13 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 632: c_{Ret} = 2,25 min.

Producto intermedio 165.1



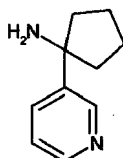
El producto intermedio 165.2 se sintetiza mediante la condensación del 1-metil-4-fenilpiperidin-4-ilamina (n.º CAS, 100316-65-2, 45 mg, 0,17 mmol) con el producto intermedio 108.2 (80 mg, 0,14 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 732: c_{Ret} = 3,00 min.

Ejemplo 166



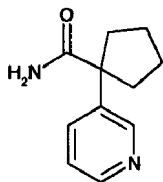
El Ejemplo 166 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 166.1 (55 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1 seguido por la desprotección del grupo Boc con HCl 4 N/dioxano. ES-EM: M+H = 604: A_{Ret} = 2,14 min.

Producto intermedio 166.1



El producto intermedio 166.2 (300 mg, 1,58 mmol) y bis(trifluoroacetoxi)yodobenceno (1 g, 2,37 mmol) se disuelven en t-BuOH (3 mL) y se agitan a 70°C durante 5 h. La mezcla se diluye con AcOEt, se lava con NaHCO₃ ac. sat. La fase orgánica se extrae con HCl ac. 2 N. La fase acuosa se lava con AcOEt, después se basifica con NaOH ac. 5 N. La fase acuosa se extrae de nuevo con AcOEt y los extractos se lavan con salmuera. La concentración a vacío y desprotección del grupo Boc con HCl 4 N en dioxano y EtOH dan el producto intermedio 166.1 como cristales blancos. ES-EM: M+H = 263, A_{Ret} = 1,97 min.

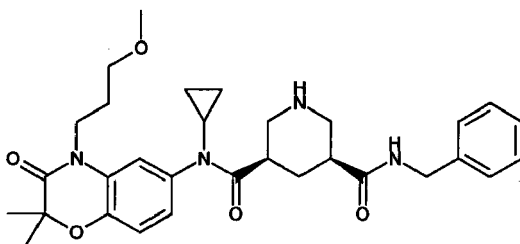
Producto intermedio 166.2



- 5 El producto intermedio 166.2 se sintetiza mediante hidrólisis de 1-piridin-3-il-ciclopentanocarbonitrilo (630 mg, 3,66 mmol) con KOTMS (939 mg, 7,32 mmol) en tolueno at 100°C durante 8 h. Producto intermedio 166.2: cristales blancos; ES-EM: M+H = 191: t_{Ret} = 1,05min.

Ejemplo 167

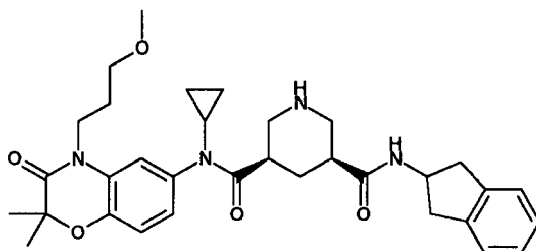
10



- 15 El Ejemplo 167 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y bencilamina (38 mg, 0,358 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1 seguido por la desprotección del grupo Boc con HCl 4 N/dioxano. ES-EM: M+H = 549: t_{Ret} = 2,62 min.

Ejemplo 168

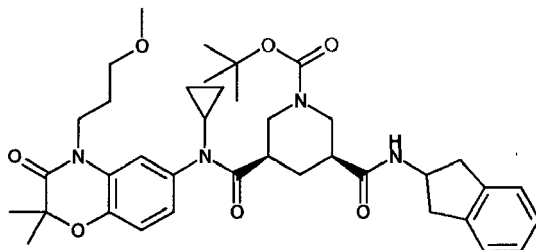
20



- El Ejemplo 168 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 168.1 (80 mg, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 575: t_{Ret} = 2,75 min.

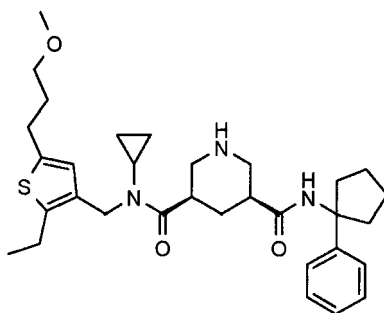
Producto intermedio 168.1

25



- 30 El producto intermedio 168.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 2-aminoindano (31 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 675: t_{Ret} = 3,95 min.

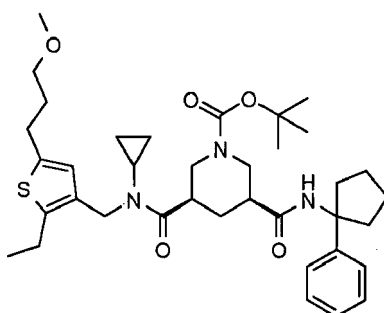
Ejemplo 169



El Ejemplo 169 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 169.1 (75 mg, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 622: c_{tRet} = 2,45 min.

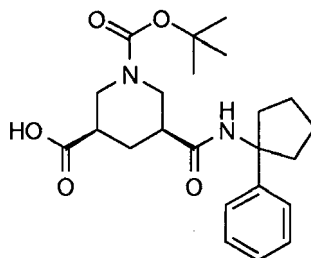
5

Producto intermedio 169.1



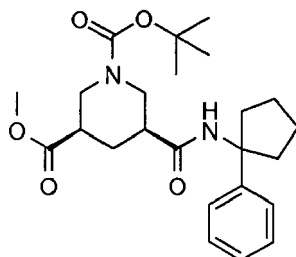
10 El producto intermedio 169.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 169.2 (50 mg, 0,120 mmol) con el producto intermedio 94.2 (37 mg, 0,144 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 652: c_{tRet} = 4,64 min.

15 Producto intermedio 169.2



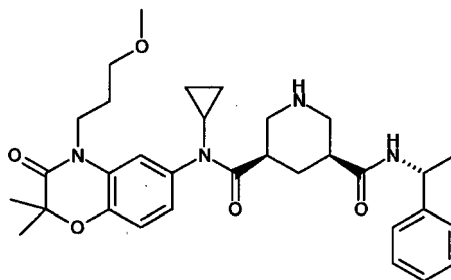
20 El producto intermedio 169.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 169.3 (700 mg, 1,63 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 417: c_{tRet} = 3,35 min.

Producto intermedio 169.3



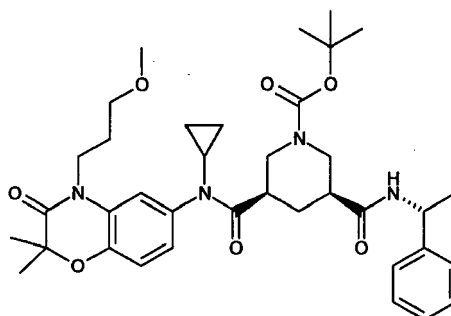
25 El producto intermedio 169.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 103.2 (400 mg, 2 mmol) con (3S,5R)-material de partida-F (575 mg, 2 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 431: c_{tRet} = 3,80 min.

Ejemplo 170



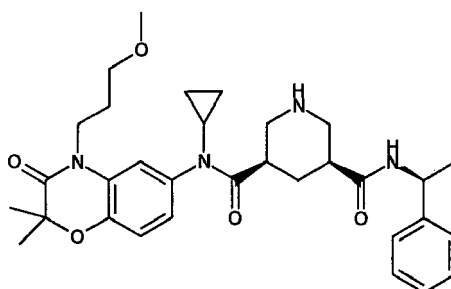
- 5 El Ejemplo 170 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 170.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 563: c_{Ret} = 2,99 min.

Producto intermedio 170.1



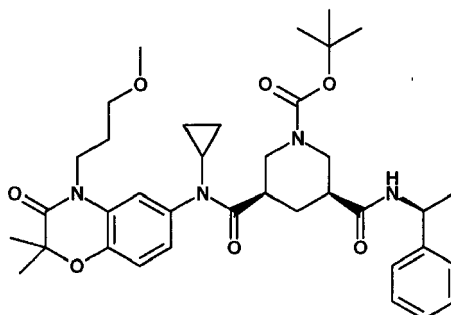
- 10 El producto intermedio 170.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (103 mg, 0,18 mmol) con (R)-(+)-feniletilamina (26 L, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 663: c_{Ret} = 3,87 min.

Ejemplo 171



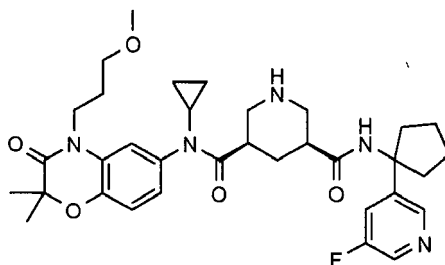
- 20 El Ejemplo 171 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 171.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 563: c_{Ret} = 2,96 min.

Producto intermedio 171.1



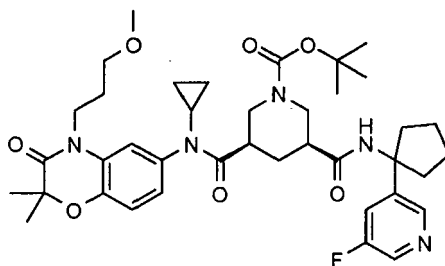
El producto intermedio 171.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (109 mg, 0,19 mmol) con (S)-(-)-feniletilamina (27 L, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 663: c_{tRet} = 4,01 min.

5 Ejemplo 172



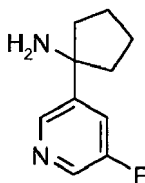
El Ejemplo 172 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 172.1 (95 mg, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 622: c_{tRet} = 2,45 min.

Producto intermedio 172.1



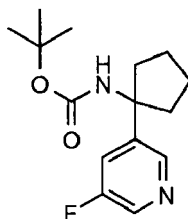
El producto intermedio 172.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 172.2 (44 mg, 0,172 mmol) con el producto intermedio 108.2 (80 mg, 0,143 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 722: c_{tRet} = 3,38 min.

Producto intermedio 172.2



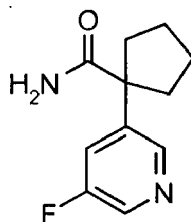
El producto intermedio 172.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 172.3 (200 mg, 0,71 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 181: c_{tRet} = 1,42 min.

Producto intermedio 172.3



El producto intermedio 172.3 se sintetiza mediante la reacción de transposición del producto intermedio 172.4 (300 mg, 1,44 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 281: c_{tRet} = 2,63 min.

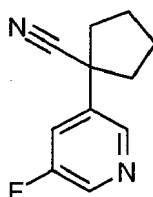
Producto intermedio 172.4



- 5 El producto intermedio 172.4 se sintetiza mediante la reacción del producto intermedio 172.5 (400 mg, 2,1 mmol) con trimetilsilanolato de potasio (600 mg, pureza del 90%, 4,2 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 122.4: Sólido blanco, ES-EM: M+H = 209: c_{tRet} = 1,60 min.

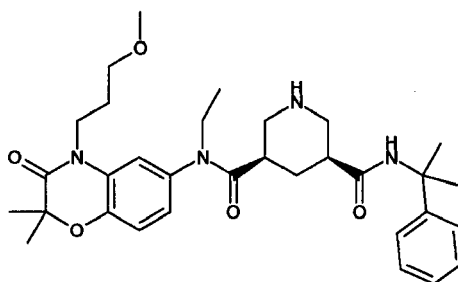
Producto intermedio 172.5

10



- 15 El producto intermedio 172.5 se sintetiza mediante la reacción de 3,5-difluoropiridina (1,9 g, 12,6 mmol) con ciclopentanocarbonitrilo (1 g, 10,5 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 122.5. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 279: c_{tRet} = 3,05 min.

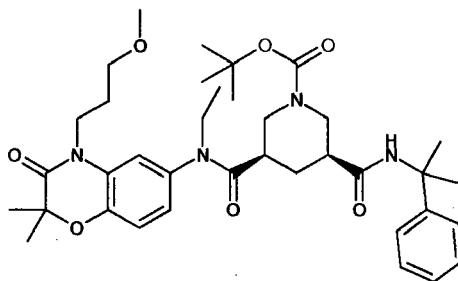
Ejemplo 173



- 20 El Ejemplo 173 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 173.1 (153 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 565: A_{tRet} = 2,82 min.

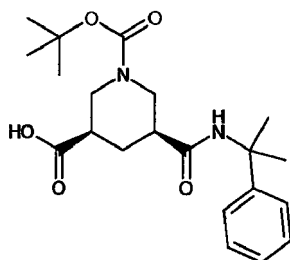
Producto intermedio 173.1

25



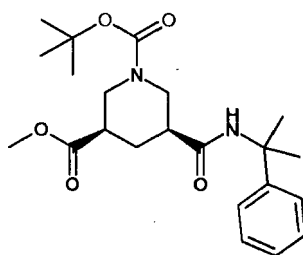
- 30 El producto intermedio 173.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 173.2 (150 mg, 0,38 mmol) y el producto intermedio 127.2 (117 mg, 0,4 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 665: A_{tRet} = 4,03 min.

Producto intermedio 173.2



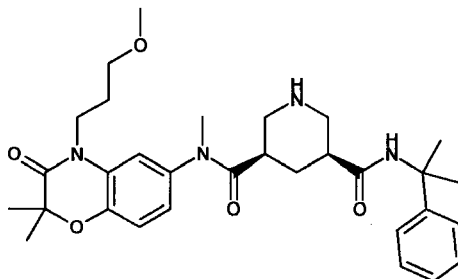
El producto intermedio 173.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 173.3 (474 mg, 1,17 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Cristal incoloro, ES-EM: M+H = 391: t_{Ret} = 3,10 min.

Producto intermedio 173.3



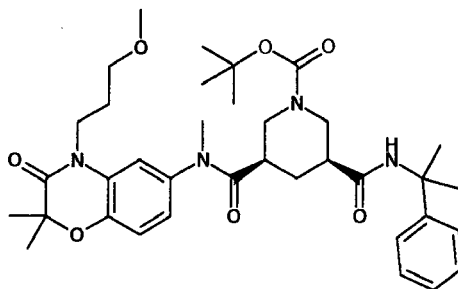
El producto intermedio 173.2 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (431 mg, 1,5 mmol) con cumilamina (264 mg, 1,95 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.3. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 405: t_{Ret} = 3,54 min.

Ejemplo 174



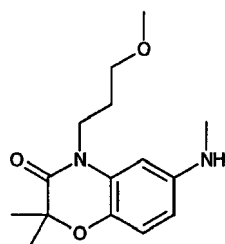
El Ejemplo 174 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 174.1 (157 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 551: t_{Ret} = 2,68 min.

Producto intermedio 174.1



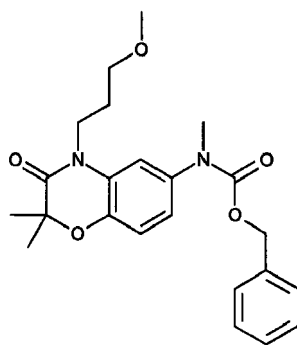
El producto intermedio 174.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 173.2 (150 mg, 0,38 mmol) y el producto intermedio 174.2 (112 mg, 0,4 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 651: t_{Ret} = 3,85 min.

Producto intermedio 174.2



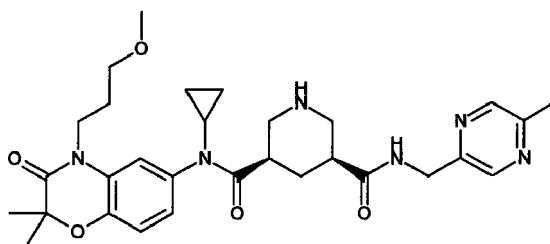
A temperatura ambiente, una disolución metanólica (37 mL) del producto intermedio 174.3 (1,84 g, 4,46 mmol) se trata con el 10% de Pd/C (0,18 g), se agita durante 2 h con burbujeo de un flujo continuo de H₂, se trata con corriente de N₂ y se filtra sobre un lecho de Celite. Tras lavar la torta con MeOH varias veces, el filtrado combinado se evapora para dar el compuesto deseado como material cristalino amarillo claro. R_f (hexano/EtOAc 1:1) 0,33. ¹H-RMN (270 MHz, CDCl₃) 1,45 (s), 1,90 - 1,95 (m, 2 H), 2,82 (s), 3,34 (s), 3,43 (s. a.), 3,45 (t, J = 6,0), 3,96 (t, J = 6,0), 6,25 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,36 (d, J = 0,4), 6,80 (d, J = 9,0). ¹³C-RMN (67,5 MHz, CDCl₃) 169,1 (s), 144,9 (s), 135,0 (s), 129,6 (s), 118,0 (d), 107,0 (d), 99,3 (d), 77,5 (s), 69,9 (t), 58,7 (q), 39,2 (t), 31,3 (q), 27,7 (t), 23,6 (2q).

Producto intermedio 174.3



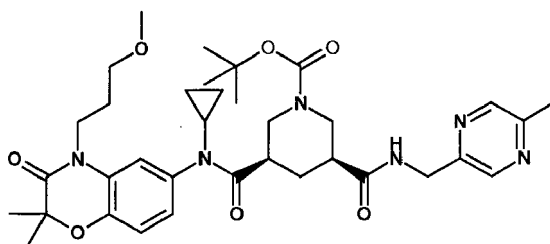
A 0°C, una disolución del producto intermedio 127.4 (1,811 g, 4,54 mmol) y yodometano (1,4 mL, 22,5 mmol) en DMF (18 mL) se trata con el 60% de NaH (0,228 g, 5,70 mmol) a lo largo de 5 min, la mezcla se agita a 0°C durante 40 min, se calienta hasta temperatura ambiente, se agita durante 14 h, y se vierte en H₂O (120 mL). Tras la extracción de la mezcla con EtOAc (2 x 15 mL) y Et₂O (2 x 15 mL), la fase orgánica combinada se lava con H₂O (25 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (70 g, hexano/EtOAc 4:3) da el compuesto deseado como un aceite incoloro. R_f (hexano/EtOAc 3:2) 0,42. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,50 (s), 1,81 - 1,90 (m, 2 H), 3,29 (s), 3,30 (s), 3,38 (t, J = 3,5), 3,92 (t, J = 3,5), 5,16 (s), 6,80 - 6,96 (m, 3 H), 7,20 - 7,33 (m, 5 H).

Ejemplo 175



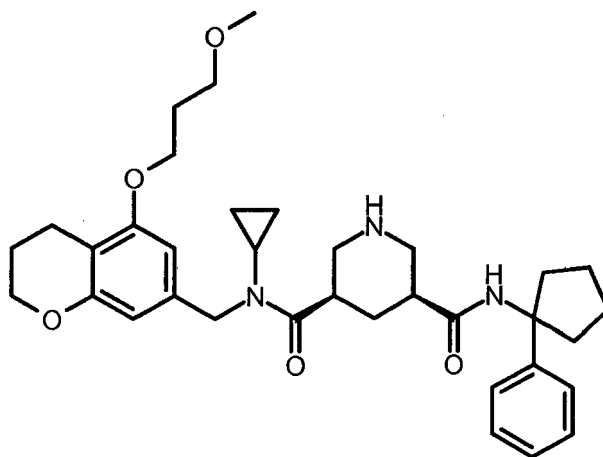
El Ejemplo 175 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 175.1 (75 mg, 0,11 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 565: A_{tRet} = 2,20 min.

Producto intermedio 175.1



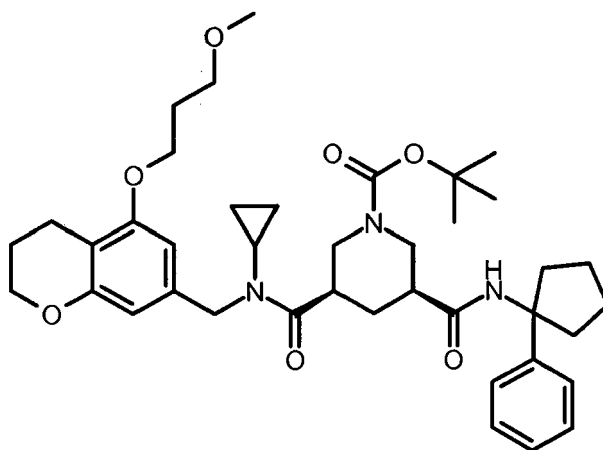
El producto intermedio 175.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y C-(5-metilpirazin-2-il)metilamina (29 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 665: t_{Ret} = 1,81 min.

Ejemplo 176



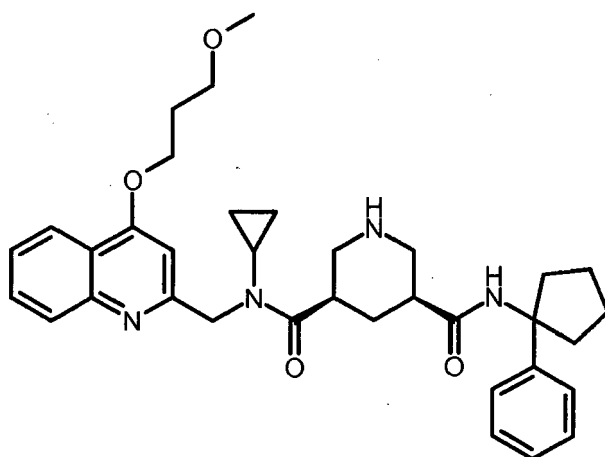
El Ejemplo 176 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 176.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 590: t_{Ret} = 3,13 min.

Producto intermedio 176.1



El producto intermedio 176.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 169.2 (79,9 mg, 0,19 mmol) y el producto intermedio 107.2 (55,9 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 690: t_{Ret} = 4,50 min.

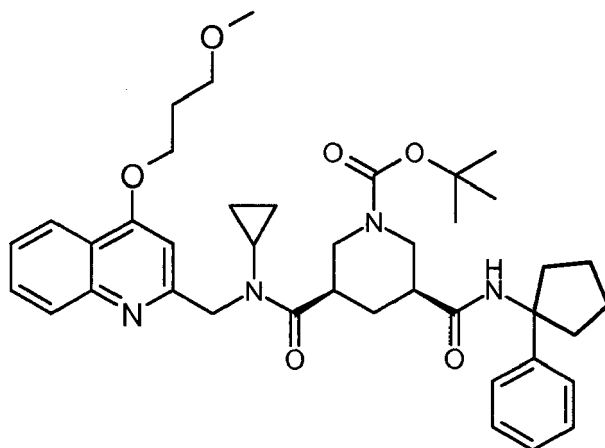
Ejemplo 177



El Ejemplo 177 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 177.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 585: t_{Ret} = 2,43 min.

5

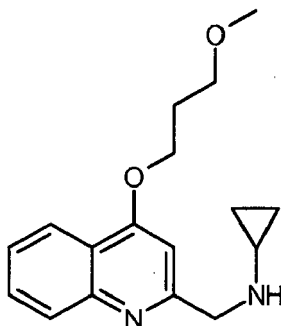
Producto intermedio 177.1



10 El producto intermedio 177.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 169.2 (107,3 mg, 0,26 mmol) y el producto intermedio 177.2 (79,21 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: ES-EM: M+H = 585: t_{Ret} = 2,43 min.

Producto intermedio 177.2

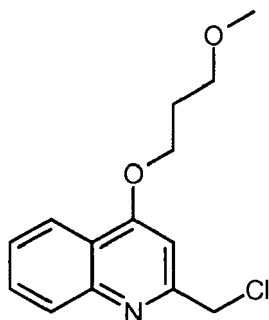
15



A una disolución de ciclopropilamina (2,5 mL, 35,52 mmol) en DMF (1 mL) bajo N_2 a 0°C, se le añade lentamente la sal de clorhidrato del producto intermedio 177.3 (396,5 mg, 1,31 mmol) disuelta en DMF (3 mL). La mezcla resultante se agita a ta durante 1 hora. La reacción se extingue con H_2O y se extrae con EtOAc, se lava con H_2O , se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 177.2 (336,8 mg): ES-EM: M+H = 585: t_{Ret} = 2,43 min.

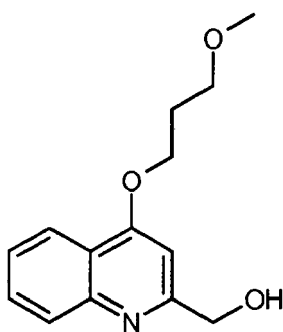
20

Producto intermedio 177.3



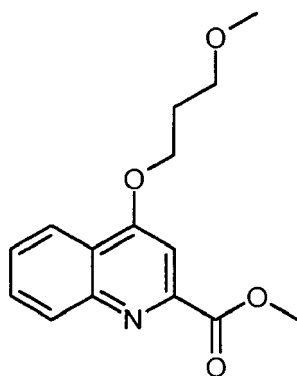
5 A la disolución de producto intermedio 177.4 (293 mg, 1,184 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo N_2 a 0°C , se le añade SOCl_2 (0,43 mL, 5,92 mmol). La disolución de reacción se agita a ta durante la noche. La concentración bajo presión reducida da la sal de clorhidrato del producto intermedio 177.3. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 265,96$; $\text{At}_{\text{Ret}} = 2,05$ min.

Producto intermedio 177.4



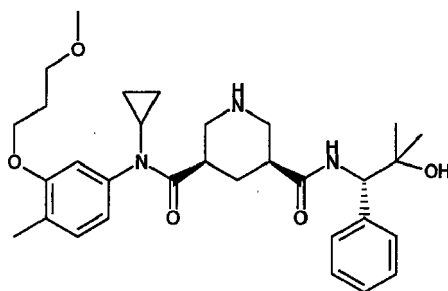
10 A una disolución de producto intermedio 177.5 (624 mg, 2,26 mmol) en MeOH (50 mL) bajo N_2 a 0°C , se le añade NaBH_4 (112 mg, 2,96 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. Después, se añade NaBH_4 en exceso (624,5 mg, 16,54 mmol) a la disolución de reacción. La disolución resultante se agita a ta durante 2 h. Tras la
15 concentración bajo presión reducida, se añade NaHCO_3 ac. y la mezcla resultante se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 177.4 deseado. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 248$, $\text{At}_{\text{Ret}} = 1,82$ min.

20 Producto intermedio 177.5



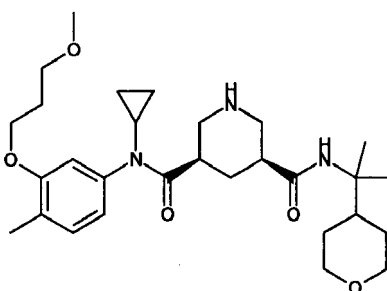
25 El producto intermedio 177.5 se sintetiza mediante la alquilación de 4-oxo-1,4-dihidro-2-quinolincarboxilato de metilo (Bioorganic & Medicinal Chemistry 20, 5453-5463, 2004) (78,4 mg, 0,38 mmol) con 3-metoxi-propan-1-ol (0,037 mL, 0,39 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 62.5. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 276$, $\text{At}_{\text{Ret}} = 2,17$ min.

Ejemplo 178



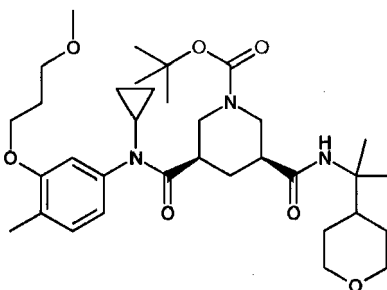
El Ejemplo 178 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 113.2 (120 mg, 0,24 mmol) y (S)-1-amino-2-metil-1-fenilpropan-2-ol (65 mg, 0,32 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1 seguido por la desprotección del grupo Boc con TMSOTf y 2,6-lutidina. ES-EM: M+H = 538: c_{tRef} = 3,0 min.

Ejemplo 179



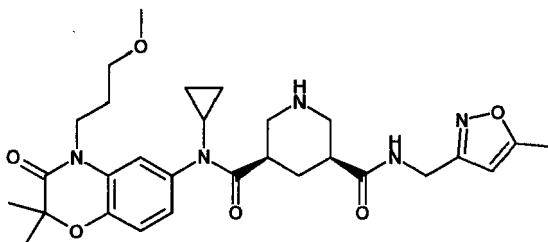
El Ejemplo 179 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 179.1 (93 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 516: c_{tRet} = 2,79 min.

Producto intermedio 179.1

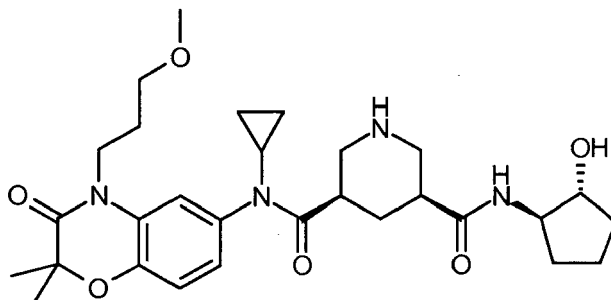


El producto intermedio 179.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 113.2 (120 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de 1-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina (J. Med. Chem. 1996, 39, 2795) (88 mg, 0,49 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 616: b_{tRet} = 2,04 min.

Ejemplo 180

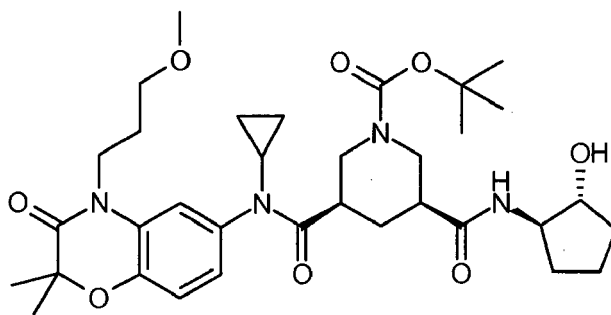


El Ejemplo 180 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y C-(5-metilisoxazol-3-il)metilamina (40 mg, 0,36 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1 seguido por la desprotección del grupo Boc con HCl 4 N/dioxano. ES-EM: M+H = 554: c_{tRet} = 2,56 min.

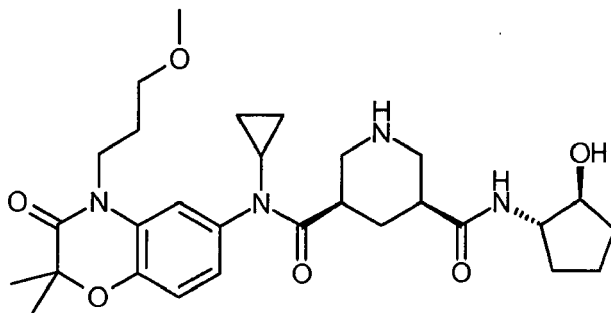
Ejemplo 181

- 5 El Ejemplo 181 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 181.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Los diastereómeros pueden separarse mediante HPLC preparativa inversa: $M+H = 543$, $c_{Ret} = 2,33$ min.

Producto intermedio 181.1

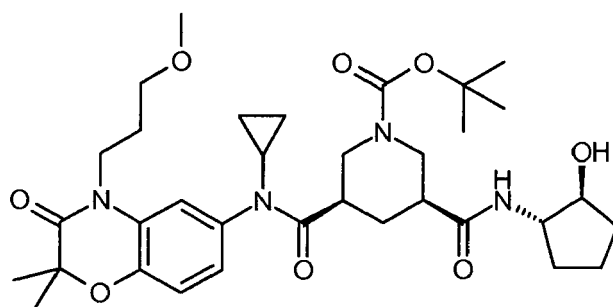


- 15 El producto intermedio 181.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) y trans-2-amino-ciclopentanol racémico (36,8 mg, 0,268 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: $M+H = 643$; $c_{Ret} = 3,35$ min.

Ejemplo 182

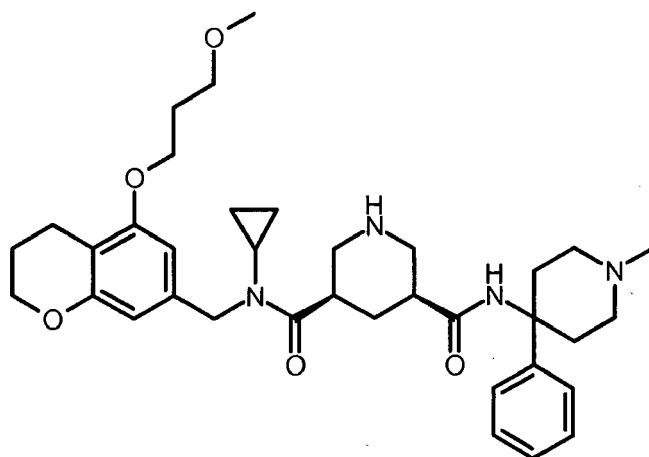
- 20 El Ejemplo 182 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 182.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. $M+H = 543$, $c_{Ret} = 2,51$ min.

Producto intermedio 182.1



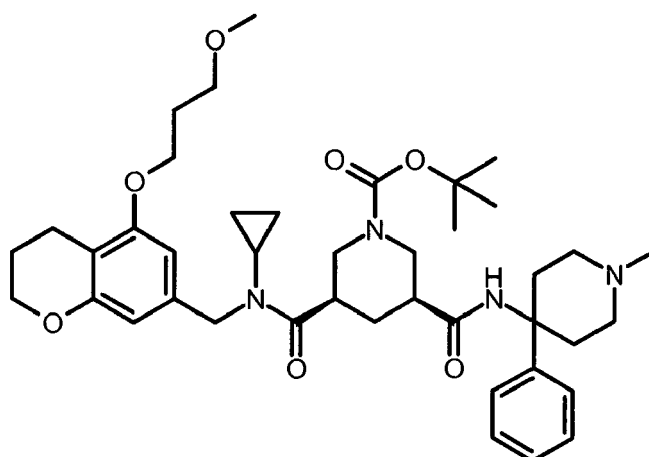
El producto intermedio 182.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) y (1S,2S)-trans-2-amino-ciclopentanol (36,8 mg, 0,268 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 643: c_{Ret} = 3,43 min.

Ejemplo 183



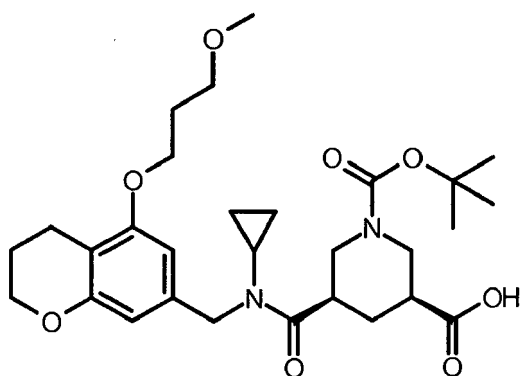
El Ejemplo 183 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 183.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. M+H = 619, c_{Ret} = 2,62 min.

Producto intermedio 183.1



El producto intermedio 183.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 183.2 (62,3 mg, 0,114 mmol) y el producto intermedio 103.2 (30 mg, 0,113 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 719: c_{Ret} = 3,51 min.

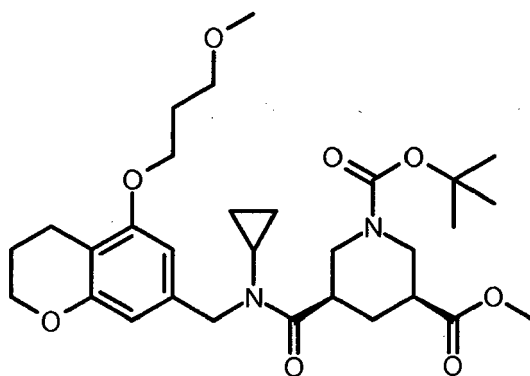
Producto intermedio 183.2



El producto intermedio 183.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 183.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: M+H = 546: t_{Ret} = 1,97 min.

5

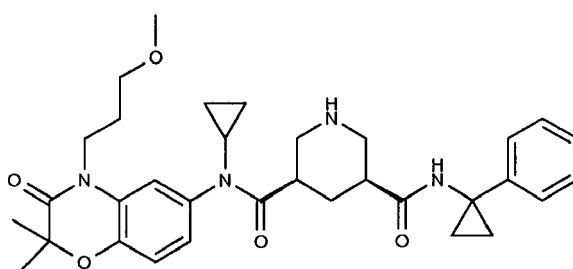
Producto intermedio 183.3



10 El producto intermedio 183.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R,5R)-material de partida F (150 mg, 0,52 mmol) con el producto intermedio 95.2 (152 mg, 0,52 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.3: ES-EM: M+H = 561: t_{Ret} = 2,14 min.

Ejemplo 184

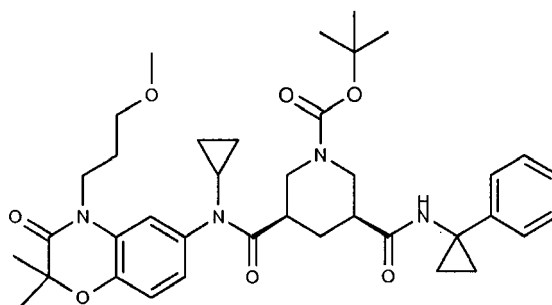
15



El Ejemplo 184 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 184.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 575: t_{Ret} = 2,94 min.

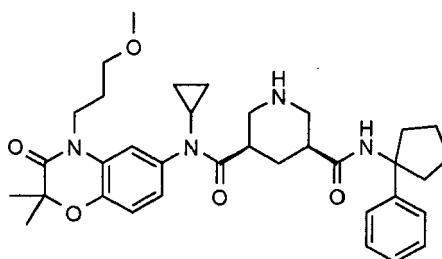
20

Producto intermedio 184.1



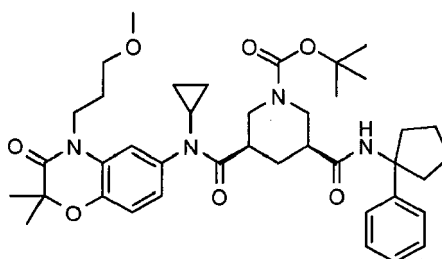
El producto intermedio 184.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (112 mg, 0,2 mmol) y 1-fenilciclopropilamina (32 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: $[M+H]^+ = 675$; HPLC: $c_{Ret} = 3,95$ min.

Ejemplo 185



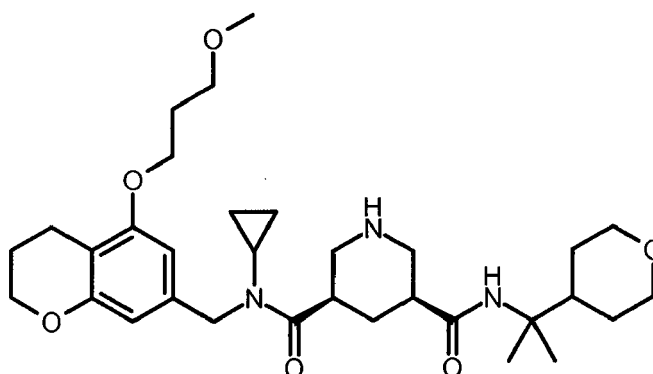
El Ejemplo 185 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 185.1 (38 mg, 0,06 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2: Material amorfo blanco, ES-EM: $M+H = 603$: $c_{Ret} = 2,87$ min.

Producto intermedio 185.1



El producto intermedio 185.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 103.2 (21 mg, 0,11 mmol) con el producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: Material amorfo blanco, ES-EM: $M+H = 703$: $c_{Ret} = 4,28$ min.

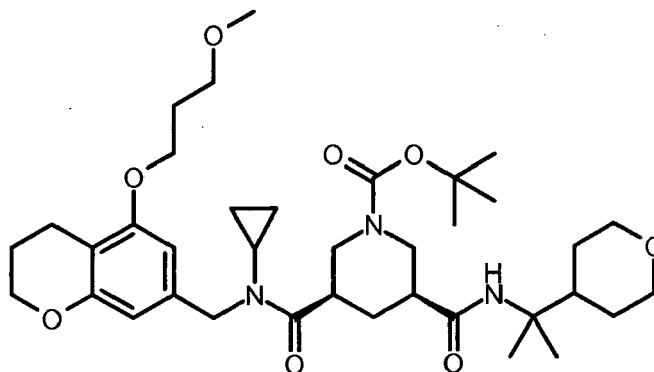
Ejemplo 186



El Ejemplo 186 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 186.1 de manera análoga a la

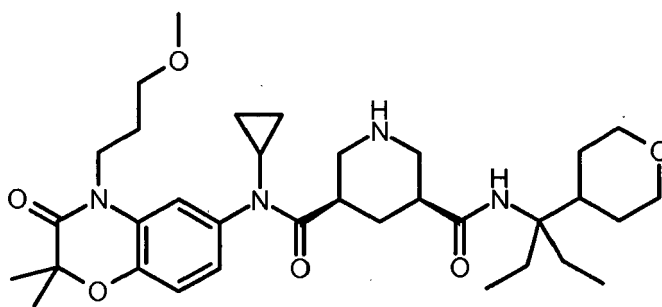
preparación del Ejemplo 19. Material blanco: $M+H = 572$, $t_{Ret} = 2,57$ min.

Producto intermedio 186.1



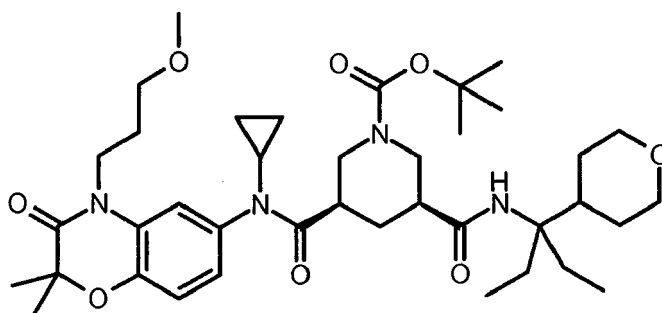
El producto intermedio 186.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 181.2 (46,7 mg, 0,085 mmol) y clorhidrato de 1-metil-1-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina (J. Med. Chem. 1996, 39, 2795) (23 mg, 0,128 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: $M+H = 672$; $t_{Ret} = 3,79$ min.

Ejemplo 187



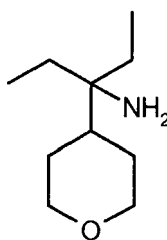
El Ejemplo 187 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 187.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: $M+H = 613$, $t_{Ret} = 3,01$ min.

Producto intermedio 187.1



El producto intermedio 187.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 187.2 (105 mg, 0,51 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: $M+H = 713$; $t_{Ret} = 4,05$ min.

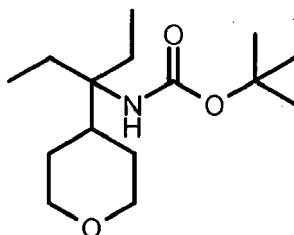
Producto intermedio 187.2



El producto intermedio 187.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 187.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: $M+H = 172$, $t_{Ret} = 1,20$ min.

5

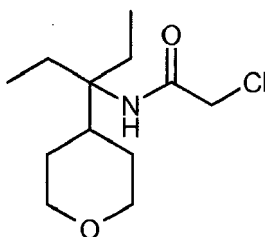
Producto intermedio 187.3



10 A una disolución del producto intermedio 187.4 (1,1565 g, 4,66 mmol) en EtOH (10 mL) / AcOH (2mL) bajo N_2 a ta, se le añade tiourea (426 mg, 5,6 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80°C durante 9 h. La concentración bajo presión reducida da la amina deseada. A una disolución del producto bruto en CH_2Cl_2 (20 mL) bajo N_2 a ta, se le añaden trietilamina (2,25 mL, 23,3 mmol) y Boc_2O (2,5 g, 11,65 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 1,5 h. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 187.3 deseado. $M+H-Boc = 172$, $t_{Ret} = 3,55$ min.

15

Producto intermedio 187.4

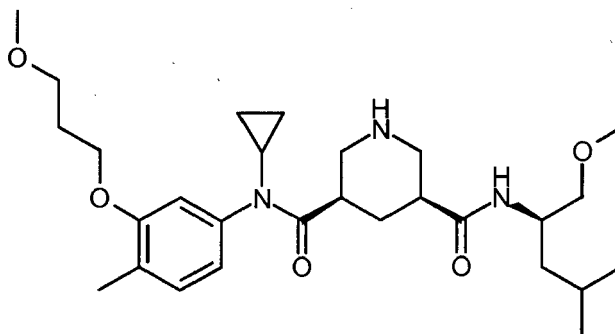


20

A una disolución de 3-(tetrahidro-piran-4-il)-pentanol (Collection of Czechoslovak Chemical Communications (1938), 10, 399-410) (991,1 mg, 5,75 mmol) y cloroacetronitrilo (0,44 mL) en AcOH (0,88 mL) bajo N_2 a 0°C, se le añade lentamente H_2SO_4 conc. (0,88 mL). Después, la disolución de reacción se calienta hasta ta y se agita a ta durante la noche. La reacción se extingue con $NaHCO_3$ ac. sat. y se extrae con EtOAc, se seca sobre $MgSO_4$. La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 187.4 (1,16 g). $M+H = 248$, $t_{Ret} = 2,57$ min.

25

Ejemplo 188

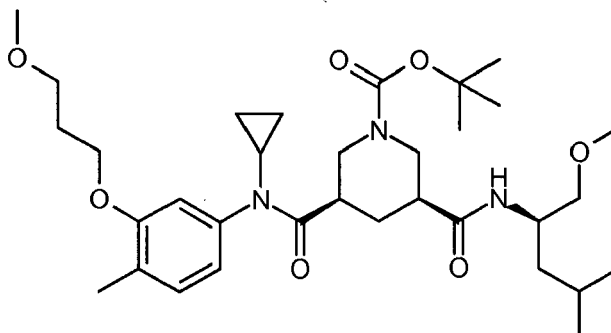


30

El Ejemplo 188 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 188.1 de manera análoga a la

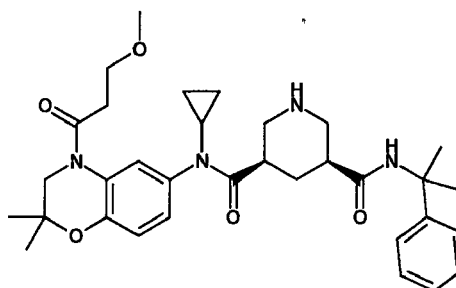
preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 504, c_{Ret} = 3,06 min.

Producto intermedio 188.1



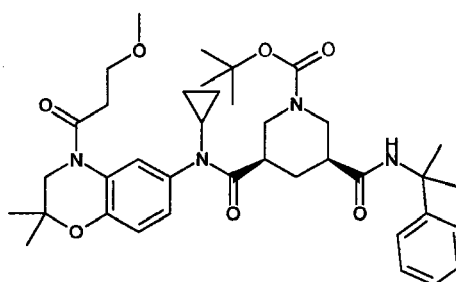
El producto intermedio 188.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 113.2 (72,8 mg, 0,148 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metoximetil-3-metilbutilamina (Org. Lett. 2001, 3, 1241) (105 mg, 0,51 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material blanco. ES-EM: M+H = 604: c_{Ret} = 4,30 min.

Ejemplo 189



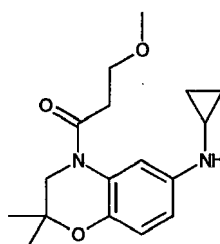
El Ejemplo 189 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 189.1 (175 mg, 0,26 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 577: c_{Ret} = 2,99 min.

Producto intermedio 189.1



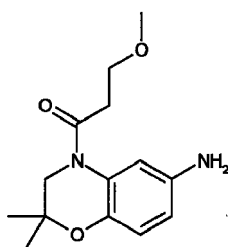
El producto intermedio 189.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 173.2 (160 mg, 0,41 mmol) y el producto intermedio 189.2 (125 mg, 0,41 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 677: b_{Ret} = 2,1 min.

Producto intermedio 189.2



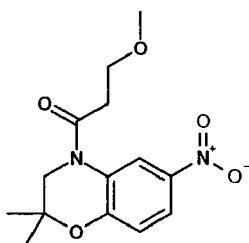
A temperatura ambiente, una disolución metanólica (7,5 mL) del producto intermedio 189.3 (941 mg, 3,56 mmol) se trata con AcOH (1,9 mL) y [(1-etoxiciclopropil)-oxi]trimetilsilano (0,71 mL, 3,56 mmol), se calienta hasta 60°C, se agita durante 1 h bajo reflujo. A la misma temperatura, a esta mezcla se le añade gota a gota una disolución metanólica (1,3 mL) de NaBH₃CN (0,255 g, 4,06 mmol) a lo largo de 5 min, y la mezcla resultante se agita a 60°C bajo reflujo durante 2 h, y se trata con CH₂Cl₂ (50 mL) y NaOH 5 N (10 mL). Tras separar las fases, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (15 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (30 g, hexano/EtOAc 1:1) da el compuesto deseado como un sólido amarillo. R_f (hexano/EtOAc 1:1) 0,48. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,48 - 0,53 (m, 2 H), 0,68 - 0,73 (m, 2 H), 1,30 (s), 2,34 - 2,41 (m, 1 H), 2,95 (s. a.), 3,32 (s), 3,74 (s. a.), 3,76 (t, J = 6,0), 3,96 (s. a.), 6. 54 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,60 - 6,81 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 9,0).

Producto intermedio 189.3



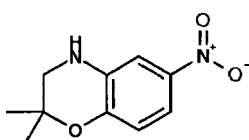
A temperatura ambiente, una disolución del producto intermedio 189.4 (1,178 g, 4,00 mmol) en EtOAc (18 mL) se trata con cloruro de estaño (II) dihidratado (3,15 g, 14,0 mmol), se calienta hasta 80°C, se agita durante 6 h bajo reflujo, se enfría hasta 0°C, y se trata con NaOH 5 N (20 mL). El precipitado resultante se retira por filtración, y se lava con EtOAc varias veces. Tras separar las fases del filtrado combinado, la fase orgánica se lava con salmuera (20 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora para dar el compuesto deseado como un aceite marrón. R_f (CH₂Cl₂/EtOAc 1:1) 0,30. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,32 (s), 2,91 (s. a.), 3,34 (s), 3,42 (s. a.), 3,71 (s. a.), 3,78 (t, J = 6,0), 6,46 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,46 - 6,68 (m, 1 H), 6,68 (d, J = 9,0).

Producto intermedio 189.4



A 0°C, una disolución del producto intermedio 189.5 (1,090 g, 5,23 mmol) en DMF (11 mL) se trata con K₂CO₃ (2,39 g, 17,3 mmol) y cloruro 3-metoxipropiónico (0,85 mL, 7,83 mmol), se agita a la misma temperatura durante 30 min, se calienta hasta temperatura ambiente, se agita durante 20 h, y se trata con cloruro de ácido adicional (0,85 mL, 7,83 mmol). Tras agitar durante 3 h, la mezcla se trata con cloruro de ácido adicional (4,0 mL, 36,9 mmol), se agita a la temperatura ambiental durante 1 h, se trata con NaOH 1 N (30 mL), y se extrae con EtOAc (3 x 20 mL) y Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica combinada se lava con NaOH 1 N (15 mL), NaOH 5 N (15 mL), y H₂O (2 x 20 mL), se seca (Na₂SO₄) y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (60 g, hexano/EtOAc 3:4) da el compuesto deseado como producto cristalino amarillo. R_f (hexano/EtOAc 1:1) 0,40. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,37 (s), 2,84 - 2,93 (m, 2 H), 3,38 (s), 3,72 - 3,84 (m, 2 H), 3,81 (t, J = 6,0), 6,95 (d, J = 9,0), 7,94 (dd, J = 9,0, 0,4), 7,94 - 8,93 (m, 1 H). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 170,1 (s), 140,4 (s), 121,7 (s), 120,3 (d), 117,8 (s y 2d), 77,2 (s), 68,7 (t), 59,0 (q), 34,4 (t), 24,6 (2q).

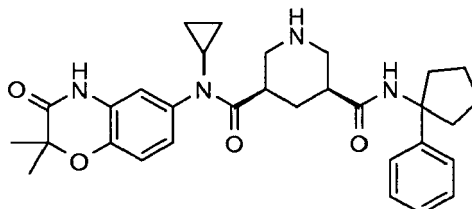
Producto intermedio 189.5



A 0°C, se añade en estado sólido 2,2-dimetil-6-nitro-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (5,763 g, 25,9 mmol) a una disolución 1,0 M de BH₃-THF (65 mL, 65,0 mmol). La mezcla se agita a la misma temperatura durante 15 min, se

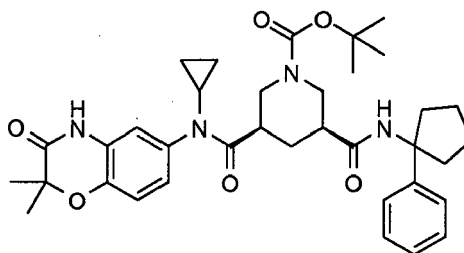
calienta hasta 80°C, se agita durante 3 h bajo reflujo, se enfría hasta 0°C, y se trata lentamente con MeOH (8 mL). Tras agitar a 80°C durante 1 h bajo reflujo, la disolución se enfría de nuevo hasta 0°C, se trata con HCl 12 N (8 mL), se calienta hasta 80°C, se agita durante 1 h bajo reflujo, y se evapora. Tras lavar el residuo con Et₂O varias veces, el sólido se trata con 280 mL de NaOH 0,2 N. El precipitado resultante se recoge mediante filtración, y se lava con H₂O varias veces para dar el compuesto deseado como un sólido amarillo. R_f (hexano/EtOAc 2:1) 0,50. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,38 (s), 3,12 (s), 4,11 (s. a.), 6,78 (d, J = 9,0), 7,49 (d, J = 0,4), 7,58 (dd, J = 9,0, 0,4).

Ejemplo 190



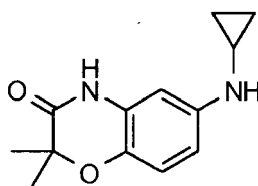
El Ejemplo 190 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 190.1 (70 mg, 0,11 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 531: c_{tRet} = 3,00 min.

Producto intermedio 190.1



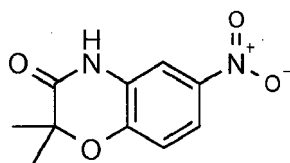
El producto intermedio 190.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 169.2 (50 mg, 0,12 mmol) con el producto intermedio 190.2 (45 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 631: c_{tRet} = 3,95 min.

Producto intermedio 190.2



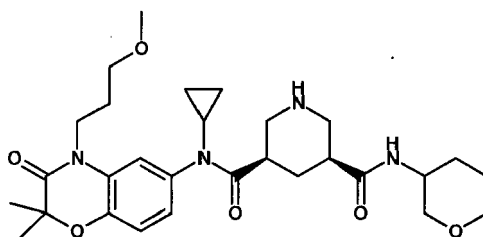
A temperatura ambiente, una disolución metanólica (240 mL) del producto intermedio 190.3 (28,2 g, 0,147 mol) se trata con AcOH (60 mL) y [(1-etoxiciclopropil)-oxi]trimetilsilano (29 mL, 0,147 mol, Aldrich), se calienta hasta 70°C, se agita durante 2 h bajo reflujo. A la misma temperatura, a esta mezcla se le añade gota a gota una disolución metanólica (50 mL) de NaBH₃CN (10,1 g, 0,161 mol) a lo largo de 5 min, y la mezcla resultante se agita a 70°C bajo reflujo durante 2 h, y se trata con CH₂Cl₂ (800 mL) y NaOH 5 N (400 mL). Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 200 mL). La fase orgánica combinada se lava con salmuera (300 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (1000 g, hexano/EtOAc 5:4) da el producto deseado como un sólido blanco. R_f (hexano/EtOAc 5:4) 0,48. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 0,46 - 0,53 (m, 2 H), 0,64 - 0,73 (m, 2 H), 1,50 (s), 2,36 - 2,43 (m, 1 H), 4,06 (s. a.), 6,25 (d, J = 0,4), 6,39 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,79 (d, J = 9,0). ¹³C-RMN (100 MHz, CDCl₃) 170,7 (s), 144,3 (s), 134,5 (s), 127,2 (s), 118,0 (d), 108,6 (d), 99,9 (d), 77,8 (s), 25,7 (d), 23,4 (2q), 7,3 (2t).

Producto intermedio 190.4



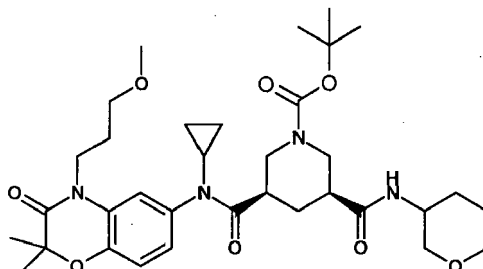
A temperatura ambiente, una disolución de 2-amino-4-nitrofenol (82,5 g, 0,54 mol, Tokyo Chemical Industry) en DMF (660 mL) se trata con 2-bromoisobutirato de etilo (160 mL, 1,07 mol) y KF (124,7 g, 2,15 mol), se agita a la misma temperatura durante 1 h, se calienta hasta 60°C, y se agita durante 48 h. Tras verter la mezcla en H₂O (3500 mL), el precipitado resultante se recoge mediante filtración, y se lava con H₂O y Et₂O varias veces para dar el producto deseado como un sólido amarillo. R_f (hexano/EtOAc 2:1) 0,42. ¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆) 1,48 (s), 7,16 (d, J = 9,0), 6,42 (d, J = 0,4), 8,00 (dd, J = 9,0, 0,4). ¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d₆) 167,7 (s), 147,5 (s), 142,0 (s), 128,0 (s), 119,2 (d), 117,3 (d), 110,3 (d), 78,9 (s), 23,7 (2q).

Ejemplo 191



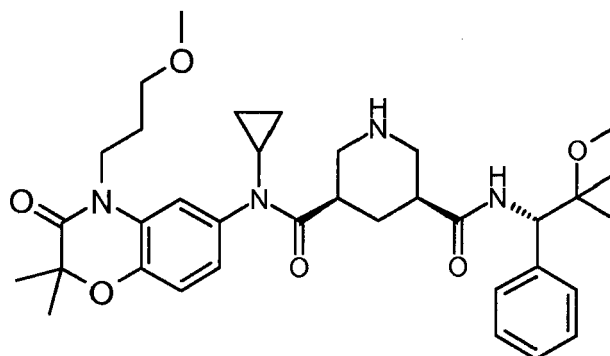
El Ejemplo 191 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 191.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 542: c_{tRet} = 2,53, 2,57 min.

Producto intermedio 191.1



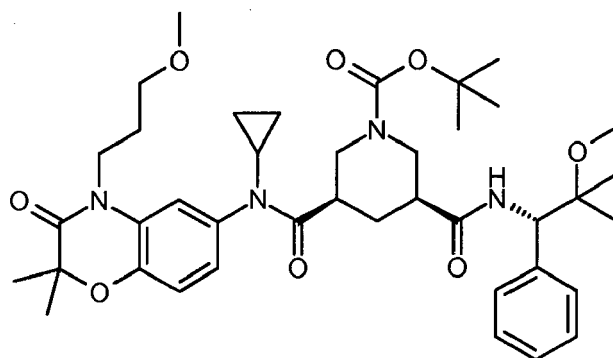
El producto intermedio 191.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (70 mg, 0,125 mmol) con tetrahidropiran-3-il-amina (25 mg, 0,182 mmol, CAS-675112-58-0) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 642: c_{tRet} = 1,93 min.

Ejemplo 192



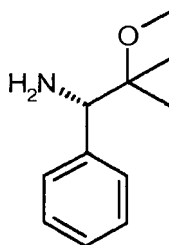
El Ejemplo 192 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 192.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621 c_{tRet} = 3,20 min.

Producto intermedio 192.1



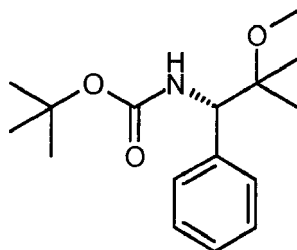
5 El producto intermedio 192.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (32,9 mg, 0,058 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 192.2 (12,7 mg, 0,058 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 721: t_{Ret} = 4,24 min.

Producto intermedio 192.2



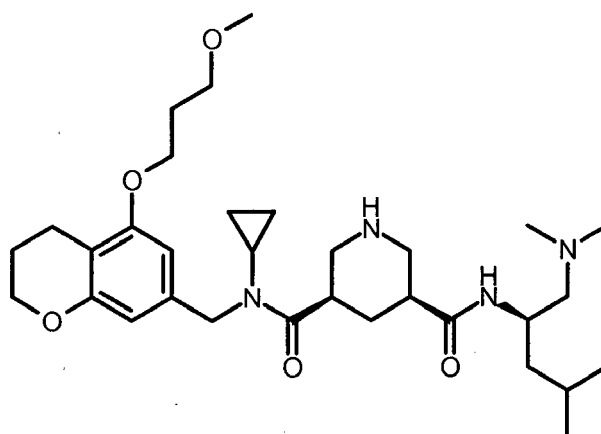
10 El producto intermedio 192.2 se sintetiza mediante la desprotección de producto intermedio 192.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco (para la sal de clorhidrato): M+H = 180 t_{Ret} = 1,90 min.

15 Producto intermedio 192.3



20 A una disolución de terc-butil-éster del ácido ((S)-2-hidroxi-2-metil-1-fenil-propil)-carbámico (Synthesis, 2004, 909) (112,1 mg, 0,422 mmol) en DMF (3 mL) bajo N₂ a 0°C, se le añade NaH (71 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 1,78 mmol). Tras agitar a ta durante 10 min, la disolución se enfría a 0°C. Después, se añade yoduro de metilo (26,27 L, 0,422 mmol) se añade a la mezcla de reacción. La disolución de reacción se agita a ta durante 1,25 h. La reacción se extingue con KHSO₄ ac. sat. y se extrae con EtOAc, se lava con H₂O, se seca sobre MgSO₄. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice para dar el
25 producto intermedio 192.3 deseado. M+H -tBu = 224 t_{Ret} = 3,97 min.

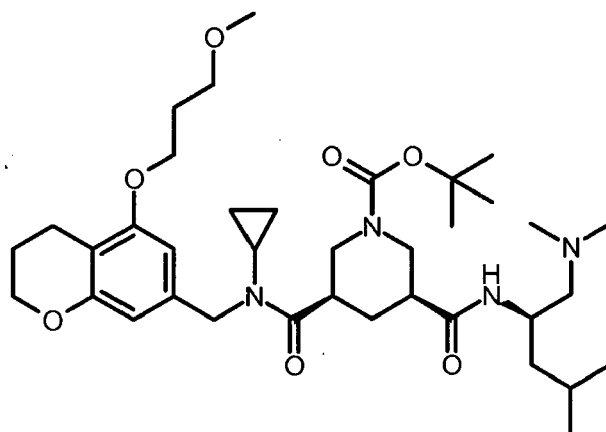
Ejemplo 193



El Ejemplo 193 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 193.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573 c_{Ret} = 2,67 min.

5

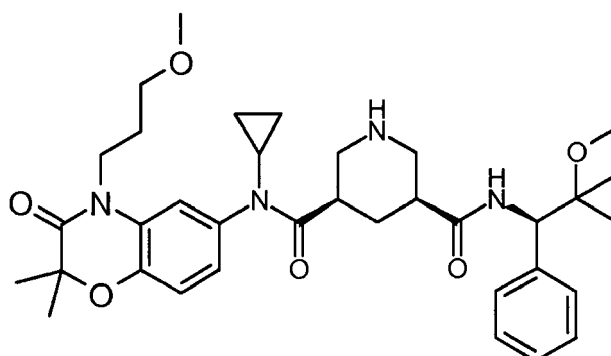
Producto intermedio 193.1



10 El producto intermedio 193.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 183.2 (38,2 mg, 0,0698 mmol) y clorhidrato de (R)-4,N*1*,N*1*-trimetilpentano-1,2-diamina (documento WO2006009869) (15,15 mg, 0,0698 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 673: c_{Ret} = 3,65 min.

Ejemplo 194

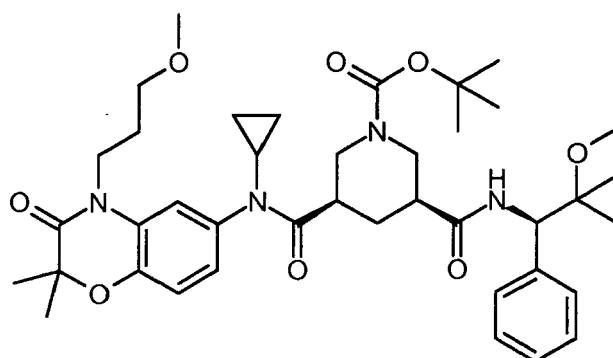
15



El Ejemplo 194 se sintetiza mediante la desprotección de producto intermedio 194.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621 c_{Ret} = 3,18 min.

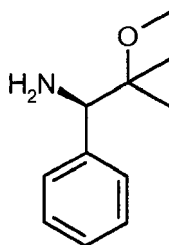
20

Producto intermedio 194.1



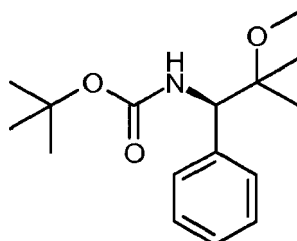
5 El producto intermedio 194.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (21,26 mg, 0,038 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 194.2 (13,7 mg, 0,063 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 721: t_{Ret} = 4,25 min.

Producto intermedio 194.2



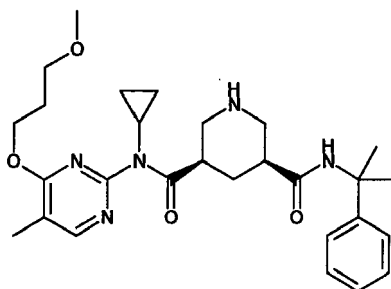
10 El producto intermedio 194.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 194.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco (para la sal de clorhidrato): M+H = 180 t_{Ret} = 1,89 min.

15 Producto intermedio 194.3



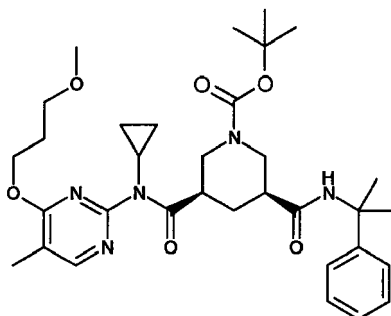
20 El producto intermedio 194.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((R)-2-hidroxí-2-metil-1-fenilpropil)-carbámico (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1999), (4), 387-398) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 192.3: M+H-Bu = 224 t_{Ret} = 3,96 min.

Ejemplo 195



25 El Ejemplo 195 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 195.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 509: t_{Ret} = 2,86 min.

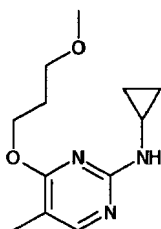
Producto intermedio 195.1



- 5 El producto intermedio 195.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 195.2 (34 mg, 0,143 mmol) y el producto intermedio 173.2 (46 mg, 0,118 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125: aceite incoloro; ES-EM: M+H = 609: t_{Ret} = 3,83 min.

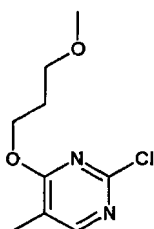
Producto intermedio 195.2

10



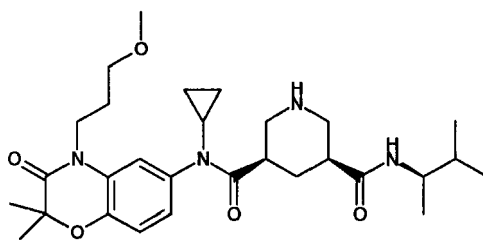
- 15 Una mezcla de producto intermedio 195.3 (260 mg, 1,2 mmol) y ciclopropilamina (210 mg, 3,7 mmol) en THF (4 mL) se agita en un tubo sellado a 100°C durante 10 h, después se irradia mediante microondas a 180°C durante 30min. Tras la dilución con EtOAc, la mezcla se lava con agua y salmuera, se seca sobre Mg_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 195.2: aceite amarillo pálido; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 0,51 (2H, m), 0,78 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,03 (2H, quint), 2,71 (1 H, m), 3,35 (3H, s), 3,52 (2H, t), 4,37 (2H, t), 5,03 (1 H, a), 7,87 (1 H, s).

20 Producto intermedio 195.3



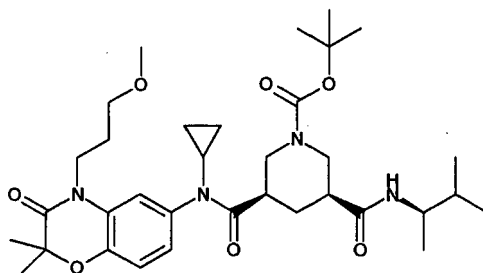
- 25 A una disolución de 3-metoxi-propan-1-ol (1,4 g, 15,5 mmol) en THF (20 mL) se le añade NaH (al 60%, 440 mg, 11 mmol) a 0°C. Tras agitar durante 30 min, la disolución resultante se transfiere a una disolución de 2,4-dicloro-5-metilpirimidina (2 g, 12,3 mmol) a -8°C. La mezcla se agita durante 50 min, después la reacción se extingue con la adición de KHSO_4 ac. La mezcla se extrae con éter, y los extractos se lavan con agua y salmuera. La fase orgánica se seca sobre Mg_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 195.3: aceite incoloro; ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 2,05 (2H, quint), 2,13 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,53 (2H, t), 4,48 (2H, t), 8,81 (1H, s).

Ejemplo 196



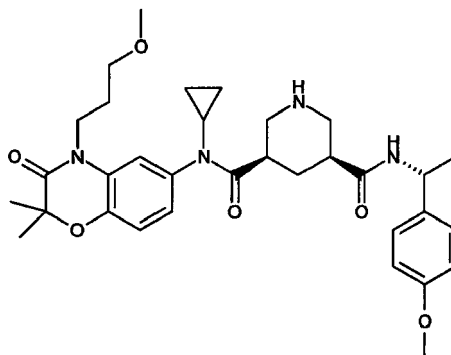
El Ejemplo 196 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 196.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 529: c_{Ret} = 2,89 min.

Producto intermedio 196.1



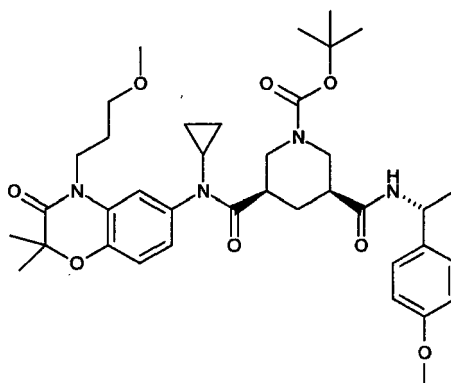
El producto intermedio 196.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (102 mg, 0,18 mmol) con (R)-(-)-2-amino-3-metilbutano (23 L, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 629: c_{Ret} = 3,93 min.

Ejemplo 197



El Ejemplo 197 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 197.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 593: c_{Ret} = 2,96 min.

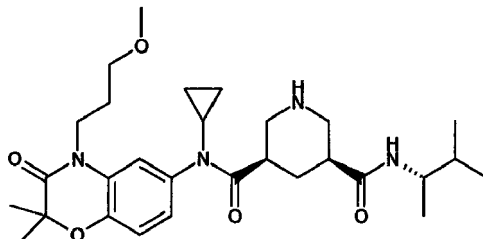
Producto intermedio 197.1



El producto intermedio 197.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (101 mg, 0,18 mmol) con (R)-(-)-2-amino-3-metilbutano (23 L, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 629: c_{Ret} = 3,93 min.

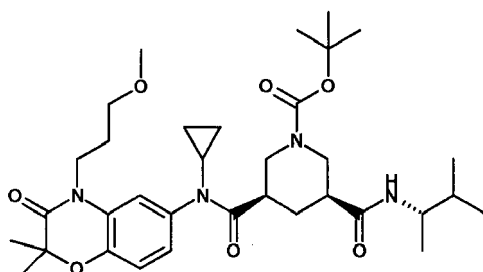
mmol) con (R)-(+)- 4-metoxi-metilbencilamina (29 L, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 693: c_{tRet} = 3,97 min.

Ejemplo 198



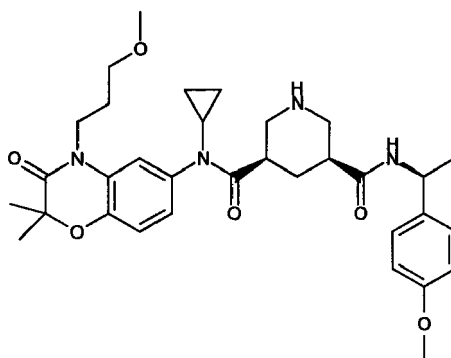
El Ejemplo 198 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 198.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 529: c_{tRet} = 2,87 min.

Producto intermedio 198.1



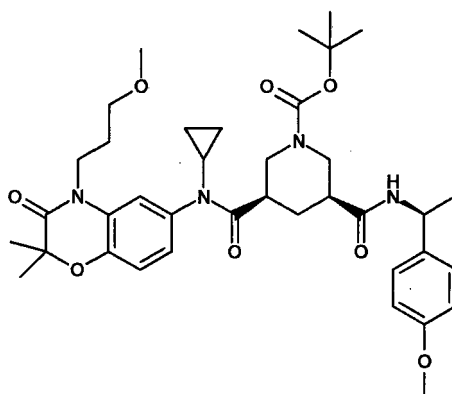
El producto intermedio 198.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (110 mg, 0,20 mmol) con (S)-(+)-2-amino-3-metilbutano (25 L, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 629: c_{tRet} = 3,96 min.

Ejemplo 199



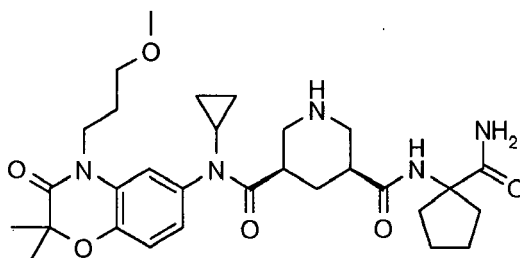
El Ejemplo 199 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 199.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 593: c_{tRet} = 2,97 min.

Producto intermedio 199.1



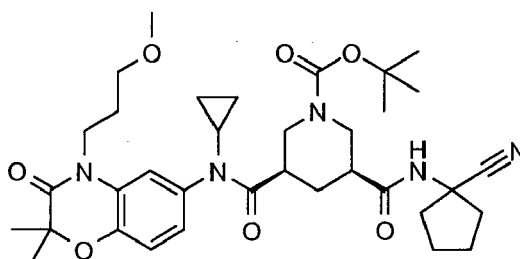
El producto intermedio 199.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (103 mg, 0,18 mmol) con (S)-(-)-4-metoxi-metilbencilamina (30 L, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 693: c_{Ret} = 3,98 min.

Ejemplo 200



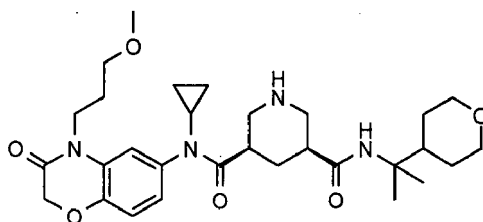
El Ejemplo 200 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 200.1 (100 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 570: c_{Ret} = 2,54 min.

Producto intermedio 200.1



El producto intermedio 200.1 se sintetiza mediante la condensación del clorhidrato de 1-aminociclopentanocarbonitrilo (32 mg, 0,216 mmol) con el producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 652: c_{Ret} = 3,81 min.

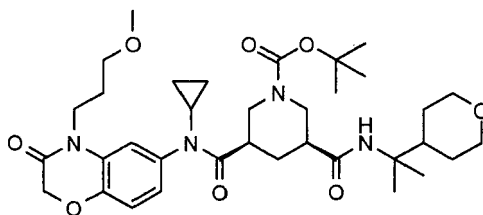
Ejemplo 201



El Ejemplo 201 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 201.1 (70 mg, 0,11 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 555: c_{Ret} = 2,40

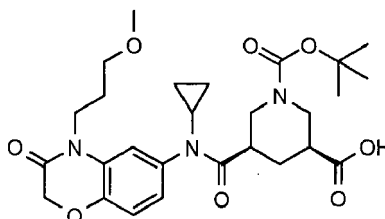
min.

Producto intermedio 201.1



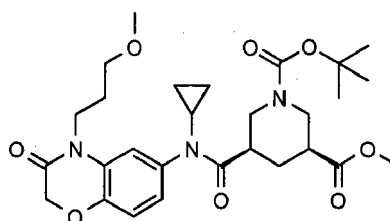
El producto intermedio 201.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 201.2 (100 mg, 0,19 mmol) con 1-metil-1-(tetrahidro-piran-4-il)etilamina (28 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 655: c_{Ret} = 3,32 min.

Producto intermedio 201.2



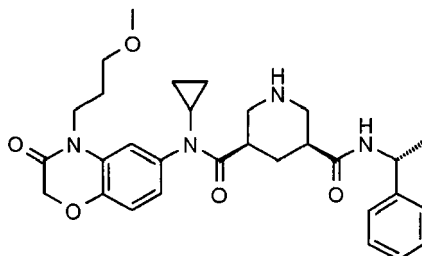
El producto intermedio 201.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 201.3 (400 mg, 0,74 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 530: c_{Ret} = 3,05 min.

Producto intermedio 201.3



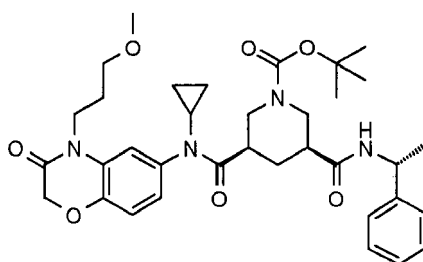
El producto intermedio 201.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 19.3 (303 mg, 1,04 mmol) con (3R, 5S)-material de partida-F (250 mg, 0,87 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 544: c_{Ret} = 3,42 min.

Ejemplo 202



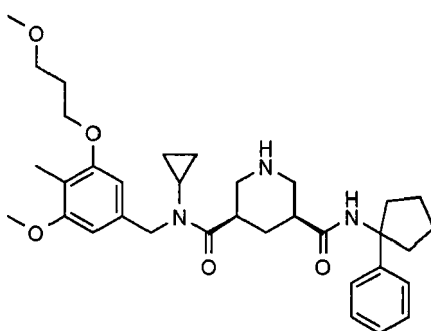
El Ejemplo 202 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 202.1 (80 mg, 0,13 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 633: c_{Ret} = 2,66 min.

Producto intermedio 202.1



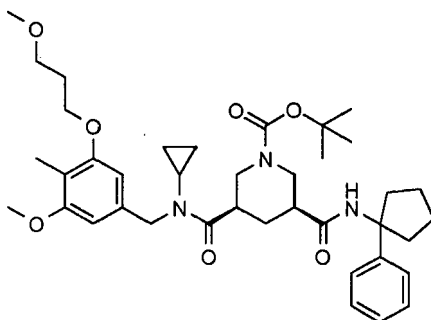
El producto intermedio 202.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 201.2 (100 mg, 0,19 mmol) con (R)-1-fenetilamina (28 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 633: c_{Ret} = 3,57 min.

Ejemplo 203



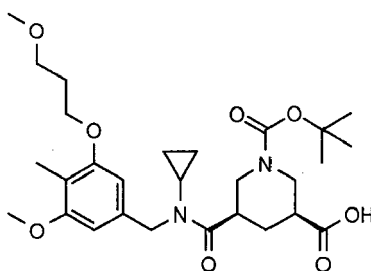
El Ejemplo 203 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 203.1 (30 mg, 0,04 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 578: c_{Ret} = 3,60 min.

Producto intermedio 203.1



El producto intermedio 203.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 203.2 (50 mg, 0,09 mmol) con el producto intermedio 103.2 (22 mg, 0,11 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 678: c_{Ret} = 4,62 min.

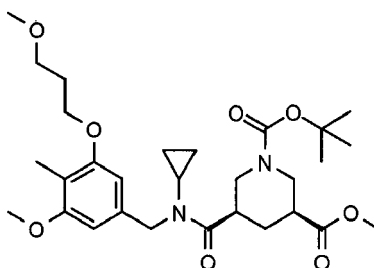
Producto intermedio 203.2



El producto intermedio 203.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 203.3 (250 mg, 0,46 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 535: c_{Ret}

= 3,88 min.

Producto intermedio 203.3

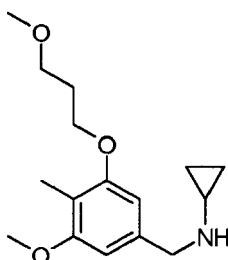


5

El producto intermedio 203.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 203.4 (160 mg, 573 mmol) con (3R, 5S)-material de partida-F (137 mg, 0,48 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 549: c_{tRet} = 4,31 min.

10

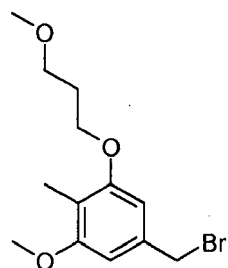
Producto intermedio 203.4



15 El producto intermedio 203.4 se sintetiza mediante la reacción del producto intermedio 203.5 (350 mg, 1,2 mmol) con ciclopropilamina (685 mg, 12 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 41.2: aceite amarillo, ES-EM: M+H = 280: c_{tRet} = 2,52 min.

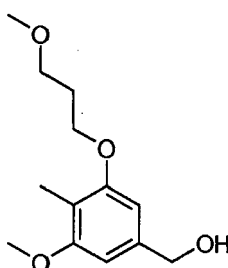
Producto intermedio 203.5

20



25 El producto intermedio 203.5 se sintetiza mediante la reacción del producto intermedio 203.6 (650 mg, 2,7 mmol) con N-bromosuccinimida (730 mg, 4,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 42.3: aceite amarillo, ES-EM: M+H = 303, 305: c_{tRet} = 4,06 min.

Producto intermedio 203.6

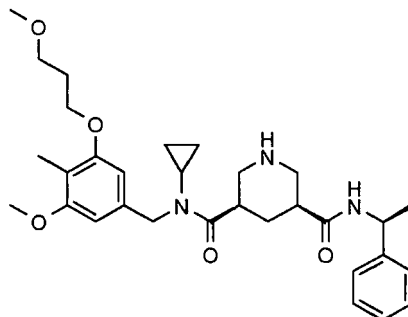


30

El producto intermedio 203.6 se sintetiza mediante la reducción de Mitsunobu del ácido 3-hidroxi-5-metoxi-4-metilbenzoico (n.º CAS. 72922-62-4, 1 g, 5,5 mmol) con 3-metoxipropanol seguido por la reducción de manera

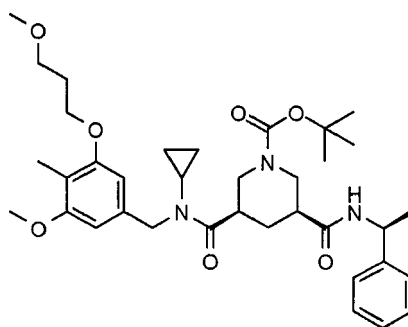
análoga a las preparaciones del producto intermedio 42.5 y el producto intermedio 62.5: aceite amarillo, ES-EM: $M+H = 241$: $c_{Ret} = 2,87$ min.

Ejemplo 204



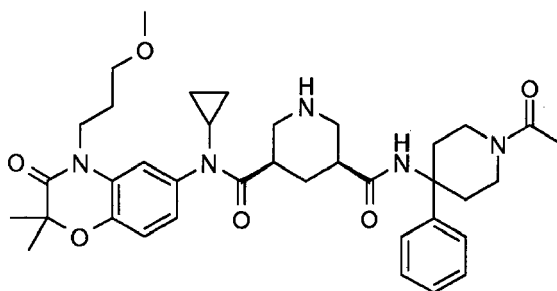
El Ejemplo 204 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 204.1 (40 mg, 0,06 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: $M+H = 538$: $c_{Ret} = 3,28$ min.

Producto intermedio 204.1



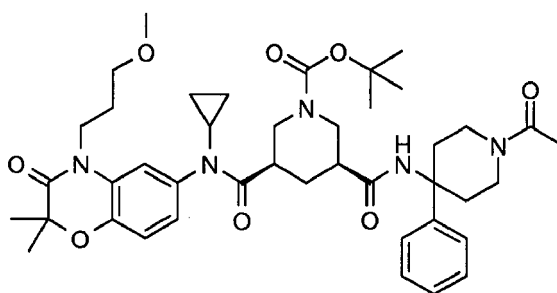
El producto intermedio 204.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 203.2 (50 mg, 0,09 mmol) con (R)-1- fenetilamina (14 mg, 0,11 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: $M+H = 638$: $c_{Ret} = 4,31$ min.

Ejemplo 205



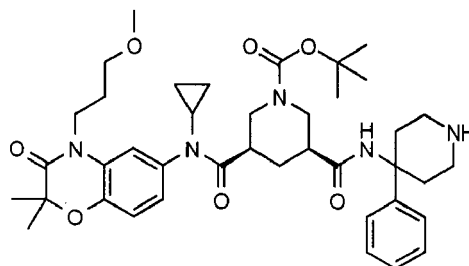
El Ejemplo 205 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 205.1 (60 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: $M+H = 660$: $c_{Ret} = 2,75$ min.

Producto intermedio 205.1



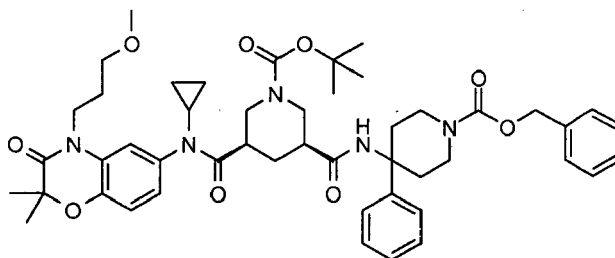
A una disolución de producto intermedio 205.2 (150 mg, 0,21 mmol) en CH_2Cl_2 acuoso se le añaden NaHCO_3 acuoso al 5% (1 mL) y anhídrido acético (103 mg, 1 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lava con NaHCO_3 acuoso al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación mediante RP-HPLC proporciona el producto intermedio 205.1: material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 760$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 3,65$ min.

Producto intermedio 205.2



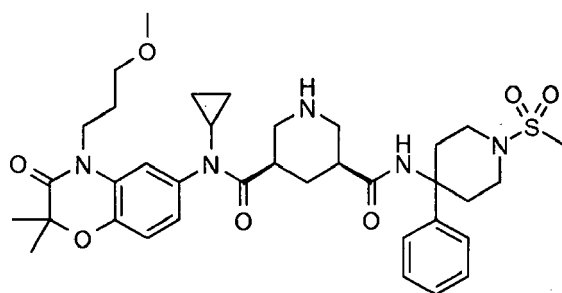
A una disolución de producto intermedio 205.3 (655 mg, 0,77 mmol) en CH_2Cl_2 (10 mL) se le añaden trietilsilano (600 mg, 5,2 mmol), trietilamina (155 mg, 1,54 mmol) y PdCl_2 (89 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 4 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se extingue con H_2O (50 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con NaHCO_3 ac. al 5%, H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO_2 proporciona el producto intermedio 205.2: material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 718$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 3,29$ min.

Producto intermedio 205.3



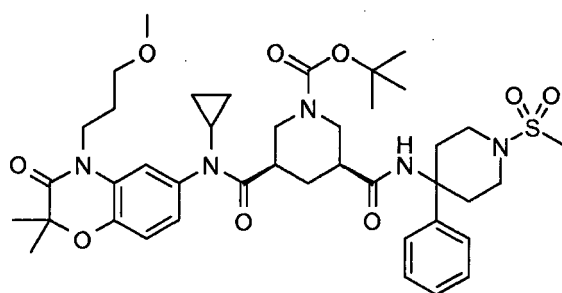
El producto intermedio 205.3 se sintetiza mediante la condensación del bencil-éster del ácido 4-amino-4-fenil-piperidin-1-carboxílico (n.º CAS, 619295-93-1, 310 mg, 1 mmol) con el producto intermedio 108.2 (467 mg, 0,83 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: aceite incoloro, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 852$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 4,43$ min.

Ejemplo 206



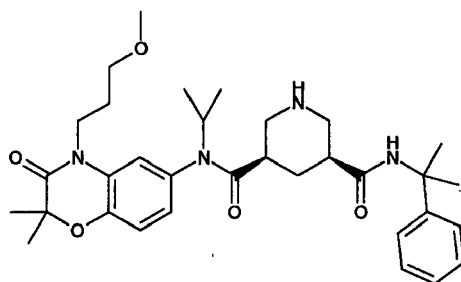
El Ejemplo 206 se sintetiza mediante la desprotección de producto intermedio 206.1 (55 mg, 0,07 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 696: c_{Ret} = 2,99 min.

Producto intermedio 206.1



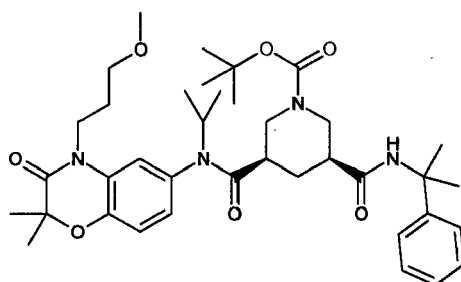
El producto intermedio 206.1 se sintetiza mediante la sulfonilación del producto intermedio 205.2 (150 mg, 0,21 mmol) con cloruro de metansulfonilo (114 mg, 1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 205.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 796: c_{Ret} = 3,88 min.

Ejemplo 207



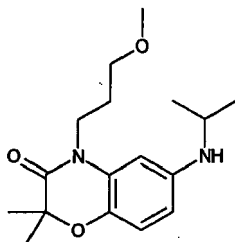
El Ejemplo 207 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 207.1 (57 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 579: c_{Ret} = 3,20 min.

Producto intermedio 207.1



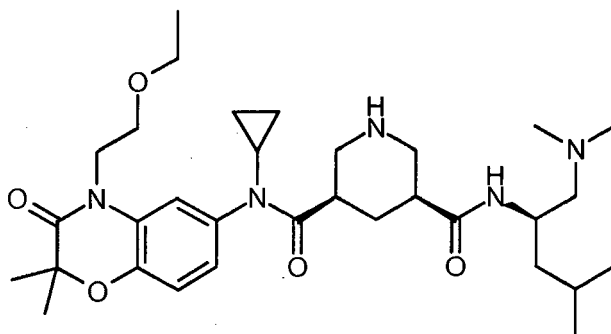
El producto intermedio 207.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 173.2 (50 mg, 0,128 mmol) y el producto intermedio 207.2 (39 mg, 0,128 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 679: b_{Ret} = 2,21 min.

Producto intermedio 207.2



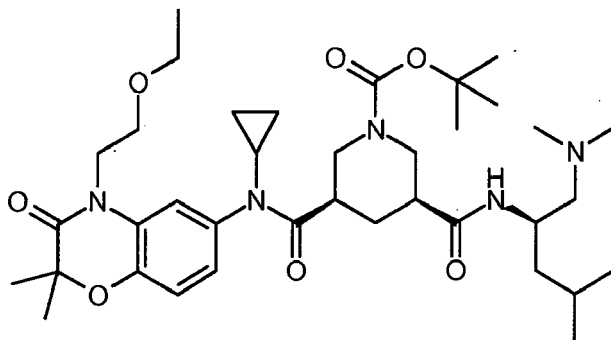
A temperatura ambiente, una disolución de producto intermedio 87.4 (1,530 g, 5,20 mmol) en EtOAc (15 mL) se trata con cloruro de estaño (II) dihidratado (4,17 g, 18,5 mmol), se calienta hasta 80°C, se agita durante 6 h bajo reflujo, se enfría hasta temperatura ambiente, y se trata con NaOH 5 N (10 mL). Tras la filtración para retirar el precipitado resultante, la torta se lava con una pequeña cantidad de EtOAc. A temperatura ambiente, el filtrado combinado se trata con 2-yodopropano (3,1 mL, 31,0 mmol), se calienta hasta 70°C, se agita durante 18 h a la misma temperatura bajo reflujo, y se enfría hasta temperatura ambiente. Tras la separación de las fases, la fase acuosa se extrae con EtOAc (3 x 6 mL), y la fase orgánica combinada se lava con salmuera (10 mL), se seca (Na₂SO₄), y se evapora. La cromatografía ultrarrápida en SiO₂ (70 g, hexano/EtOAc 11:8) da el producto deseado como un sólido amarillo claro. R_f (hexano/EtOAc 3:2) 0,45. ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) 1,21 (d, J = 6,2), 1,45 (s), 1,90 - 1,95 (m, 2 H), 3,34 (s), 3,40 (s. a.), 3,43 (t, J = 6,0), 3,55 (sep., J = 6,2), 3,94 (t, J = 6,0), 6,24 (dd, J = 9,0, 0,4), 6,32 (d, J = 0,4), 6,77 (d, J = 9,0).

Ejemplo 208



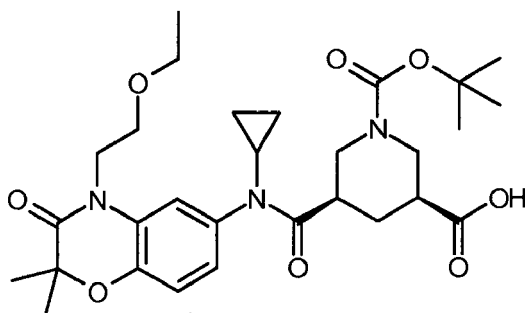
El Ejemplo 208 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 208.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 586 A_{tRet} = 2,25 min.

Producto intermedio 208.1



El producto intermedio 208.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (121,8 mg, 0,22 mmol) y clorhidrato de (R)-4,N*1*N*1*-trimetilpentano-1,2-diamina (documento WO2006009869) (47,2 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 686: A_{tRet} = 3,15 min.

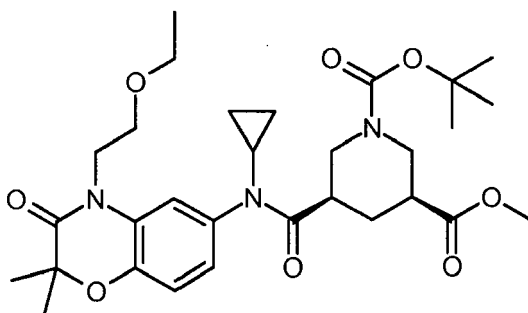
Producto intermedio 208.2



El producto intermedio 208.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 208.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: ES-EM: M+H = 560: c_{tRet} = 3,38 min.

5

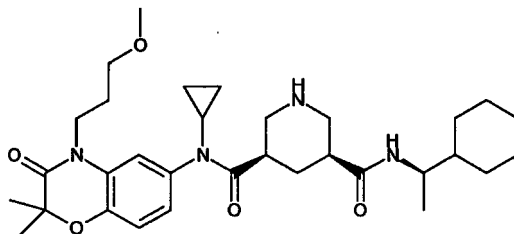
Producto intermedio 208.3



El producto intermedio 208.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R, 5R)-material de partida F (139,6 mg, 0,486 mmol) y el producto intermedio 150.2 (148 mg, 0,486 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 574: A_{tRet} = 3,80 min.

Ejemplo 209

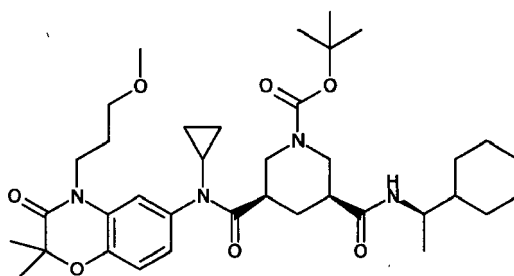
15



El Ejemplo 209 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 209.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 569: c_{tRet} = 3,27 min.

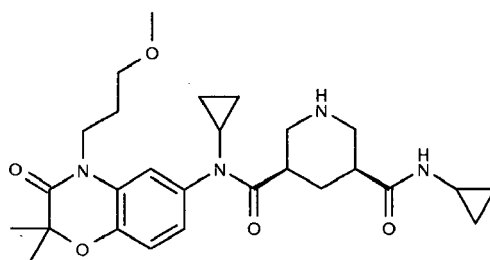
20

Producto intermedio 209.1



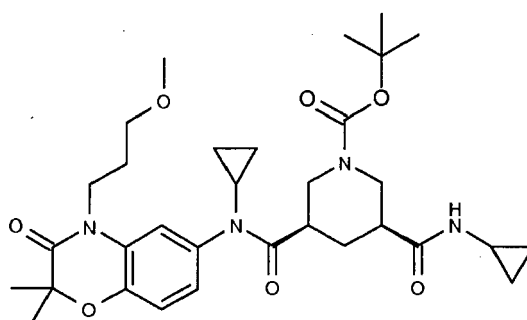
El producto intermedio 209.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (99 mg, 0,18 mmol) con (R)-(-)-1-ciclohexiletilamina (28 L, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 669: c_{tRet} = 4,20 min.

Ejemplo 210



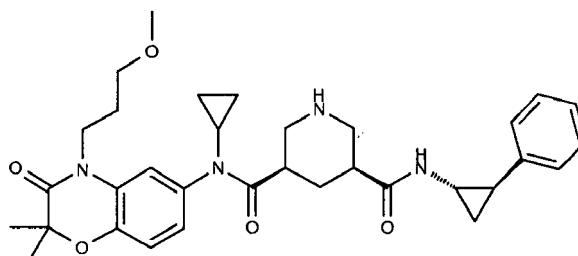
5 El Ejemplo 210 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 210.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,53: c_{tRet} = 499 min.

Producto intermedio 210.1



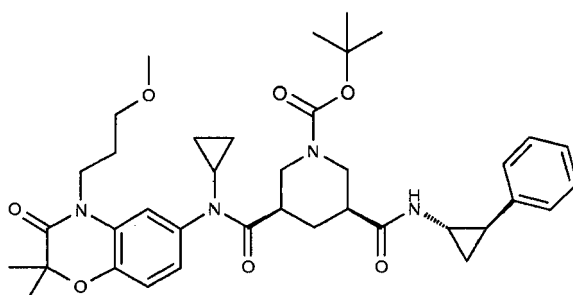
10 El producto intermedio 210.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (56 mg, 0,1 mmol) y ciclopropilamina (8 L, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 599: c_{tRet} = 3,53 min.

15 Ejemplo 211

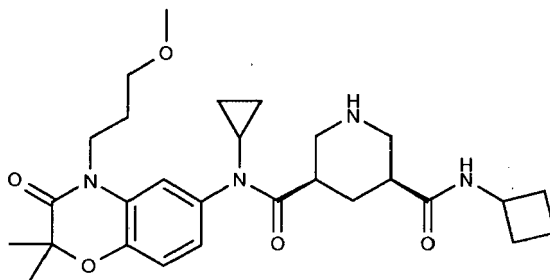


20 El Ejemplo 211 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 211.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 3,08: c_{tRet} = 575 min.

Producto intermedio 211.1

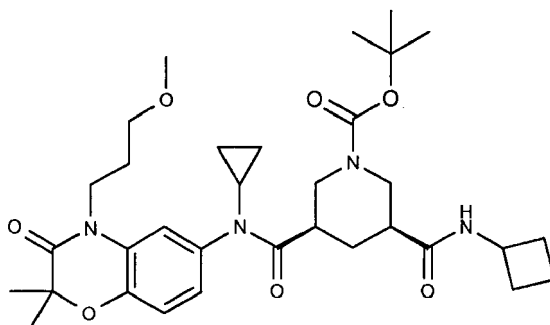


25 El producto intermedio 211.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y clorhidrato de trans-2-fenilciclopropilamina (37 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et_3N (33 L, 0,23 mmol). ES-EM: M+H = 675: c_{tRet} = 4,07 min.

Ejemplo 212

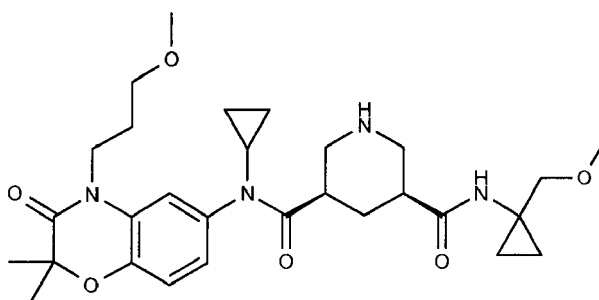
- 5 El Ejemplo 212 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 212.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,71: t_{Ret} = 513 min.

Producto intermedio 212.1



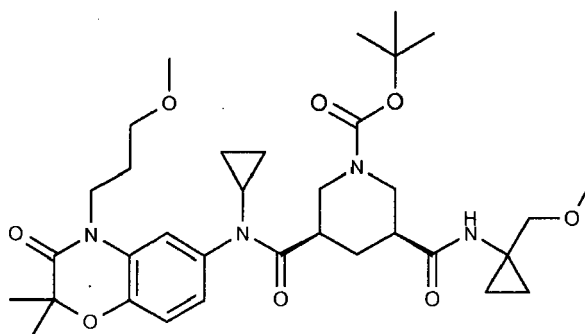
- 10 El producto intermedio 212.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (56 mg, 0,1 mmol) y ciclobutilamina (10 L, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 613: t_{Ret} = 3,74 min.

15 **Ejemplo 213**



- 20 El Ejemplo 213 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 213.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,54: t_{Ret} = 543 min.

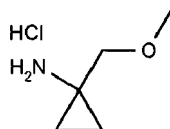
Producto intermedio 213.1



25

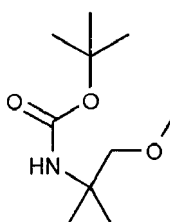
El producto intermedio 213.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 213.2 (30 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et₃N (33 L, 0,22 mmol). ES-EM: M+H = 643: c_{tRet} = 3,53 min.

Producto intermedio 213.2



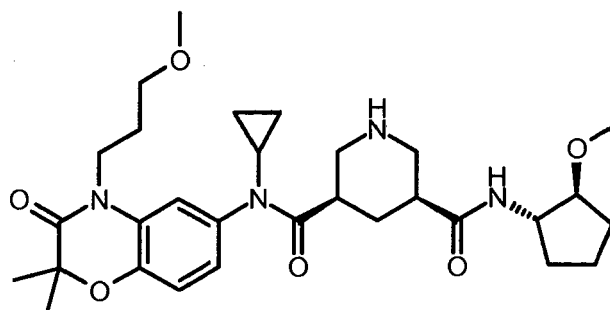
El producto intermedio 213.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 213.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. El material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 213.3



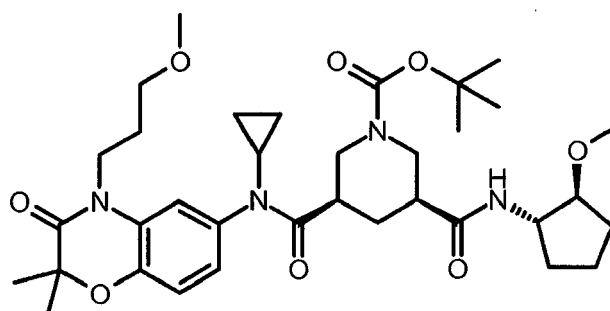
El producto intermedio 213.3 se sintetiza mediante la metilación del terc-butil-éster del ácido 1-(hidroximetil)ciclopropilcarbámico (J. Med. Chem. 1988, 31, 2004-2008) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3: ¹H-RMN (CDCl₃) 0,73-0,90 (m, 4 H), 1,44 (s, 9 H), 3,37 (s, 3 H), 3,39 (s, 3 H), 5,00 (s. a., 1 H); R_f = 0,38 (AcOEt: n-Hexano = 1:1).

Ejemplo 214



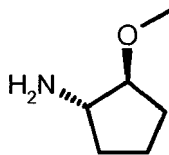
El Ejemplo 214 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 214.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 557 c_{tRef} = 2,69 min.

Producto intermedio 214.1



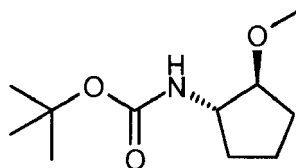
El producto intermedio 214.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 214.2 (40,6 mg, 0,268 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 657: c_{tRet} = 3,69 min.

Producto intermedio 214.2



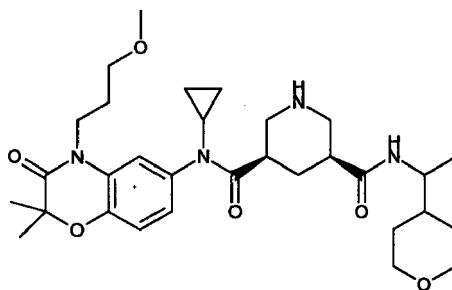
El producto intermedio 214.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 214.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco para la sal de clorhidrato: ES-EM: M+H = 116 t_{Ret} = 0,71 min.

Producto intermedio 214.3



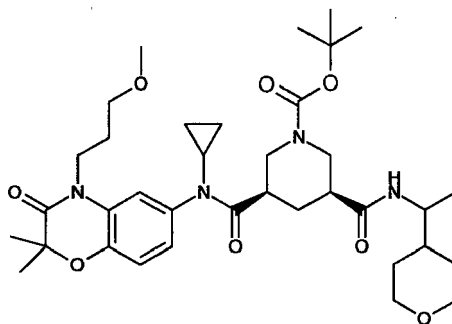
A una disolución de terc-butil-éster del ácido ((1S,2S)-2-hidroxi-ciclopentil)-carbámico (Journal of Organic Chemistry (2004), 69(17), 5725-5734) (261,0 mg, 1,29 mmol) en THF (10 mL) bajo N₂ a 0°C, se le añade NaH (114 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,85 mmol). Tras agitar a esa temperatura durante 5 min, se añade yoduro de metilo (80,3 L, 1,29 mmol). La disolución resultante se agita a ta durante 45 min. La reacción se extingue con H₂O y se extrae con EtOAc, se seca sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida proporciona el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 214.3 deseado. ES-EM: M+H-tBu = 160: t_{Ret} = 2,90 min.

Ejemplo 215



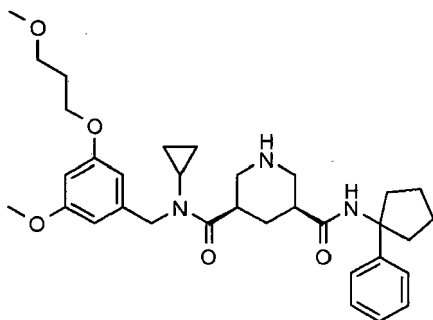
El Ejemplo 215 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 215.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 570: t_{Ret} = 2,59, 2,65 min.

Producto intermedio 215.1



El producto intermedio 215.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (98 mg, 0,175 mmol) con 1-(tetrahidropiran-4-il)-etilamina (28 mg, 0,217 mmol, CAS-854697-78-2) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 671: t_{Ret} = 3,45 min.

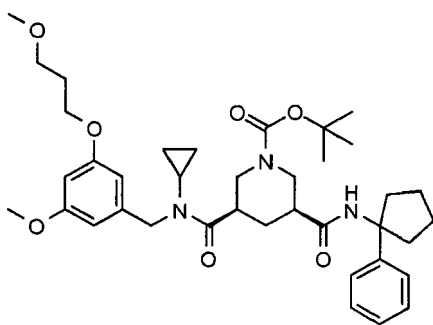
Ejemplo 216



- 5 El Ejemplo 216 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 216.1 (65 mg, 0,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 564: c_{tRet} = 3,29 min.

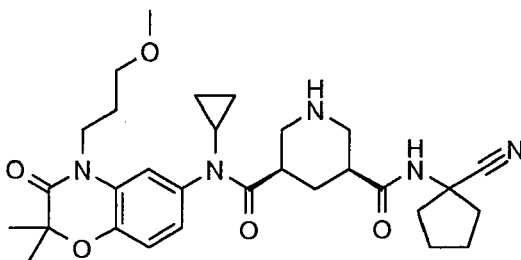
Producto intermedio 216.1

10



- 15 El producto intermedio 216.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 37.2 (48 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 169.2 (50 mg, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 664: c_{tRet} = 4,37 min.

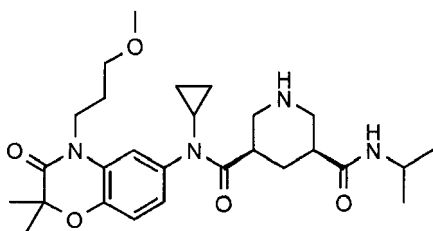
Ejemplo 217



- 20 El Ejemplo 217 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 217.1 (100 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 552: c_{tRet} = 2,79 min.

Ejemplo 218

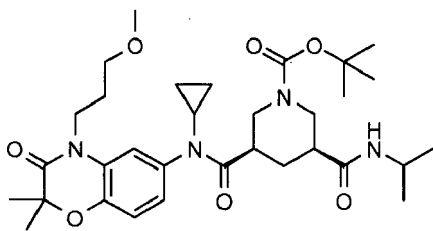
25



- El Ejemplo 218 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 218.1 (45 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 501: c_{tRef} = 2,63

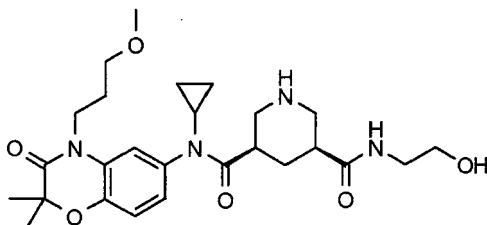
min.

Producto intermedio 218.1



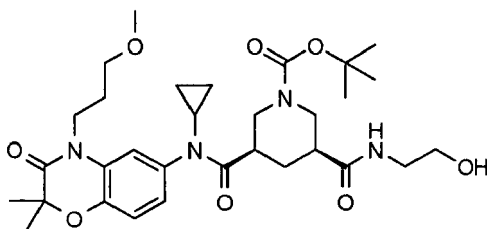
El producto intermedio 218.1 se sintetiza mediante la condensación de isopropilamina (8,3 mg, 0,135 mmol) con el producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 601: c_{tRet} = 3,66 min.

Ejemplo 219



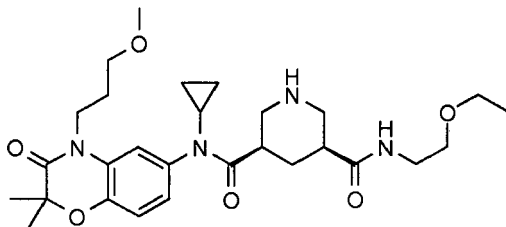
El Ejemplo 219 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 219.1 (10 mg, 0,02 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 503: c_{tRet} = 2,30 min.

Producto intermedio 219.1



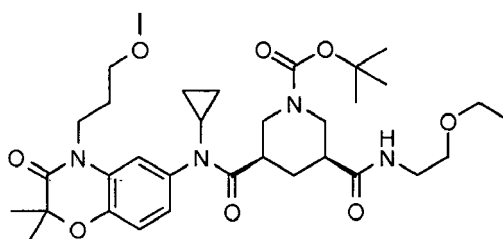
El producto intermedio 219.1 se sintetiza mediante la condensación del 2-aminopropanol (8,3 mg, 0,135 mmol) con el producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 603: c_{tRet} = 3,18 min.

Ejemplo 220



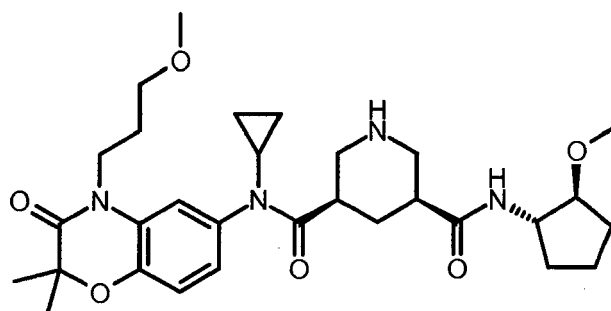
El Ejemplo 220 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 220.1 (50 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 531: c_{tRet} = 2,58 min.

Producto intermedio 220.1



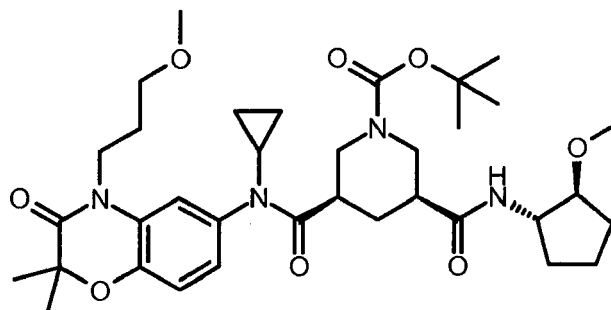
El producto intermedio 220.1 se sintetiza mediante la condensación de la 2-etoxietilamina (12 mg, 0,135 mmol) con el producto intermedio 108.2 (50 mg, 0,09 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 631: t_{Ret} = 3,58 min.

Ejemplo 221



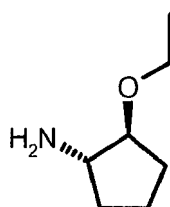
El Ejemplo 221 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 221.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 571 t_{Ret} = 2,81 min.

Producto intermedio 221.1



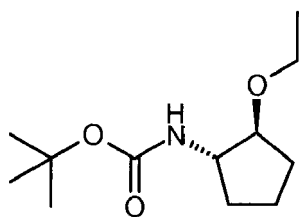
El producto intermedio 221.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (148,1 mg, 0,265 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 221.2 (60,5 mg, 0,365 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 671: t_{Ret} = 3,84 min.

Producto intermedio 221.2



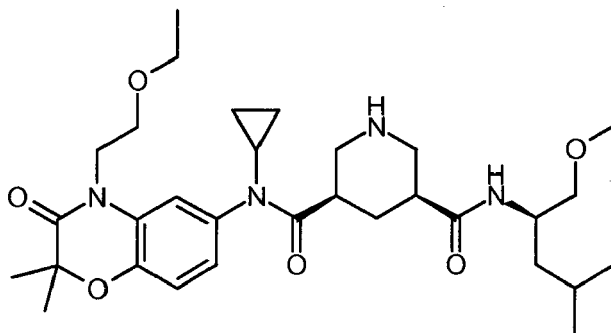
El producto intermedio 221.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 221.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco (para la sal de clorhidrato): ES-EM: M+H = 130 t_{Ret} = 1,03 min.

Producto intermedio 221.3



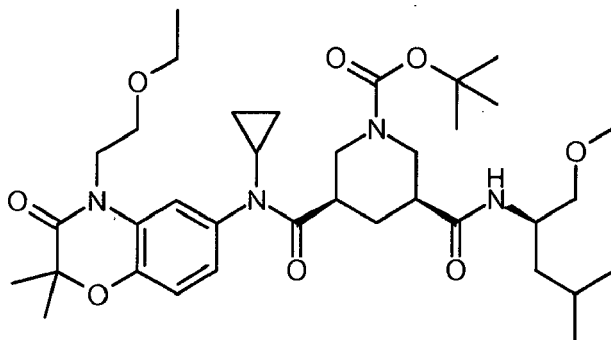
El producto intermedio 221.3 se sintetiza mediante la alquilación del terc-butil-éster del ácido ((1S,2S)-2-hidroxiciclopentil)-carbámico (Journal of Organic Chemistry (2004), 69(17), 5725-5734) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 214.3. Aceite incoloro blanco: ES-EM: M+H-tBu = 174 c_{tRet} = 3,22 min.

Ejemplo 222



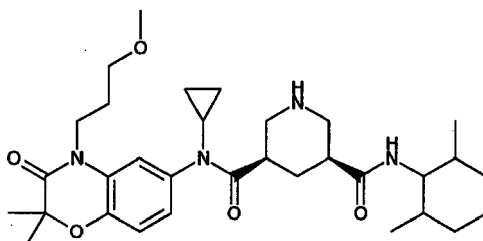
El Ejemplo 222 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 222.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 587 c_{tRet} = 3,17 min.

Producto intermedio 222.1



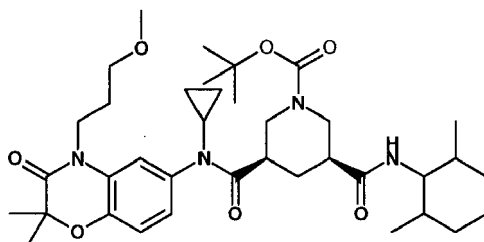
El producto intermedio 222.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (119,2 mg, 0,21 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (68 mg, 0,37 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 687: c_{tRet} = 4,30 min.

Ejemplo 223



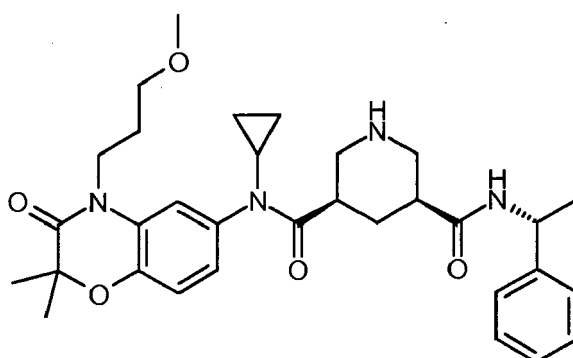
El Ejemplo 223 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 223.1 (35 mg, 0,05 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 569: c_{tRet} = 3,20 min.

Producto intermedio 223.1



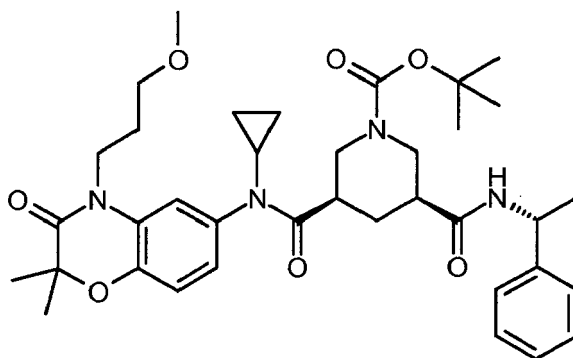
5 El producto intermedio 223.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 2,5-dimetilciclohexilamina (60 mg) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 39.1: aceite incoloro, ES-EM: M+H = 669: t_{Ret} = 4,29 min.

Ejemplo 224



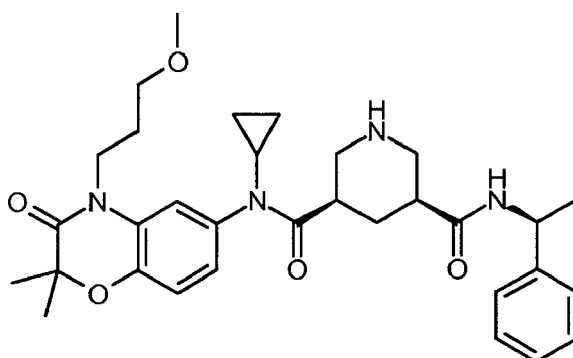
10 El Ejemplo 224 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 224.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 577 t_{Ret} = 3,13 min.

15 Producto intermedio 224.1



20 El producto intermedio 224.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) y (R)-etil-bencilamina (0,0385 mL, 0,268 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 677: t_{Ret} = 4,15 min.

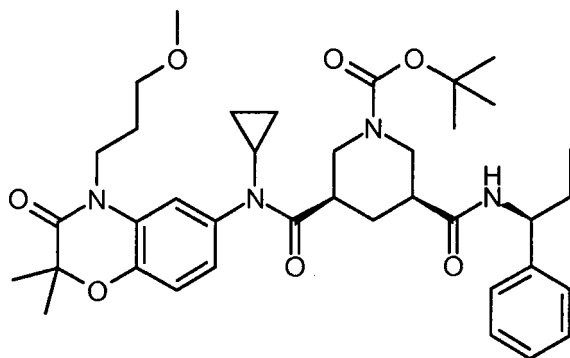
Ejemplo 225



El Ejemplo 225 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 225.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 577 c_{Ret} = 3,12 min.

5

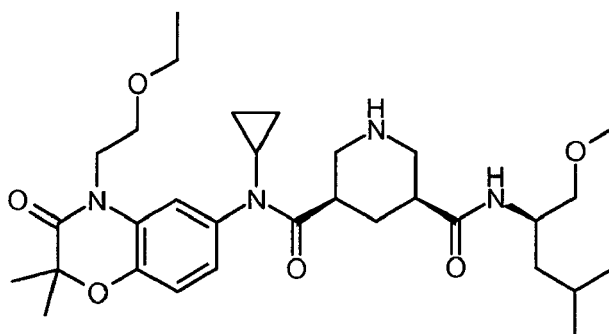
Producto intermedio 225.1



10 El producto intermedio 225.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,268 mmol) y (S)-etil-bencilamina (0,0385 mL, 0,268 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 677: c_{Ret} = 4,14 min.

Ejemplo 226

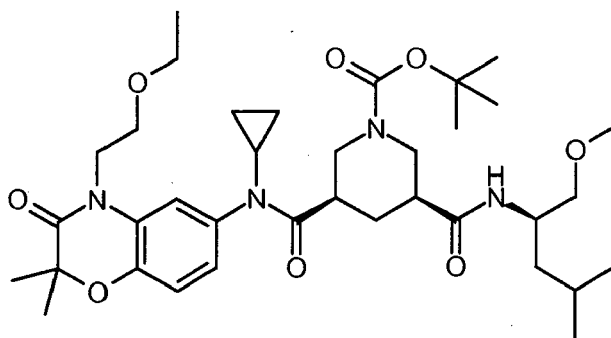
15



El Ejemplo 226 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 226.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573: c_{Ret} = 3,03 min.

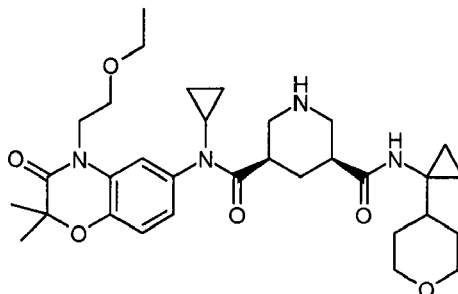
20

Producto intermedio 226.1



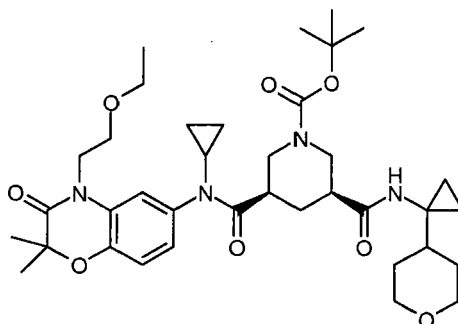
El producto intermedio 226.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (155,6 mg, 0,278 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metoximetil-3-metilbutilamina (Org. Lett. 2001, 3, 1241) (56 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 673: c_{tRet} = 4,14 min.

Ejemplo 227



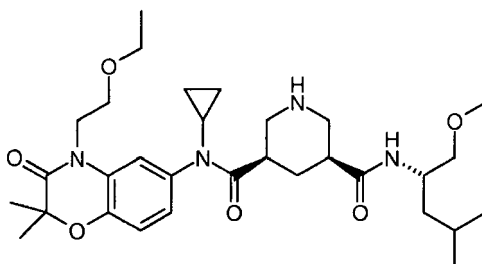
El Ejemplo 227 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 227.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 583: c_{tRet} = 2,67 min.

Producto intermedio 227.1



El producto intermedio 227.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 152.2 (76 mg, 0,40 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 683: c_{tRet} = 3,71 min.

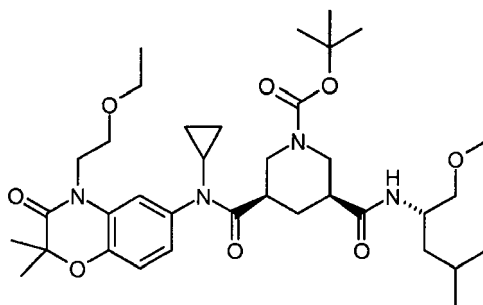
Ejemplo 228



El Ejemplo 228 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 228.1 de manera análoga a la

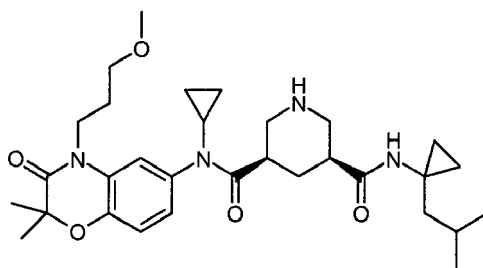
preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 587: c_{Ret} = 2,78 min.

Producto intermedio 228.1



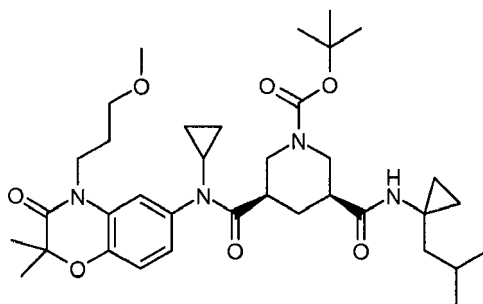
El producto intermedio 228.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) con clorhidrato de (S)-1-etoximetil-3-metilbutilamina (documento WO9315047, 54 mg, 0,30 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 687: c_{Ret} = 4,27 min.

Ejemplo 229



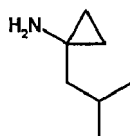
El Ejemplo 229 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 229.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 555: c_{Ret} = 3,04 min.

Producto intermedio 229.1



El producto intermedio 229.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 229.2 (29,4 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 655: c_{Ret} = 4,14 min.

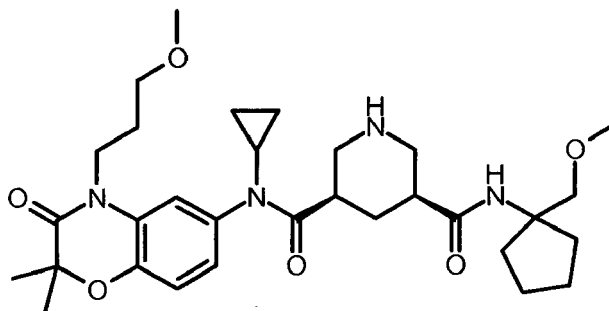
Producto intermedio 229.2



Se añade EtMgBr (13,2 mL, 13,2 mmol, 1 M en THF) bajo argón a -78°C a una disolución de 4-cianotetrahidro-4H-pirano (500 mg, 6,01 mmol) y $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (1,94 mL, 6,60 mmol) en Et_2O (60 mL). La disolución se calienta lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 h, después se agita a ta durante 30 min. En esta fase, se añade $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

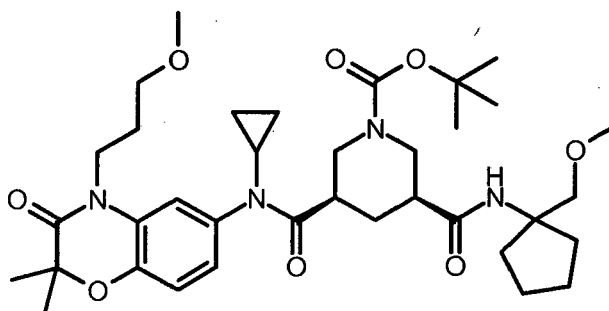
(1,69 mL, 12,02 mmol) y se continúa la agitación durante 2 h. Se añade agua (10 mL), seguido por HCl ac. al 10% (10 mL) y Et₂O (20 mL). Se añade una disolución ac. de NaOH al 10% a la mezcla transparente resultante hasta que el pH se vuelve básico. El producto se extrae con Et₂O (2330 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan con Na₂SO₄. Tras la evaporación del disolvente, el producto se usa para la siguiente reacción sin purificación: aceite amarillo. ES-EM: M+H = 114: t_{Ret} = 1,25 min.

Ejemplo 230



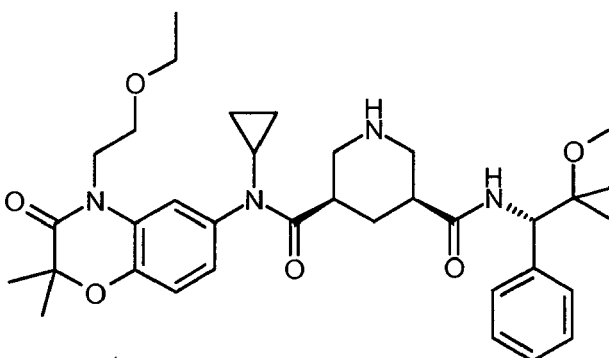
El Ejemplo 230 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 230.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 671: t_{Ret} = 3,68 min.

Producto intermedio 230.1



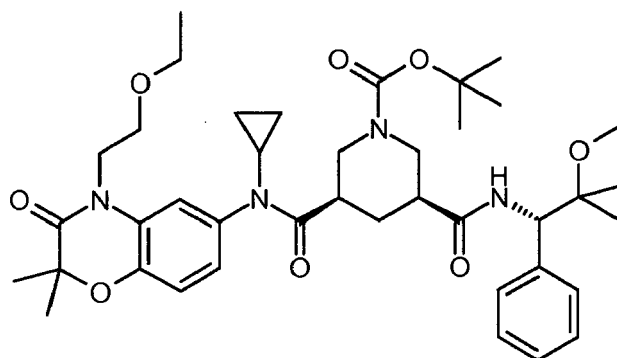
El producto intermedio 230.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,1786 mmol) y clorhidrato de 1-metoximetil-ciclopentilamina (Journal of Medicinal Chemistry (2006), 49(11), 3068-3076) (40,5 mg, 0,187 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 571: t_{Ret} = 2,50 min.

Ejemplo 231



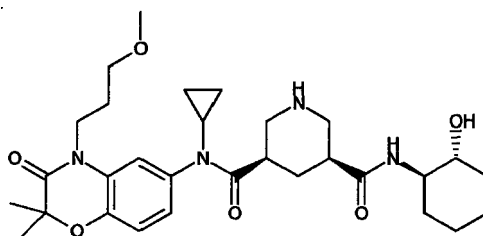
El Ejemplo 231 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 231.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621: t_{Ret} = 2,87 min.

Producto intermedio 231.1



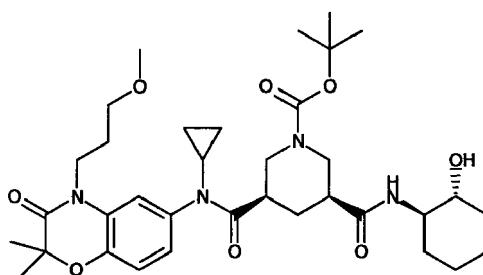
El producto intermedio 231.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (100 mg, 0,1786 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 192.2 (40,5 mg, 0,187 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 721: t_{Ret} = 4,09 min.

Ejemplo 232



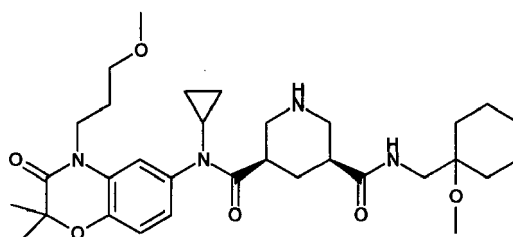
El Ejemplo 232 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 232.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 557: t_{Ret} = 2,52 min.

Producto intermedio 232.1



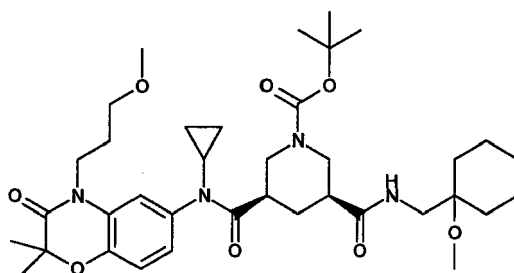
El producto intermedio 232.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (102 mg, 0,18 mmol) con clorhidrato de (1R,2R)-2-amino-ciclohexanol (31 mg, 0,20 mmol, CAS-13374-31-7) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 657: t_{Ret} = 3,37 min.

Ejemplo 233



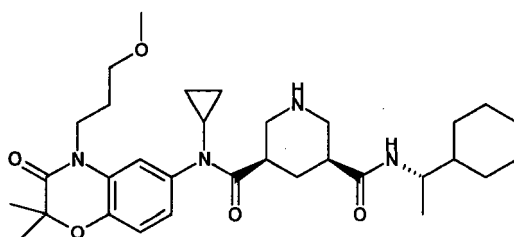
El Ejemplo 233 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 233.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 585: t_{Ret} = 2,85 min.

Producto intermedio 233.1



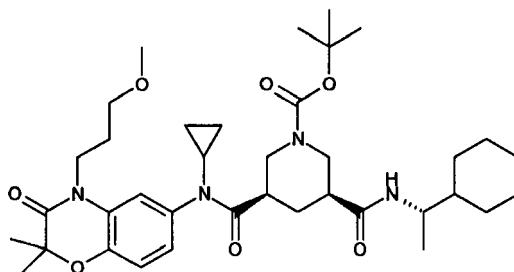
El producto intermedio 233.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (105 mg, 0,19 mmol) con clorhidrato de 1-metoxiciclohexanometanamina (51 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 685: c_{tRet} = 3,70 min.

Ejemplo 234



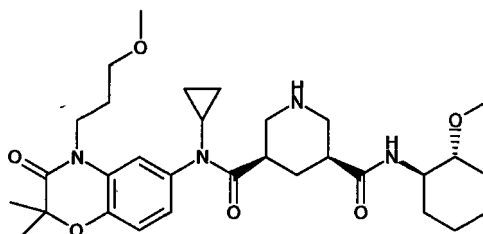
El Ejemplo 234 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 234.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 569: c_{tRet} = 3,19 min.

Producto intermedio 234.1



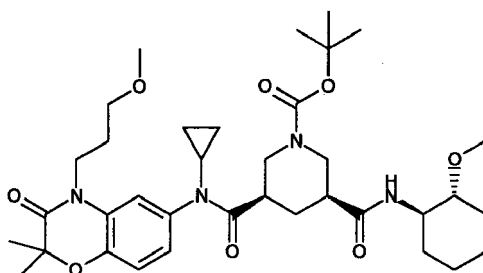
El producto intermedio 234.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (118 mg, 0,21 mmol) con (S)-(+)-1-ciclohexiletilamina (34 L, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 669: b_{tRet} = 4,36 min.

Ejemplo 235



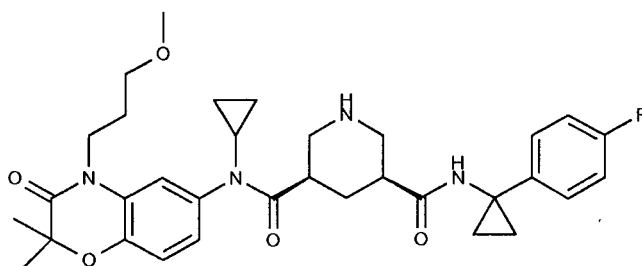
El Ejemplo 235 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 235.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 585: c_{tRet} = 2,79 min.

Producto intermedio 235.1



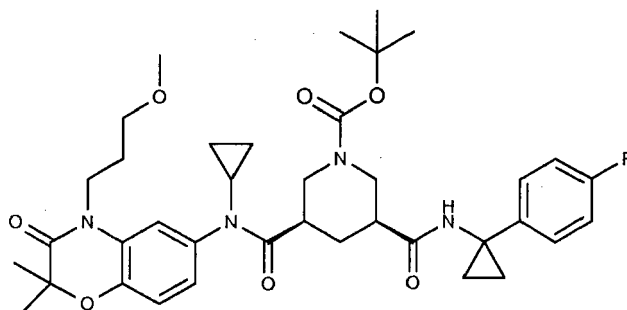
El producto intermedio 235.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (133 mg, 0,24 mmol) con clorhidrato de trans-2-etoxi-ciclohexanamina (47 mg, 0,26 mmol, CAS-56251-94-6) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 685: c_{Ret} = 3,83 min.

Ejemplo 236



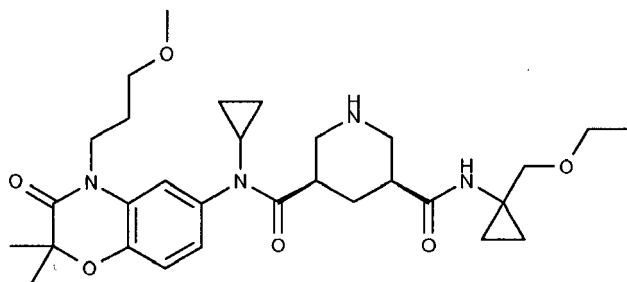
El Ejemplo 236 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 236.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 3,04: c_{Ret} = 593 min.

Producto intermedio 236.1



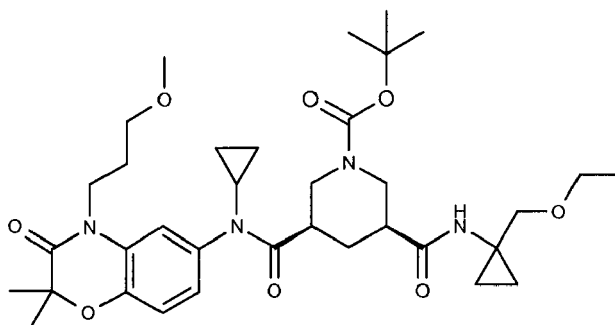
El producto intermedio 236.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 1-(4-fluorofenil)ciclopropilamina (J. Org. Chem. 2003, 68, 7133-7136, 41 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 693: c_{Ret} = 4,05 min.

Ejemplo 237



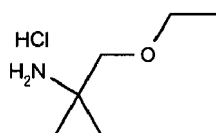
El Ejemplo 237 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 237.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,65: c_{Ret} = 557 min.

Producto intermedio 237.1



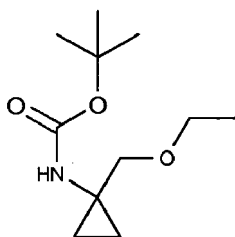
5 El producto intermedio 237.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (123 mg, 0,2 mmol) y el producto intermedio 237.2 (50 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et_3N (46 L, 0,33 mmol). ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 657$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 3,66$ min.

Producto intermedio 237.2



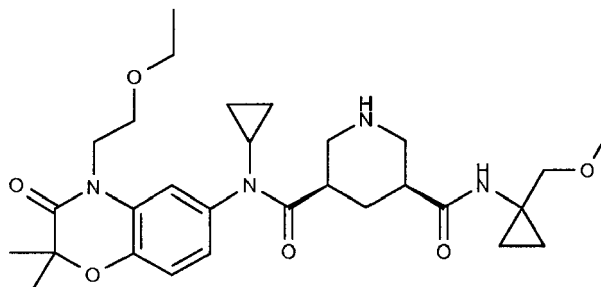
10 El producto intermedio 237.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 237.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. El material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Producto intermedio 237.3



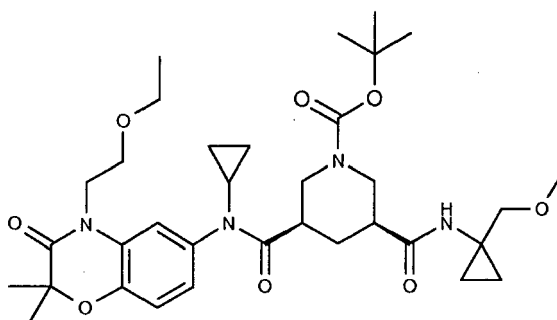
20 El producto intermedio 237.3 se sintetiza mediante la etilación de terc-butil-éster del ácido 1-(hidroximetil)ciclopropilcarbámico (J. Med. Chem. 1988, 31, 2004-2008) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 215$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 2,92$ min.

Ejemplo 238



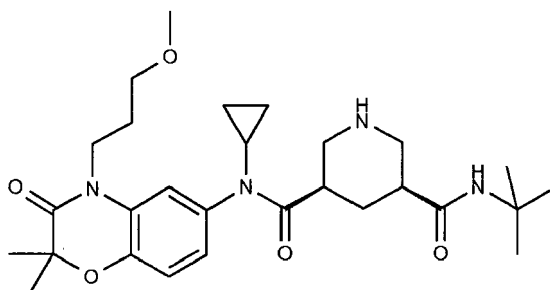
25 El Ejemplo 238 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 238.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 2,60$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 543$ min.

30 Producto intermedio 238.1



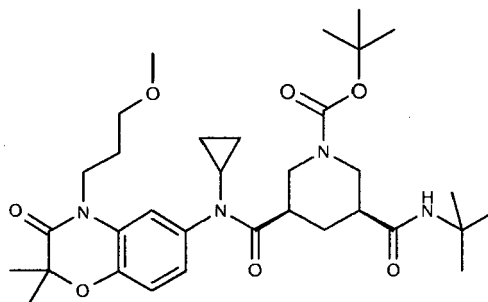
El producto intermedio 238.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (94 mg, 0,17 mmol) y el producto intermedio 213.2 (23 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et_3N (26 L, 0,18 mmol). ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 643$; $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 3,61$ min.

Ejemplo 239



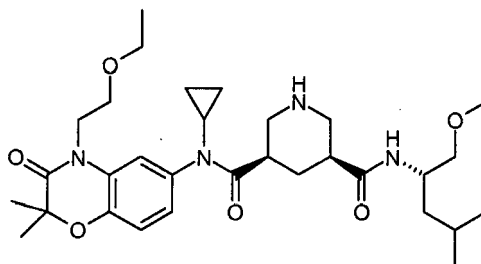
El Ejemplo 239 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 239.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 2,79$; $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 515$ min.

Producto intermedio 239.1



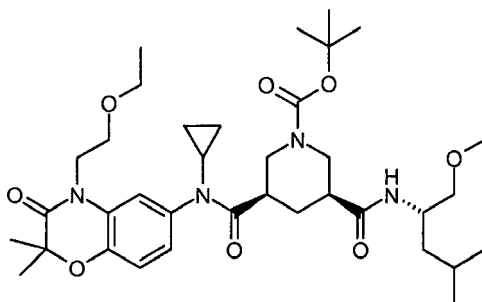
El producto intermedio 239.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (94 mg, 0,17 mmol) y terc-butilamina (23 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 615$; $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 3,88$ min.

Ejemplo 240



El Ejemplo 240 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 240.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 573$; $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 3,07$ min.

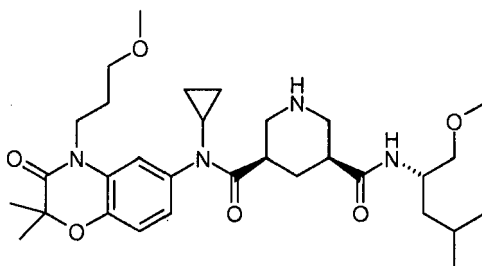
Producto intermedio 240.1



5 El producto intermedio 240.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (100 mg, 0,18 mmol) con clorhidrato de (S)-1-metoximetil-3-metilbutilamina (J. Org. Chem. 1978, 43, 892. 36,4 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 673: t_{Ret} = 4,12 min.

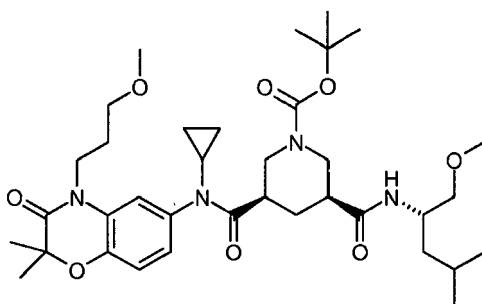
10

Ejemplo 241



15 El Ejemplo 241 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 241.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 587: t_{Ret} = 3,09 min.

Producto intermedio 241.1

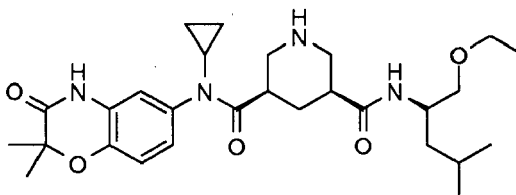


20

El producto intermedio 241.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con clorhidrato de (S)-1-etoximetil-3-metilbutilamina (documento WO9315047, 36,4 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 687: t_{Ret} = 4,21 min.

25

Ejemplo 242

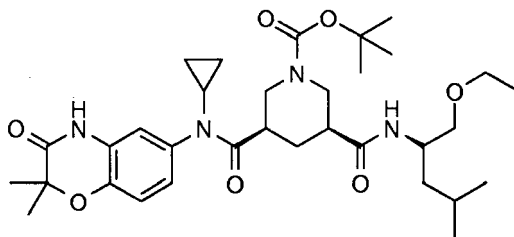


30

El Ejemplo 242 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 242.1 (120 mg, 0,20 mmol) de

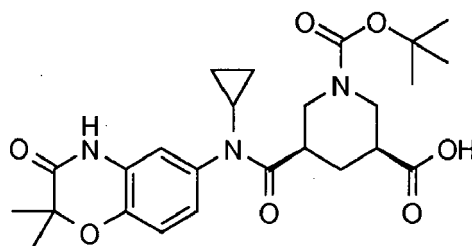
manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 515: $c_{\text{Ret}} = 2,84$ min.

Producto intermedio 242.1



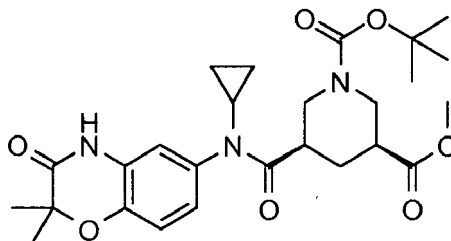
El producto intermedio 242.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 148.2 (49 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 242.2 (110 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 615: $c_{\text{Ret}} = 3,85$ min.

Producto intermedio 242.2



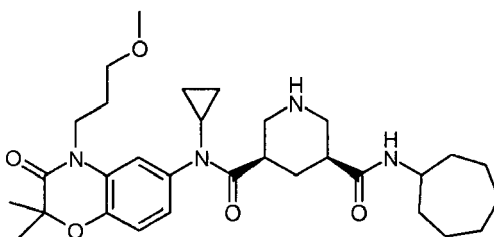
El producto intermedio 242.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 242.3 (120 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 488: $c_{\text{Ret}} = 3,13$ min.

Producto intermedio 242.3



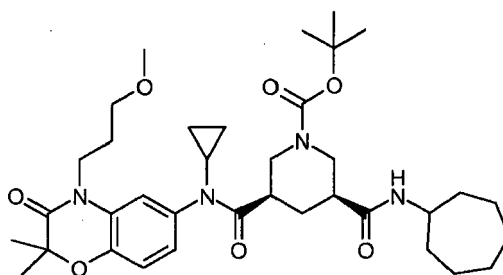
El producto intermedio 242.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 190.2 (311 mg, 1,25 mmol) con (3R,5S)-material de partida-F (300 mg, 1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 502: $c_{\text{Ret}} = 3,48$ min.

Ejemplo 243



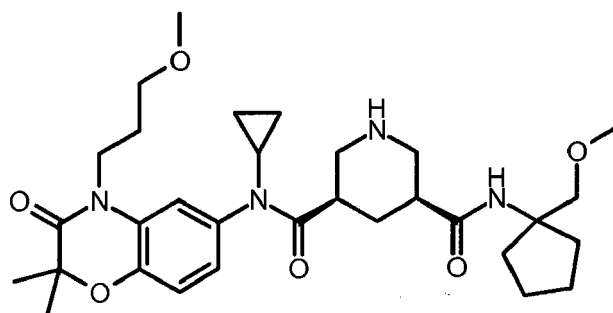
El Ejemplo 243 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 243.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 555: $c_{\text{Ret}} = 3,06$ min.

Producto intermedio 243.1



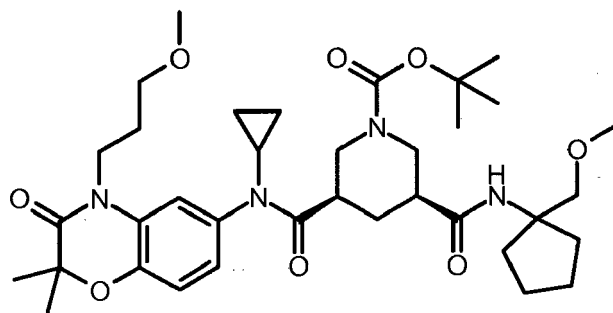
El producto intermedio 243.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con cicloheptilamina (41,0 mg, 0,36 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 655: c_{tRet} = 3,91 min.

Ejemplo 244



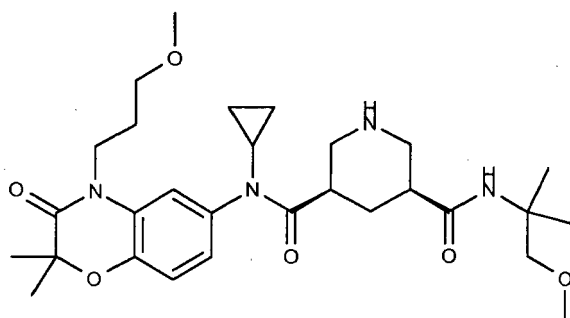
El Ejemplo 244 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 244.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 585: c_{tRet} = 3,03 min.

Producto intermedio 244.1



El producto intermedio 244.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (102,4 mg, 0,183 mmol) y clorhidrato de 1-etoximetil-ciclopentilamina (Journal of Medicinal Chemistry (2006), 49(11), 3068-3076) (32,8 mg, 0,183 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 685: Δt_{Ret} = 3,90 min.

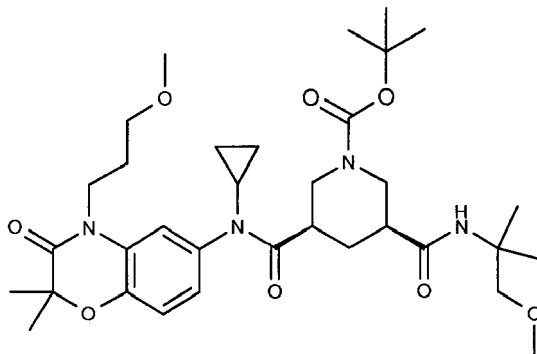
Ejemplo 245



El Ejemplo 245 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 245.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,73: ct_{Ret} = 545 min.

Producto intermedio 245.1

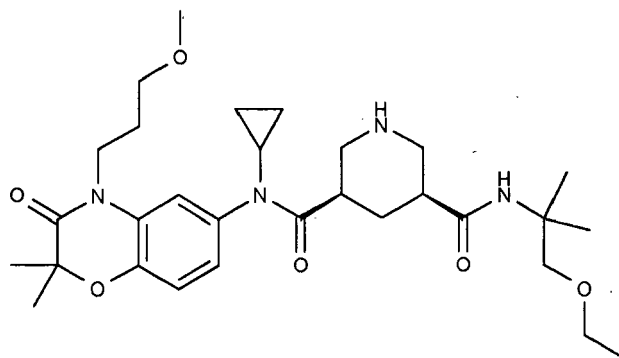
5



El producto intermedio 245.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 2-metoxi-1,1-dimetil-etilamina (25 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 645: ct_{Ret} = 3,81 min.

10

Ejemplo 249

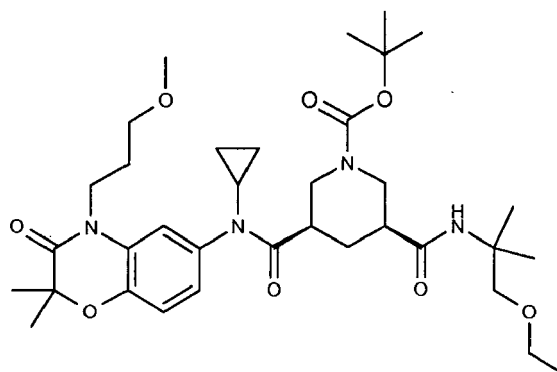


15

El Ejemplo 249 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 249.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,88: ct_{Ret} = 559 min.

Producto intermedio 246.1

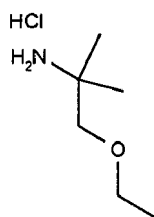
20



El producto intermedio 246.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 246.2 (28 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 659: ct_{Ret} = 4,00 min.

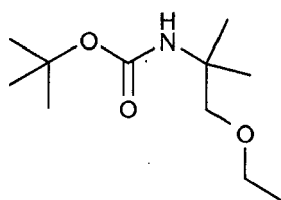
25

Producto intermedio 246.2



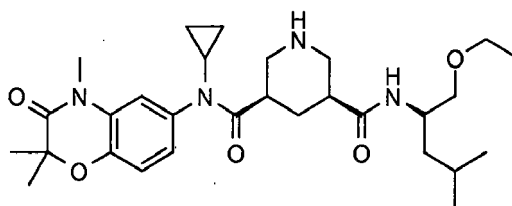
El producto intermedio 246.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 246.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. El material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Producto intermedio 246.3



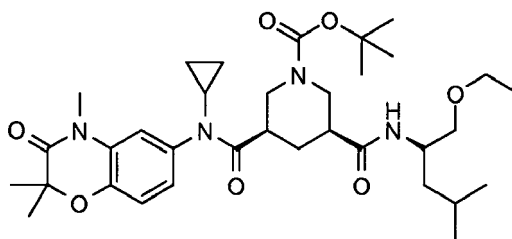
El producto intermedio 246.3 se sintetiza mediante la etilación de terc-butil-éster del ácido (2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)-carbámico (J. Org. Chem. 2003, 68, 743-746) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3: $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) 1,19 (t, 3 H), 1,29 (s, 6 H), 1,43 (s, 9 H), 3,33 (s, 2 H), 3,51 (q, 2 H), 4,78 (s. a., 1 H).

Ejemplo 247



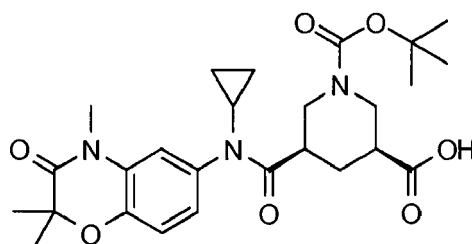
El Ejemplo 247 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 247.1 (45 mg, 0,07 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 529$; $\text{c}^t_{\text{Ret}} = 2,93$ min.

Producto intermedio 247.1



El producto intermedio 247.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 148.2 (18 mg, 0,1 mmol) con el producto intermedio 247.2 (43 mg, 0,085 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1: material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 629$; $\text{c}^t_{\text{Ret}} = 4,08$ min.

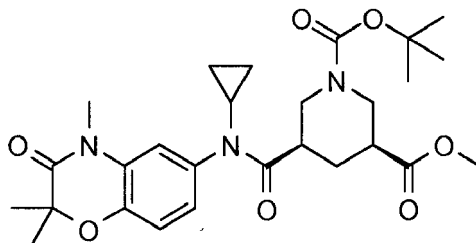
Producto intermedio 247.2



El producto intermedio 247.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 247.3 (45 mg, 0,087 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 502: $t_{Ret} = 3,37$ min.

5

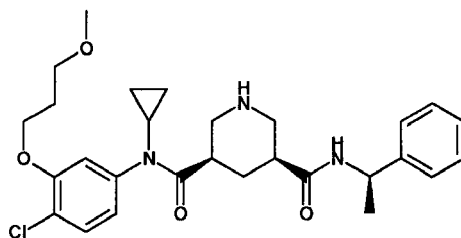
Producto intermedio 247.3



10 A una disolución de producto intermedio 242.3 (50 mg, 0,1 mmol) en DMF se le añaden K_2CO_3 (17 mg, 0,12 mmol) y yoduro de metilo (20 mg, 0,2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 h. Tras añadir $KHSO_4$ acuoso al 5%, la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera y se secan (Na_2SO_4). La concentración bajo presión reducida y purificación mediante RP-HPLC da el producto intermedio 247.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 516: $t_{Ret} = 3,76$.

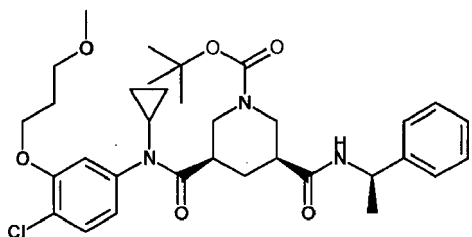
15

Ejemplo 248



20 El Ejemplo 248 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 248.1 (80 mg, 0,13 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 514: $t_{Ret} = 3,15$ min.

Producto intermedio 248.1

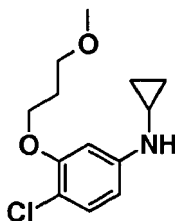


25

El producto intermedio 248.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 248.4 (83 mg, 0,22 mmol) y el producto intermedio 248.2 (56 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 614: $t_{Ret} = 2,18$ min.

30

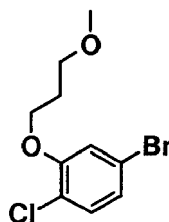
Producto intermedio 248.2



35 El producto intermedio 248.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 248.3 (500 mg, 1,79 mmol) y ciclopropilamina (305 mg, 5,30 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio

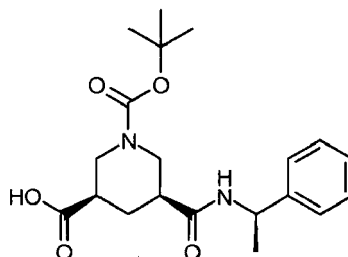
112.2. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 256; HPLC: $t_{Ret} = 4,07$ min.

Producto intermedio 248.3



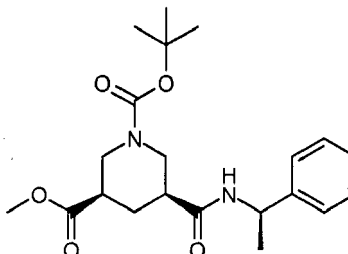
El producto intermedio 248.3 se sintetiza mediante la condensación del 5-bromo-2-clorofenol (1,50 g, 7,20 mmol) y 3-metoxipropil-éster del ácido toluen-4-sulfónico (1,95 g, 8,00 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5. Aceite incoloro; ES-EM: M+H = 280; HPLC: $t_{Ret} = 4,59$ min.

Producto intermedio 248.4



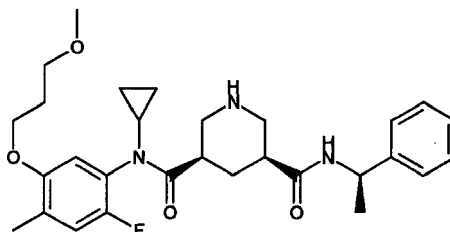
El producto intermedio 248.4 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 248.5 (920 mg, 2,36 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 377$; HPLC: $t_{Ret} = 1,78$ min.

Producto intermedio 248.5



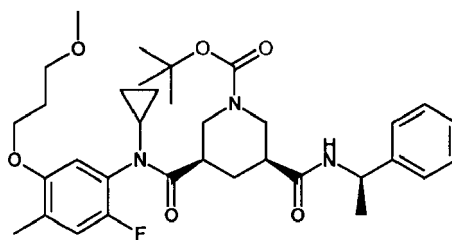
El producto intermedio 248.5 se sintetiza mediante la condensación del (3S, 5R)-material de partida-F (765 mg, 2,66 mmol) con (R)-1-fenil-etilamina (0,88 mL, 2,92 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 391; $t_{Ret} = 1,93$ min.

Ejemplo 249



El Ejemplo 249 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 249.1 (60 mg, 0,1 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 512; $t_{Ret} = 3,18$ min.

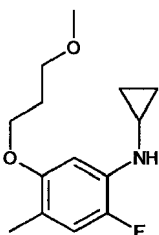
Producto intermedio 249.1



El producto intermedio 249.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 248.4 (83 mg, 0,22 mmol) y el producto intermedio 249.2 (56 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125.

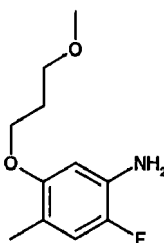
5 Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 612: t_{Ret} = 2,20 min.

Producto intermedio 249.2



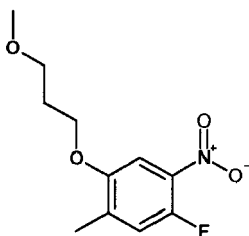
10 El producto intermedio 249.2 se prepara mediante la ciclopropilación con el producto intermedio 249.3 (340 mg, 1,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 87.2. Sólido blanco, ES-EM: M+H = 254: t_{Ret} = 2,14 min.

15 Producto intermedio 249.3



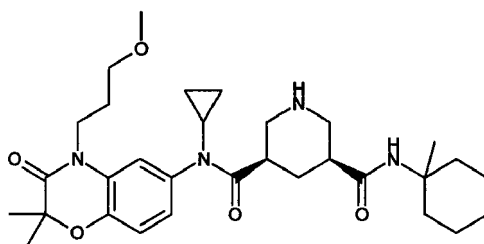
20 A una disolución de producto intermedio 249.4 (555 mg, 2,28 mmol) en EtOH (3 mL) se le añade cloruro de amonio (244 mg, 4,56 mmol), agua (3 mL) y Zn (746 mg, 11,4 mmol). La mezcla se agita a 80°C durante 30 min y después se filtra sobre Celite. El filtrado se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 249.3 como un aceite incoloro. ES-EM: M+H = 214: t_{Ret} = 1,54 min.

Producto intermedio 249.4



El producto intermedio 249.4 se sintetiza mediante la alquilación de 4-fluoro-2-metil-5-nitrofenol (171 mg, 1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 244: t_{Ret} = 2,02 min.

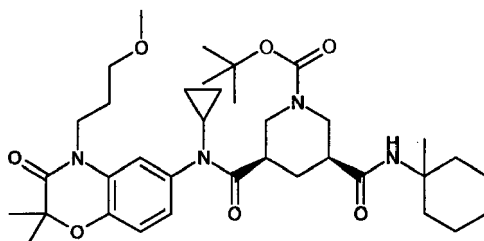
Ejemplo 250



El Ejemplo 250 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 250.1 (35 mg, 0,05 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 555: c_{Ret} = 3,11 min.

5

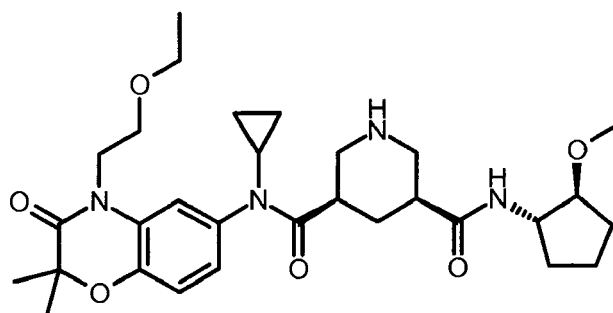
Producto intermedio 250.1



10 El producto intermedio 250.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 1-amino-1-metilciclohexano de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 655: b_{Ret} = 2,19 min.

Ejemplo 251

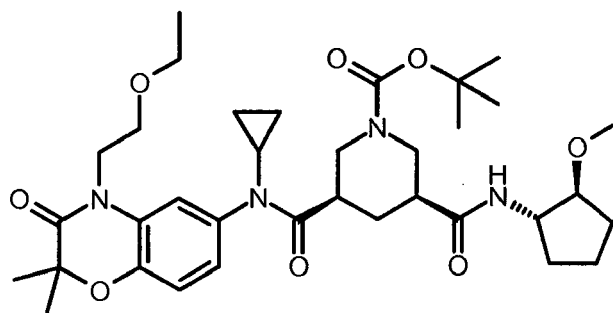
15



El Ejemplo 251 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 251.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 571: c_{Ret} = 2,81 min.

20

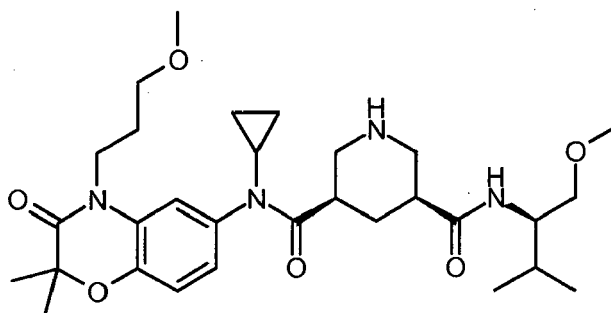
Producto intermedio 251.1



25 El producto intermedio 251.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (118,2 mg, 0,21 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 221.2 (46,9 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 671: c_{Ret} = 3,92 min.

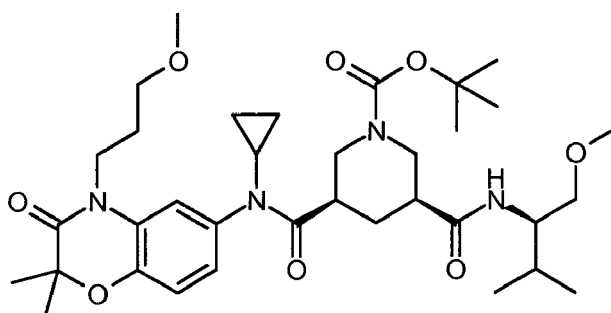
Ejemplo 252

30



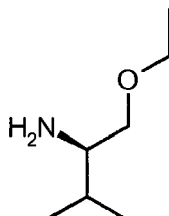
El Ejemplo 252 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 252.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573: $c_{Ret} = 2,92$ min.

Producto intermedio 252.1



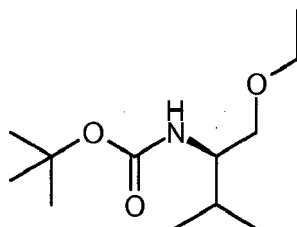
El producto intermedio 252.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,1786 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 252.2 (34 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 673: $c_{Ret} = 4,04$ min.

Producto intermedio 252.2



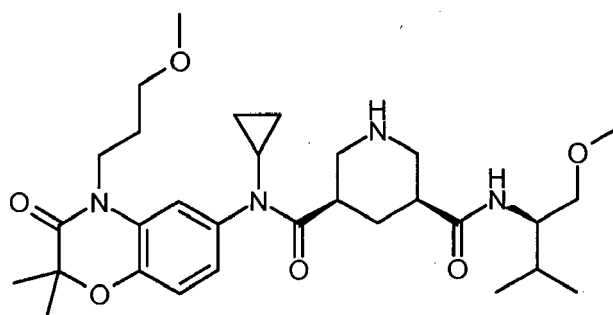
El producto intermedio 252.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 252.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 132: $b_{Ret} = 1,17$ min.

Producto intermedio 252.3



El producto intermedio 252.3 se sintetiza mediante la alquilación de Boc-D-valinol (Journal of Organic Chemistry (2000), 65(16), 5037-5042) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. ES-EM: M+H-Boc = 132: $b_{Ret} = 2,03$ min.

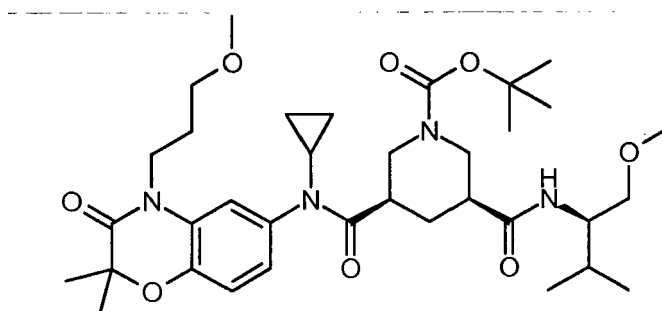
Ejemplo 253



El Ejemplo 253 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 253.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 559: c_{Ret} = 2,74 min.

5

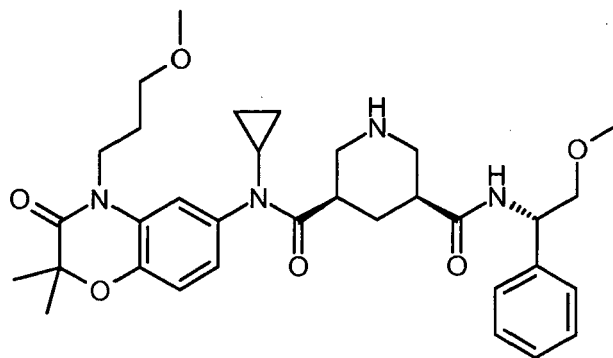
Producto intermedio 253.1



10 El producto intermedio 253.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y (R)-1-metoximetil-2-metil-propilamina (documento WO9507257) (27,3 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 659: c_{Ret} = 3,87 min.

Ejemplo 254

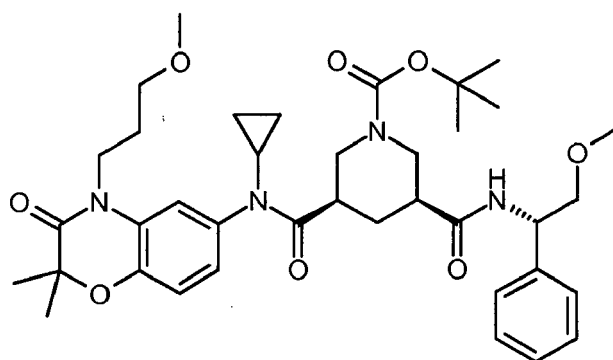
15



El Ejemplo 254 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 254.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 607: c_{Ret} = 3,08 min.

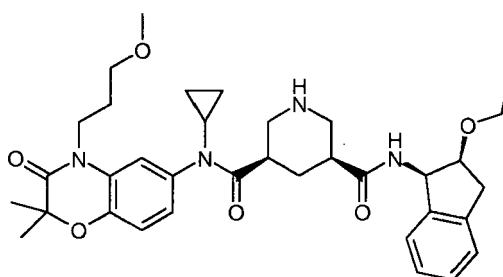
20

Producto intermedio 254.1



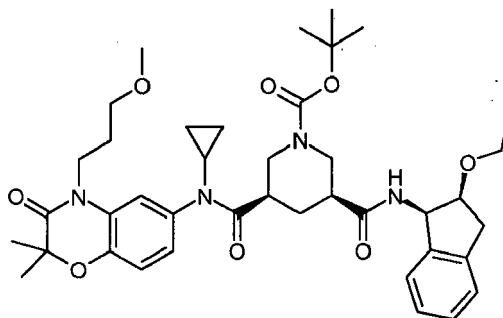
El producto intermedio 254.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y (S)-2-etoxi-1-fenil-etilamina (documento WO2005080373) (35,9 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 707: c_{tRet} = 4,09. min.

Ejemplo 255



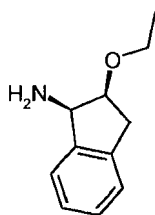
El Ejemplo 255 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 255.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 619: c_{tRet} = 3,13 min.

Producto intermedio 255.1



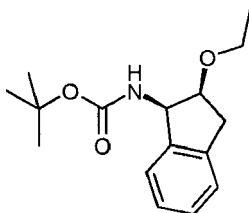
El producto intermedio 255.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 255.2 (46,2 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 718: b_{tRet} = 2,18 min.

Producto intermedio 255.2



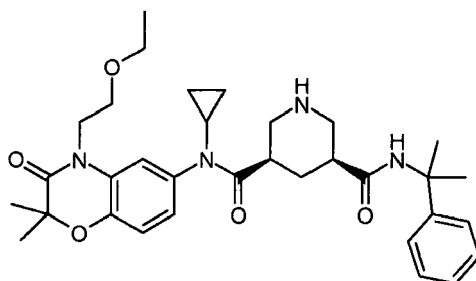
El producto intermedio 255.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 255.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 178: b_{tRet} = 1,32 min.

Producto intermedio 255.3



- 5 A una disolución de terc-butil-éster del ácido ((1R,2S)-2-hidroxi-indan-1-il)-carbámico (300 mg, 1,20 mmol) en DMF (3 mL) bajo N₂ a 0°C, se le añade NaH (104 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,60 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante algunos min, se añade EtI (0,10 mL, 1,20 mmol). La disolución resultante se agita a ta durante 2 h. La reacción se extingue con H₂O y la mezcla se extrae con EtOAc y se seca sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 255.3: ES-EM: M+H-tBu = 222: t_{Ret}^{Bt} = 2,14 min.
- 10

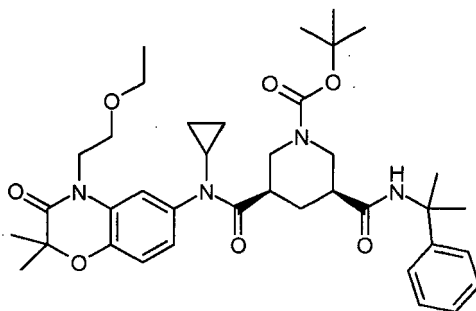
Ejemplo 256



- 15 El Ejemplo 256 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 256.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 577: t_{Ret}^{Ct} = 3,14 min.

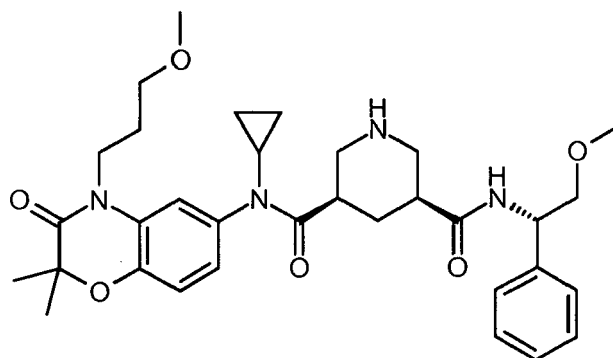
Producto intermedio 256.1

20



- 25 El producto intermedio 256.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) con 1-metil-1-fenil-etilamina (54,0 mg, 0,40 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 677: t_{Ret}^{Bt} = 2,17 min.

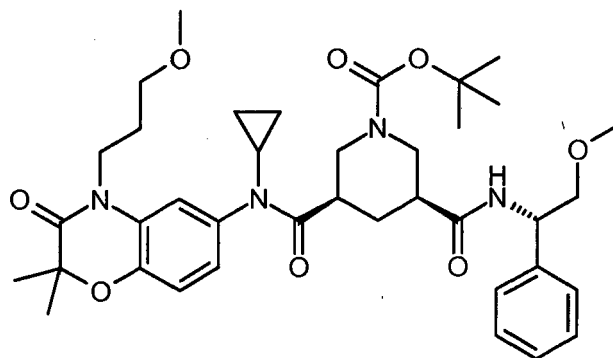
Ejemplo 257



El Ejemplo 257 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 257.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 593: c_{tRet} = 2,94 min.

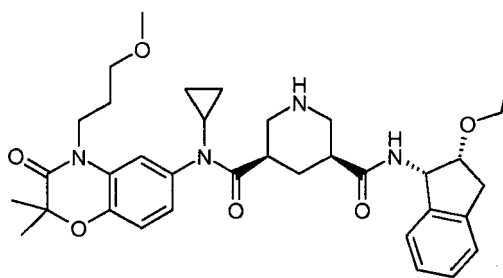
5

Producto intermedio 257.1



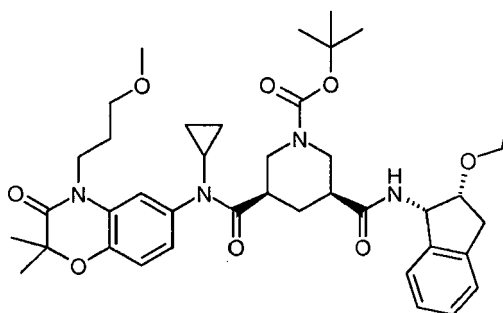
10 El producto intermedio 257.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,2136 mmol) y (S)-2-metoxi-1-fenil-etilamina (Tetrahedron: Asymmetry (2003), 14(5), 525-528) (40,08 mg, 0,2136 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 693: c_{tRet} = 3,93 min.

15 **Ejemplo 258**



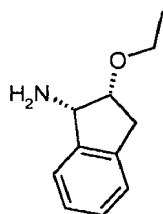
20 El Ejemplo 258 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 258.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 619: c_{tRet} = 3,20 min.

Producto intermedio 258.1



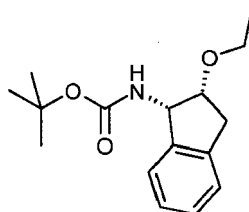
5 El producto intermedio 258.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 258.2 (46,2 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 718: t_{Ret} = 2,18 min.

Producto intermedio 258.2



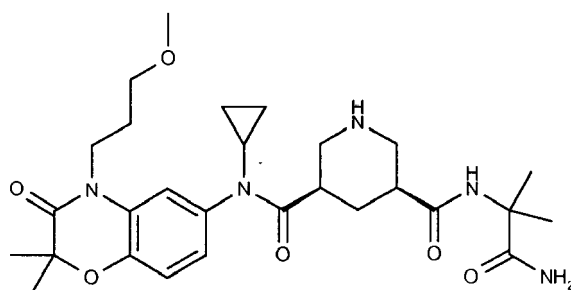
10 El producto intermedio 258.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 258.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 178: t_{Ret} = 1,32 min.

15 Producto intermedio 258.3



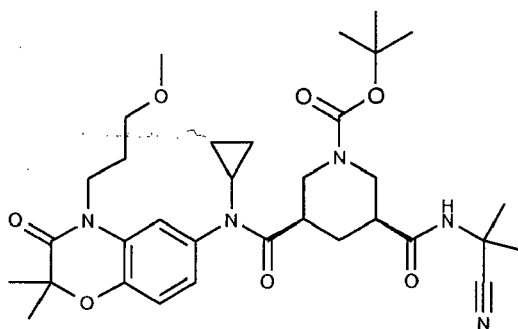
20 El producto intermedio 258.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((1S,2R)-2-hidroxiindan-1-il)-carbámico (300 mg, 1,20 mmol) con NaH (104 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,60 mmol) y EtI (0,10 mL, 1,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H-tBu = 222: t_{Ret} = 4,07 min.

Ejemplo 259



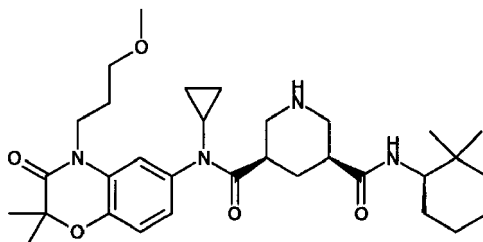
25 El Ejemplo 259 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 259.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 2,38: t_{Ret} = 544 min.

30 Producto intermedio 259.1



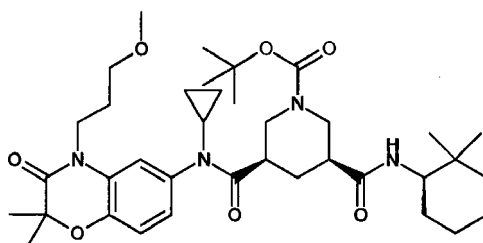
El producto intermedio 259.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 2-amino-2-metilpropionitrilo (23 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 626: $c_{tRet} = 3,65$ min.

Ejemplo 260



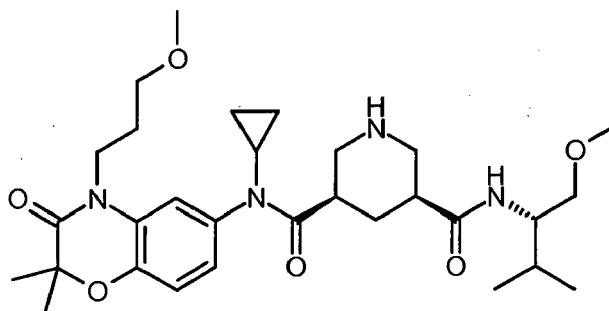
El Ejemplo 260 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 260.1 (72 mg, 0,1 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 569: $c_{tRet} = 3,19$ min.

Producto intermedio 260.1



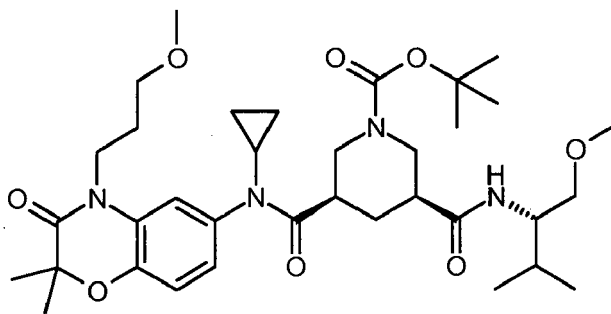
El producto intermedio 260.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y (R)-2,2-dimetilciclohexilamina (44 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 669: $b_{tRet} = 2,20$ min.

Ejemplo 261



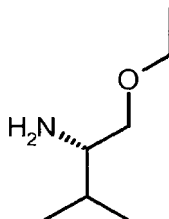
El Ejemplo 261 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 261.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573: $c_{tRet} = 2,97$ min.

Producto intermedio 261.1



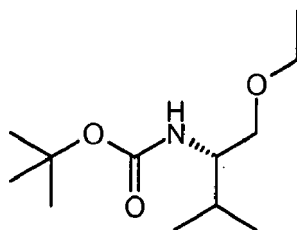
5 El producto intermedio 261.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 261.2 (42,8 mg, 0,26 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 673: t_{Ret} = 4,01 min.

Producto intermedio 261.2



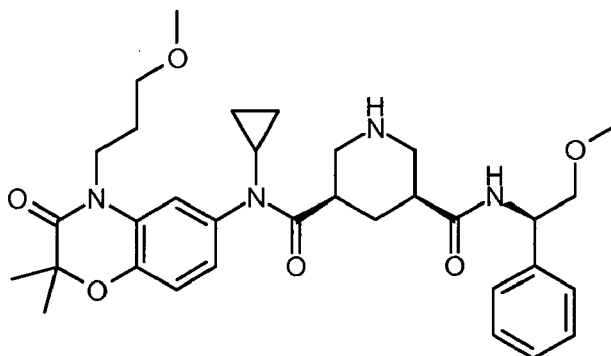
10 El producto intermedio 261.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 261.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 132: t_{Ret} = 1,20 min.

15 Producto intermedio 261.3



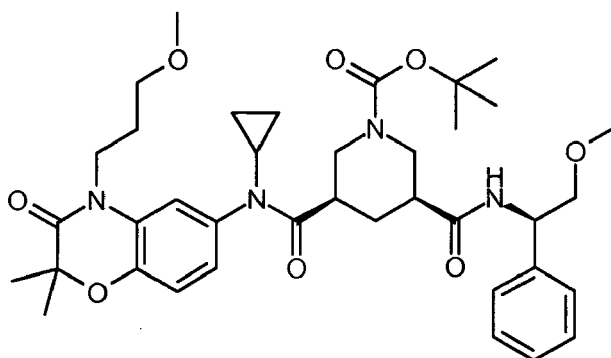
20 El producto intermedio 261.3 se sintetiza mediante la alquilación de Boc-L-valinol (Journal of the American Chemical Society (2004), 126(37), 11440-11441) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3: M+H-Boc = 132: t_{Ret} = 2,17 min.

Ejemplo 262



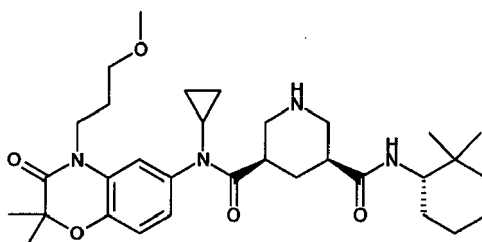
25 El Ejemplo 262 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 262.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 607: t_{Ret} = 3,06 min.

30 Producto intermedio 262.1



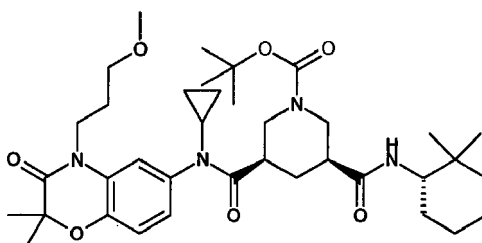
5 El producto intermedio 262.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y clorhidrato de etoximetil-benzenometanamina (documento EP691346) (47,3 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 707: c_{tRet} = 4,13 min.

Ejemplo 263



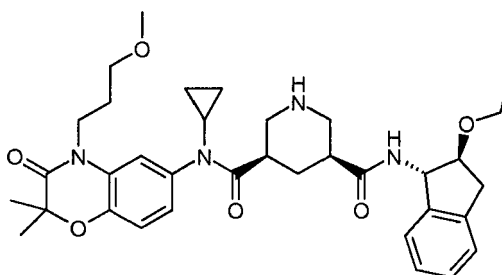
10 El Ejemplo 263 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 263.1 (44 mg, 0,07 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 569: c_{tRet} = 3,19 min.

15 Producto intermedio 263.1



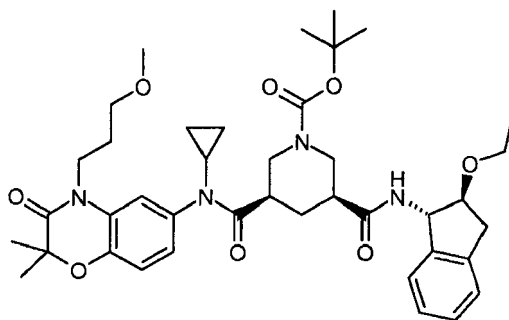
20 El producto intermedio 263.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y (S)-2,2-dimetilciclohexilamina (44 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 669: b_{tRet} = 2,23 min.

Ejemplo 264



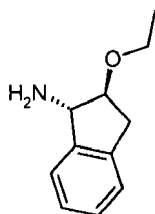
25 El Ejemplo 264 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 264.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 619: c_{tRet} = 3,05 min.

30 Producto intermedio 264.1



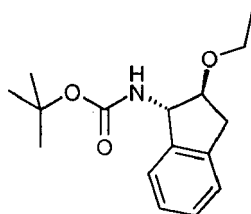
5 El producto intermedio 264.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 264.2 (47,0 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 719: t_{Ret} = 4,15 min.

Producto intermedio 264.2



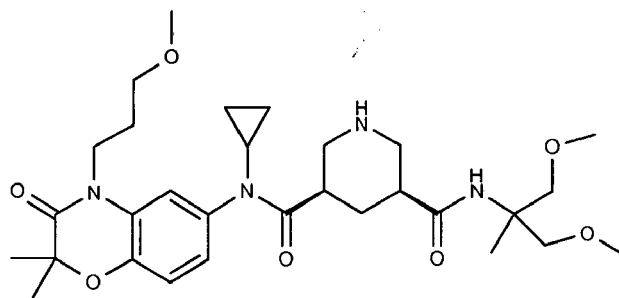
10 El producto intermedio 264.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 264.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 178: t_{Ret} = 1,32 min.

15 Producto intermedio 264.3



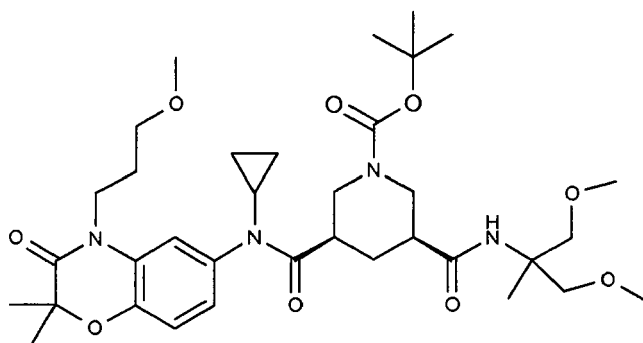
20 El producto intermedio 264.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((1S,2S)-2-hidroxiindan-1-il)-carbámico (140 mg, 0,56 mmol) con NaH (49,3 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 1,23 mmol) y EtI (0,05 mL, 0,67 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H-tBu = 222: t_{Ret} = 2,06 min.

25 Ejemplo 265



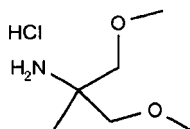
30 El Ejemplo 265 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 265.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 575: t_{Ret} = 2,73 min.

Producto intermedio 265.1



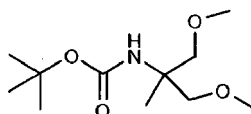
5 El producto intermedio 265.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 2-metoxi-1-metoximetil-1-metil-etilamina (37 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 675: c_{tRet} = 3,80 min.

Producto intermedio 265.2



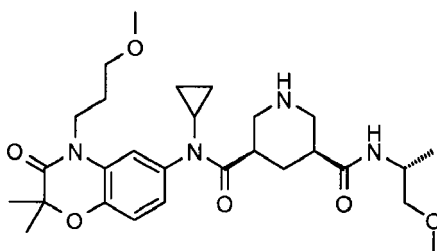
10 El producto intermedio 265.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 265.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. El material se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional.

15 Producto intermedio 265.3



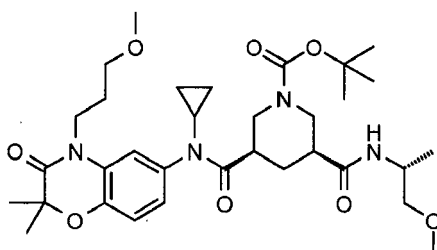
20 El producto intermedio 265.3 se sintetiza mediante la metilación del 2-terc-butoxicarbonilamino-2-metil-1,3-propanodiol disponible comercialmente de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. ES-EM: M+H = 234: c_{tRet} = 3,38 min.

Ejemplo 266



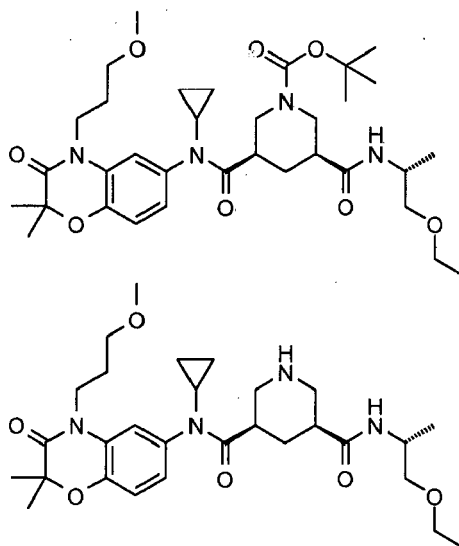
25 El Ejemplo 266 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 266.1 (120 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 531: c_{tRet} = 2,54 min.

30 Producto intermedio 266.1



El producto intermedio 266.1 se sintetiza mediante la condensación del (R)-2-metoxi-1-metiletilamina (n.º CAS 626220-76-6, 40 mg, 0,322 mmol) con el producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 631: $c_{\text{Ret}}^{\text{ES-EM}} = 3,57$ min.

Ejemplo 267

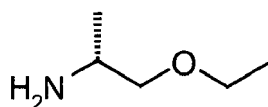


El Ejemplo 267 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 267.1 (115 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 545: $c_{\text{Ret}}^{\text{ES-EM}} = 2,68$ min.

Producto intermedio 267.1

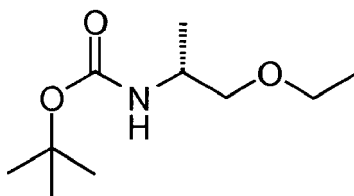
El producto intermedio 267.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 267.2 (45 mg, 0,322 mmol) con el producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 645: $c_{\text{Ret}}^{\text{ES-EM}} = 3,73$ min.

Producto intermedio 267.2



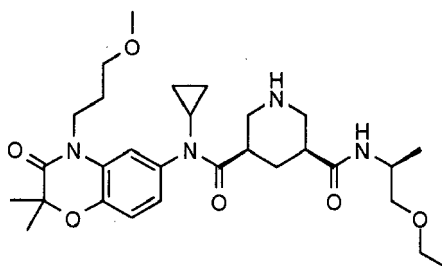
El producto intermedio 267.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 267.3 (441 mg, 2,17 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1,15 (3H, t), 1,17 (3H, d), 3,37-3,59 (5H, m), 8,00 (3H, a).

Producto intermedio 267.3



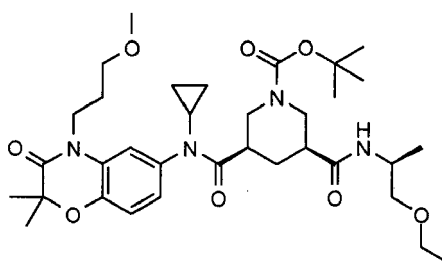
El producto intermedio 267.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((R)-2-hidroxi-1-metiletil)carbámico (898 mg, 5,13 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, $^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 1,17 (3H, t), 1,19 (3H, d), 1,45 (9H, s), 3,33-3,39 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,80 (1 H, a), 4,69 (1 H, a).

Ejemplo 268



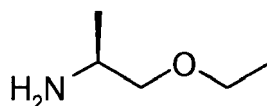
El Ejemplo 268 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 268.1 (110 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 545: c_{Ret} = 2,68 min.

Producto intermedio 268.1



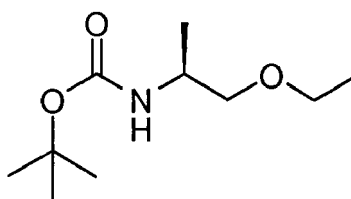
El producto intermedio 268.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 268.2 (45 mg, 0,322 mmol) con el producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES EM: M+H = 645: c_{Ret} = 3,74 min.

Producto intermedio 268.2



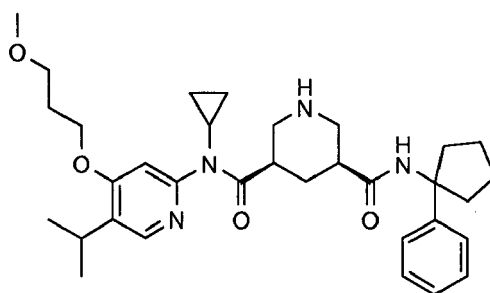
El producto intermedio 268.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 268.3 (221 mg, 1,06 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,24 (3H, t), 1,44 (3H, d), 3,52-3,67 (5H, m), 8,39 (3H, a).

Producto intermedio 268.3



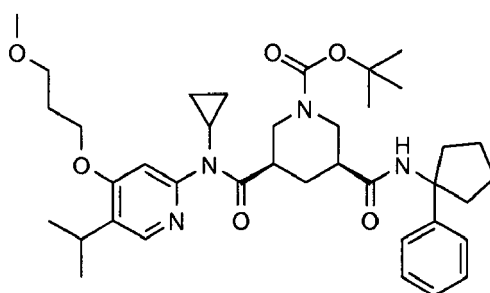
El producto intermedio 268.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((S)-2-hidroxi-1-metiletil)carbámico (936 mg, 5,34 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco: ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,17 (3H, t), 1,19 (3H, d), 1,45 (9H, s), 3,33-3,39 (2H, m), 3,43-3,52 (2H, m), 3,80 (1 H, a), 4,69 (1 H, a).

Ejemplo 269



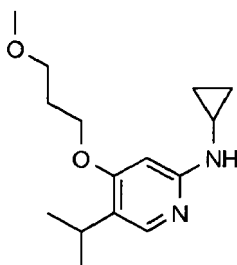
El Ejemplo 269 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 269.1 (40 mg, 0,06 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 563: c_{Ret} = 3,48 min.

Producto intermedio 269.1



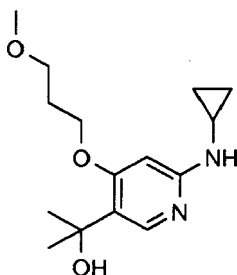
El producto intermedio 269.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 269.2 (56 mg, 0,2 mmol) con el producto intermedio 169.2 (70 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 663: c_{Ret} = 3,85 min.

Producto intermedio 269.2



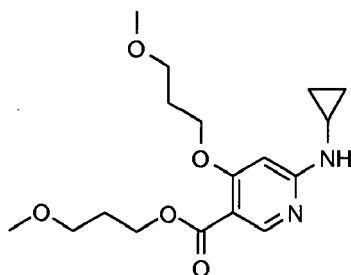
El producto intermedio 269.2 se sintetiza mediante la deshidratación del producto intermedio 269.3 (400 mg, 1,5 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 90.3. Sólido blanco, ES-EM: M+H = 265: c_{Ret} = 2,59 min.

Producto intermedio 269.3

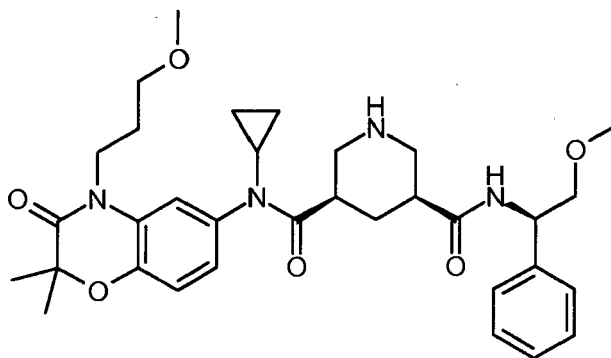


El producto intermedio 269.3 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 269.4 (500 mg, 1,5 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 89.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 281: c_{Ret} = 2,03 min.

Producto intermedio 269.4

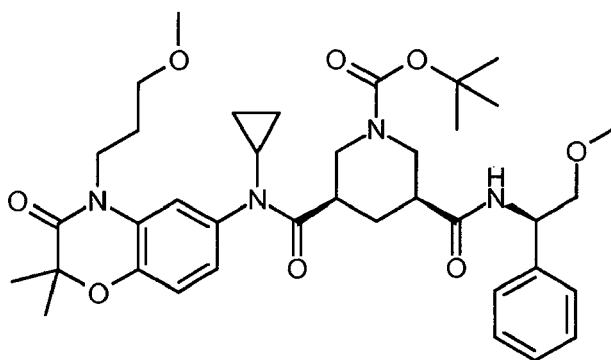


- 5 Una mezcla de 2,4-dicloronicotinato de metilo (8 g, 39 mmol), 3-metoxipropanol (18 g, 195 mmol), y K_2CO_3 (16 g, 116 mmol) en DMF (70 mL) se agita a 80°C. Tras agitar durante 18 h, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente, se vierte en hielo/EtOAc (500/500cc v/v), y se separa. La fase orgánica se lava sucesivamente con H_2O dos veces y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. El material
- 10 bruto se usa para la siguiente reacción sin purificación adicional. Una mezcla del producto bruto, ciclopropilamina y K_2CO_3 en NMP se agita a 80°C. Tras agitar durante 28 h, la mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente, se vierte en hielo/EtOAc (500/500 v/v) y se extrae. La fase orgánica se lava sucesivamente con H_2O dos veces, salmuera, se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO_2 proporciona el producto intermedio 269.4: sólido blanco, ES-EM: $M+H = 399$: $c_{Ret} = 2,19$ min.

15 **Ejemplo 270**

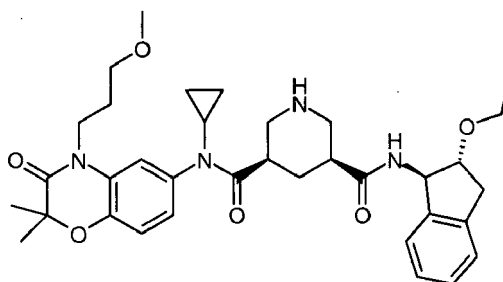
- 20 El Ejemplo 270 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 270.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: $M+H = 593$: $c_{Ret} = 2,90$ min.

Producto intermedio 270.1



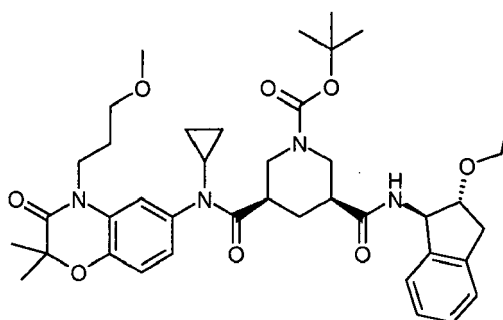
- 25 El producto intermedio 270.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y clorhidrato de (R)-(-)-1-amino-1-fenil-2-metoxietano (Organic Syntheses (1998), 75 19-30) 33,2 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: $M+H = 693$: $c_{Ret} = 3,97$ min.

30 **Ejemplo 271**



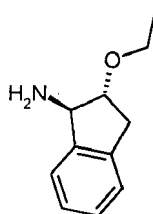
El Ejemplo 271 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 271.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 619: $t_{\text{Ret}} = 2,70$ min.

Producto intermedio 271.1



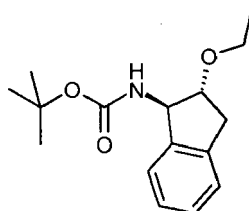
El producto intermedio 271.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 271.2 (47,0 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 719: $t_{\text{Ret}} = 2,17$ min.

Producto intermedio 271.2



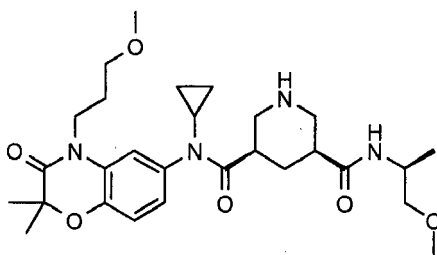
El producto intermedio 271.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 271.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 178: $t_{\text{Ret}} = 1,34$ min.

Producto intermedio 271.3



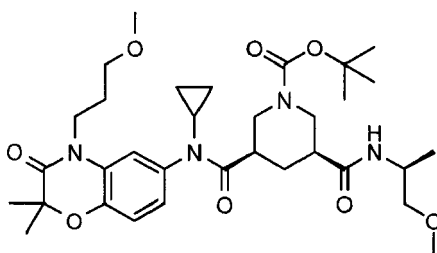
El producto intermedio 271.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((1R,2R)-2-hidroxi-indan-1-il)-carbámico (Adv. Synth. Catal. 2005, 347, 255., 250 mg, 1,00 mmol) con NaH (88 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,20 mmol) y EtI (0,09 mL, 1,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+HtBu = 222: $t_{\text{Ret}} = 2,07$ min.

Ejemplo 272



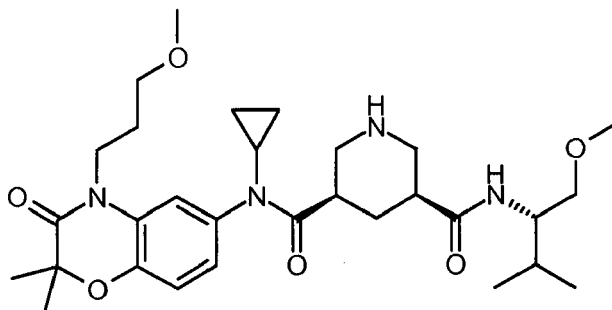
El Ejemplo 272 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 272.1 (120 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 531: c_{Ret} = 2,58 min.

Producto intermedio 272.1



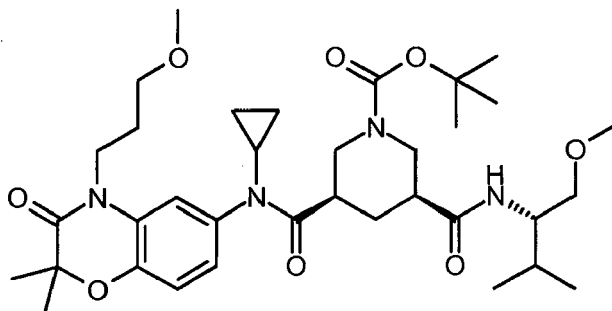
El producto intermedio 272.1 se sintetiza mediante la condensación de la (S)-2-metoxi-1-metiletilamina (40 mg, 0,322 mmol) con el producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 631: c_{Ret} = 3,59 min.

Ejemplo 273

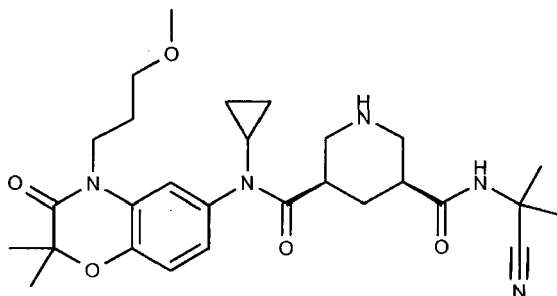


El Ejemplo 273 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 273.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 559: c_{Ret} = 2,80 min.

Producto intermedio 273.1

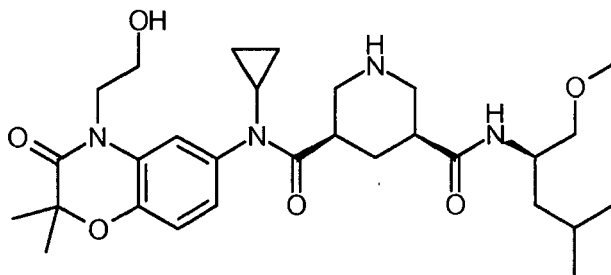


El producto intermedio 273.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y (S)-1-metoximetil-2-metil-propilamina (Journal of Organic Chemistry (1988), 53(13), 2991-9) 27,3 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 659: c_{Ret} = 3,85 min.

Ejemplo 274

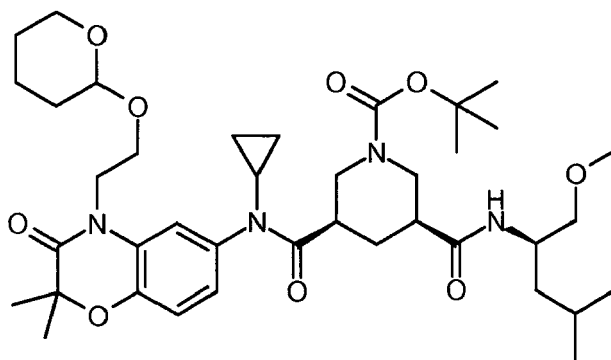
- 5 A una disolución de producto intermedio 274.1 (110 mg, 0,18 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añaden TMSOTf (98 L, 0,54 mmol), 2,6-lutidina (64 L, 0,54 mmol) a ta. Después la mezcla se agita a temperatura ambiente. Tras 5 h, la mezcla de reacción se extingue con H_2O y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava sucesivamente con H_2O , y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el Ejemplo 274. Material de polvo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 526$; HPLC: $\text{c}_{\text{Ret}} = 2,63$ min.

10

Ejemplo 275

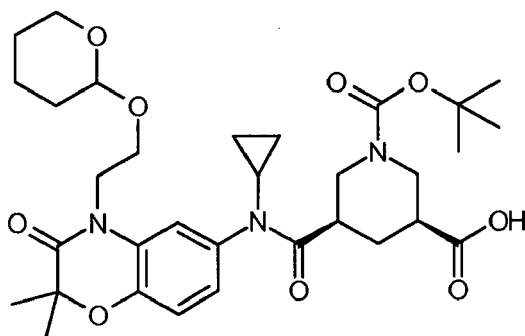
- 15 A una disolución de producto intermedio 275.1 (140,9 mg, 0,19 mmol) en CH_3CN (2 mL) / H_2O (2 mL) a ta bajo N_2 , se le añade TFA (2 mL). La mezcla de reacción se agita a ta durante 5 h. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante HPLC en fase inversa para dar el Ejemplo 275 deseado. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 559$; $\text{c}_{\text{Ret}} = 2,94$ min.

- 20 Producto intermedio 275.1



- 25 El producto intermedio 275.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 275.2 (101,8 mg, 0,165 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (36 mg, 0,198 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 743$; $\text{c}_{\text{Ret}} = 4,63, 4,71$ min.

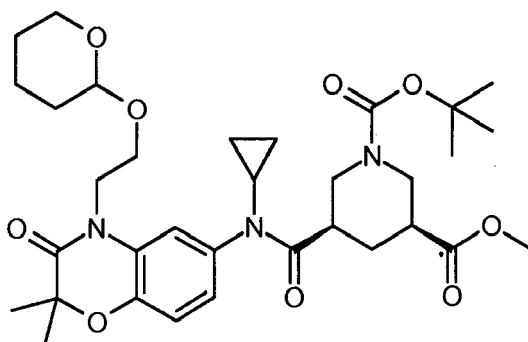
Producto intermedio 275.2



El producto intermedio 275.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 275.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. ES-EM: M+H = 616; t_{Ret} = 3,88 min.

5

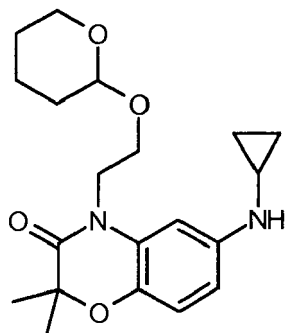
Producto intermedio 275.3



10 El producto intermedio 275.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R,5R)-material de partida F (150 mg, 0,52 mmol) y el producto intermedio 275.3 (192,9 mg, 0,535 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19.1. ES-EM: M+H = 630; c_{tRet} = 4,30 min.

Producto intermedio 275.4

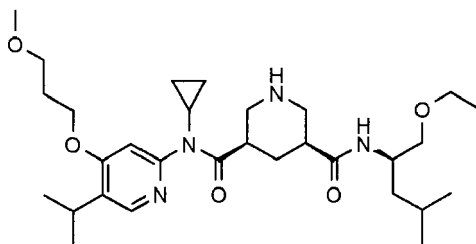
15



El producto intermedio 275.4 se sintetiza mediante la alquilación de 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (776,8 mg, 3,34 mmol) y 2-(2-bromoetoxi)-tetrahydro-2H-pirano (0,61 mL, 4,01 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2. ES-EM: M+H - THP = 277: t_{Ret} = 3,33 min.

20

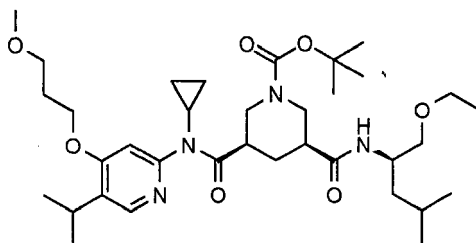
Ejemplo 276



25

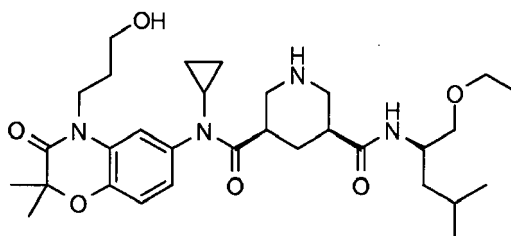
El Ejemplo 276 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 276.1 (50 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 547: c_{tRet} = 2,86 min.

5 Producto intermedio 276.1



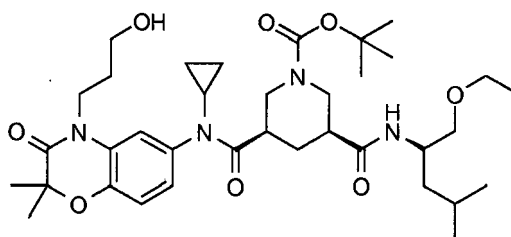
10 El producto intermedio 276.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 269.2 (56 mg, 0,2 mmol) con el producto intermedio 292.3 (67 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 647: c_{tRet} = 3,83 min.

Ejemplo 277



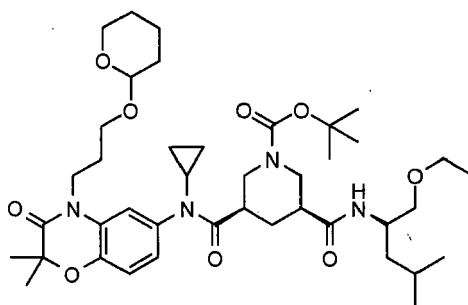
15 El Ejemplo 277 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 277.1 (60 mg, 0,09 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 573: c_{tRet} = 2,93 min.

20 Producto intermedio 277.1



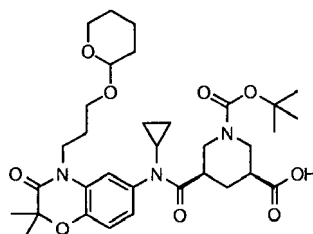
25 Una mezcla de producto intermedio 277.2 (100 mg, 0,132 mmol) y HCl en MeOH (0,5 M en MeOH, 10 mL) se agita a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluye con H₂O (50 mL) y se extrae con EtOAc (100 mL). La fase orgánica se lava sucesivamente con KHSO₄ ac. al 5%, NaHCO₃ ac. al 5%, H₂O y salmuera, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. La purificación mediante cromatografía en columna de SiO₂ proporciona el producto intermedio 277.1: material amorfo amarillo, ES-EM: M+H = 673: c_{tRet} = 3,96 min.

30 Producto intermedio 277.2



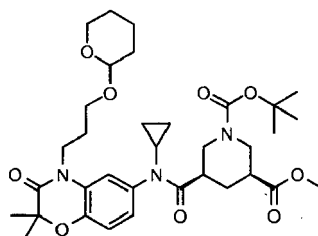
El producto intermedio 277.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 148.2 (45 mg, 0,25 mmol) con el producto intermedio 277.3 (130 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 757: $c_{Ret} = 4,67$ min.

Producto intermedio 277.3



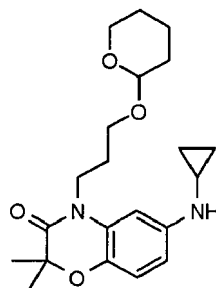
El producto intermedio 277.3 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 277.4 (610 mg, 0,95 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo amarillo, ES-EM: M+H = 630: $c_{Ret} = 3,93$ min.

Producto intermedio 277.4

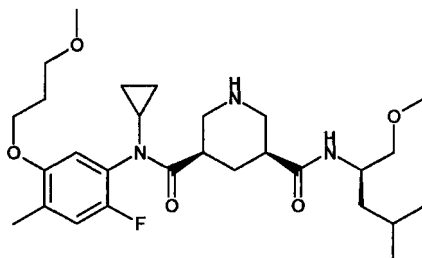


El producto intermedio 277.4 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 277.5 (600 mg, 1,54 mmol) con (3R,5S)-material de partida-F (340 mg, 1,2 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 644: $c_{Ret} = 4,32$ min.

Producto intermedio 277.5

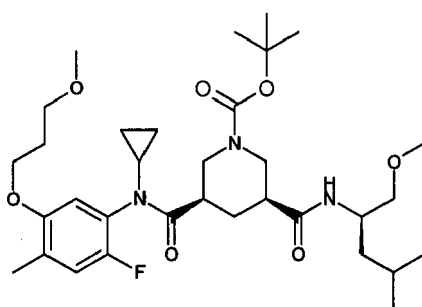


El producto intermedio 277.5 se sintetiza mediante la alquilación de 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (500 mg, 2,15 mmol) con 2-(3-bromopropoxi)tetrahidropirano (580 mg, 2,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2. Material amorfo amarillo, ES-EM: M+H = 375: $c_{Ret} = 3,43$ min.

Ejemplo 278

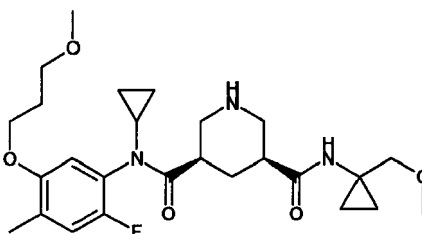
- 5 El Ejemplo 278 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 278.1 (50 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 536: c_{tRet} = 3,41 min.

Producto intermedio 278.1



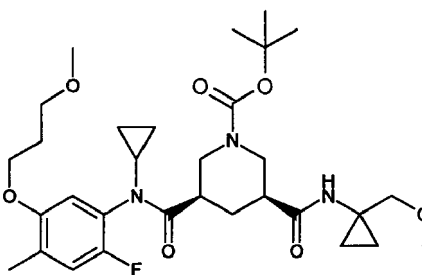
- 10 El producto intermedio 278.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 249.2 (38 mg, 0,15 mmol) y el producto intermedio 292.3 (60 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 636: b_{tRet} = 2,36 min.

15 **Ejemplo 279**



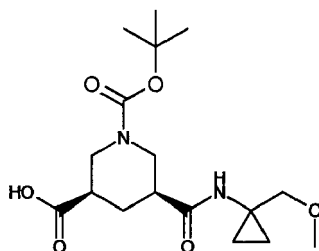
- 20 El Ejemplo 279 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 279.1 (20 mg, 0,03 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 492: c_{tRet} = 2,79 min.

Producto intermedio 279.1



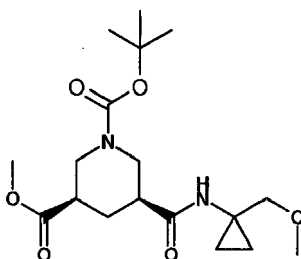
- 25 El producto intermedio 279.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 249.2 (38 mg, 0,15 mmol) y el producto intermedio 279.2 (54 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 592: c_{tRet} = 3,92 min.

30 **Producto intermedio 279.2**



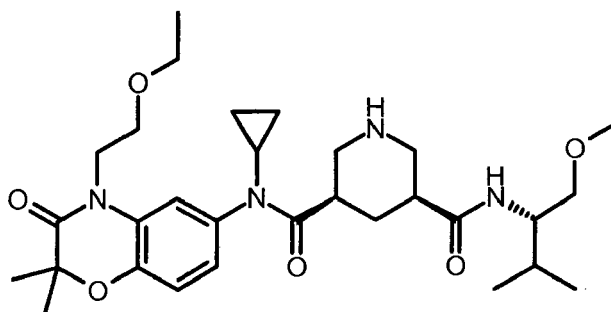
5 El producto intermedio 279.2 se sintetiza mediante la saponificación del producto intermedio 279.3 (60 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 357: $t_{\text{Ret}} = 1,58$ min.

Producto intermedio 279.3



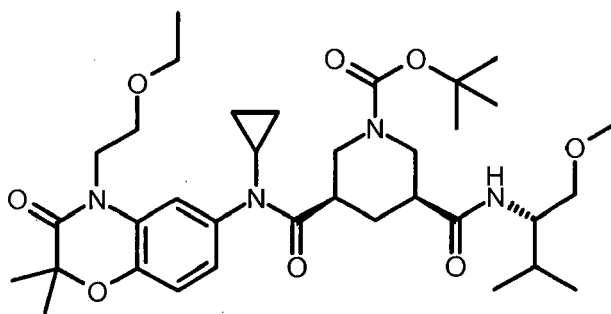
10 El producto intermedio 279.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 213.2 (54 mg, 0,4 mmol) y (3S,5R)-material de partida-F (115 mg, 0,4 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 371: $t_{\text{Ret}} = 1,72$ min.

15 Ejemplo 280

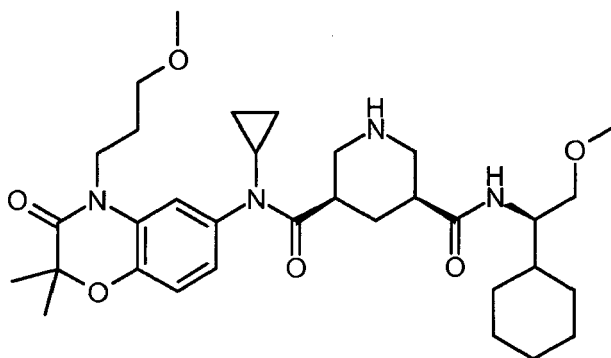


20 El Ejemplo 280 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 280.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573: $t_{\text{Ret}} = 3,07$ min.

Producto intermedio 280.1

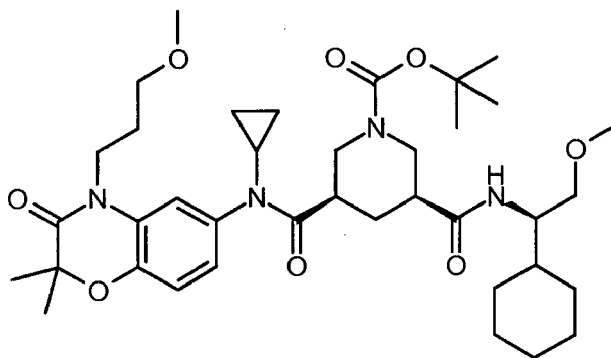


25 El producto intermedio 280.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 104.2 (147,2 mg, 0,263 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 261.2 (44,9 mg, 0,268 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 673: $t_{\text{Ret}} = 4,21$ min.

Ejemplo 281

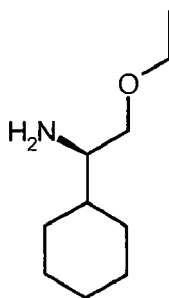
5 El Ejemplo 281 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 281.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 613: t_{Ret} = 3,34 min.

Producto intermedio 281.1



15 El producto intermedio 281.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 281.2 (70,8 mg, 0,34 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: ES-EM: M+H = 713: t_{Ret} = 4,56 min.

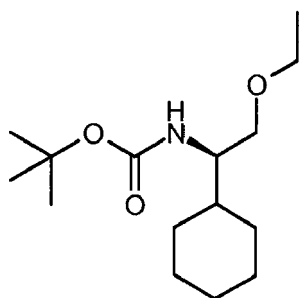
Producto intermedio 281.2



20 El producto intermedio 281.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 281.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 172: t_{Ret} = 1,48 min.

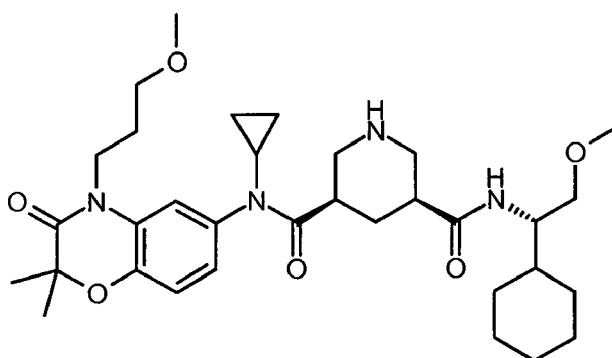
Producto intermedio 281.3

25



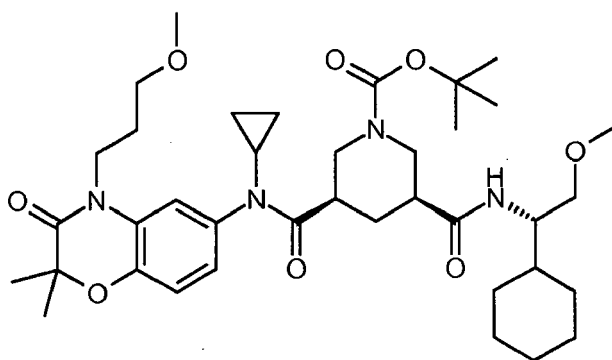
El producto intermedio 281.3 se sintetiza mediante la alquilación de Boc-D-ciclohexilglicinol disponible comercialmente de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. $M+H-Boc = 172$: $t_{Ret} = 2,34$ min.

Ejemplo 282



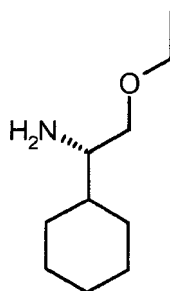
El Ejemplo 282 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 282.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: $M+H = 613$: $t_{Ret} = 3,39$ min.

Producto intermedio 282.1



El producto intermedio 282.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 281.2 (50 mg, 0,24 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: $M+H = 713$: $t_{Ret} = 4,53$ min.

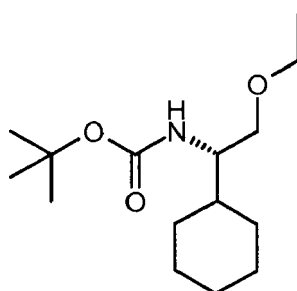
Producto intermedio 282.2



El producto intermedio 282.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 282.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 172: t_{Ret} = 1,55 min.

5

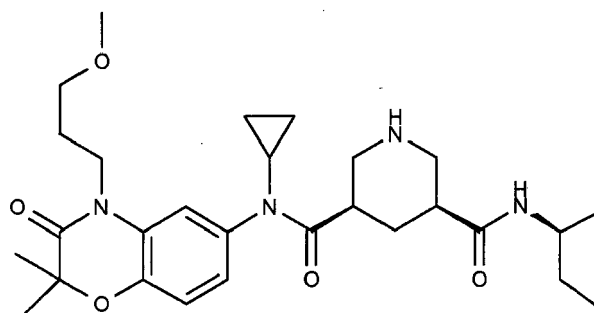
Producto intermedio 282.3



10 A una disolución de N-Boc-L-ciclohexilglicinol disponible comercialmente (499 mg, 2,05 mmol) en DMF (8 mL) bajo N_2 a t_a se le añaden NaH (164 mg, 4,10 mmol) y EtI (179 μL , 2,26 mmol) a 0°C . La mezcla de reacción se agita a t_a durante 2 h. Después, se añade H_2O a la disolución resultante. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida y purificación con cromatografía en columna de gel de sílice dan el producto intermedio 282.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 272: t_{Ret} = 2,46 min.

15

Ejemplo 283

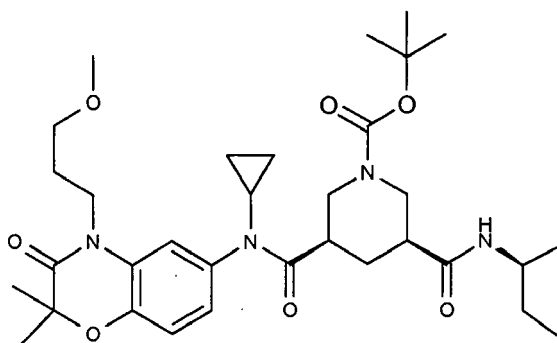


20

El Ejemplo 283 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 283.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 515: t_{Ret} = 2,79 min.

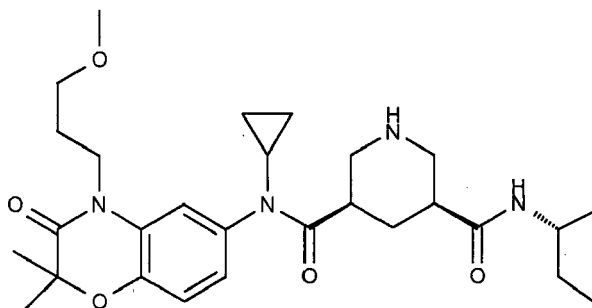
Producto intermedio 283.1

25



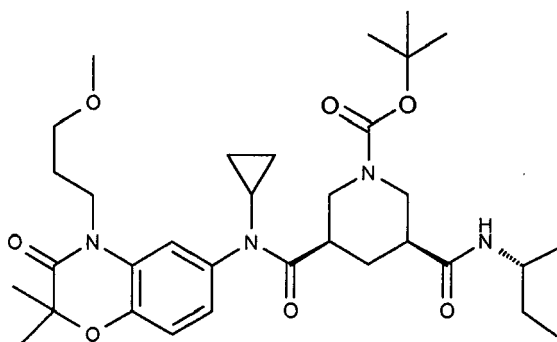
5 El producto intermedio 283.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y (S)-(+)-sec-butilamina (22 L, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 615: c_{Ret} = 3,90 min.

Ejemplo 284



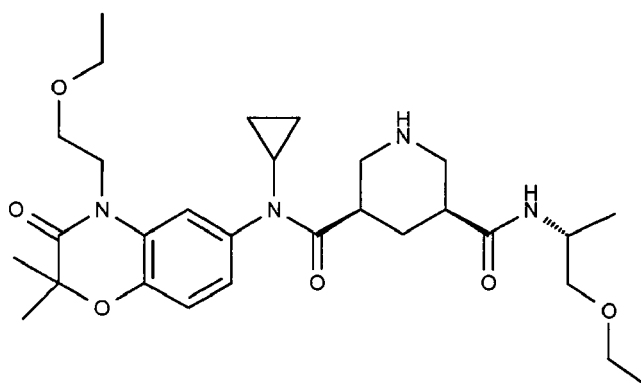
10 El Ejemplo 284 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 284.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1: ES-EM: M+H = 515: c_{Ret} = 2,81 min.

Producto intermedio 284.1



15 El producto intermedio 284.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y (R)-(-)-sec-butilamina (22 L, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 615: c_{Ret} = 3,89 min.

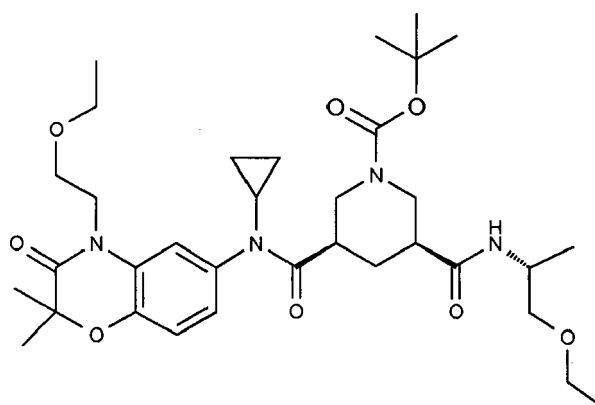
Ejemplo 285



El Ejemplo 285 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 285.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 545: c_{Ret} = 2,82 min.

5

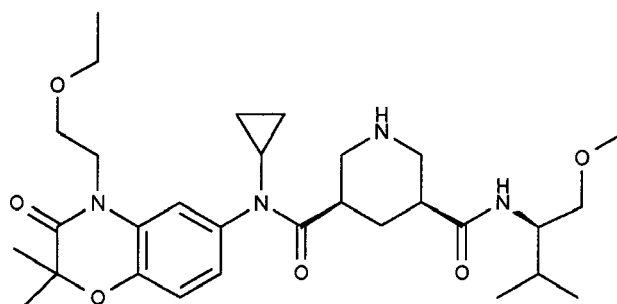
Producto intermedio 285.1



10 El producto intermedio 285.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) y el producto intermedio 267.2 (41 mg, 0,30 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 645: c_{Ret} = 3,91 min.

Ejemplo 286

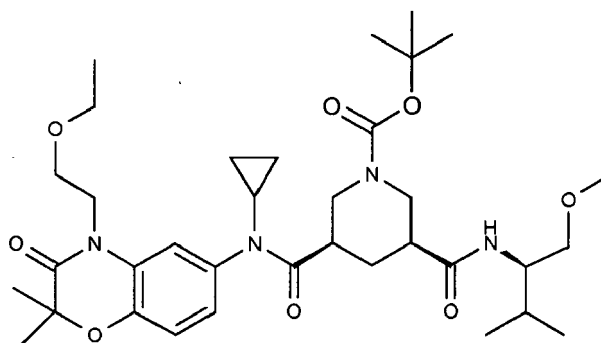
15



El Ejemplo 286 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 286.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 559: c_{Ret} = 2,90 min.

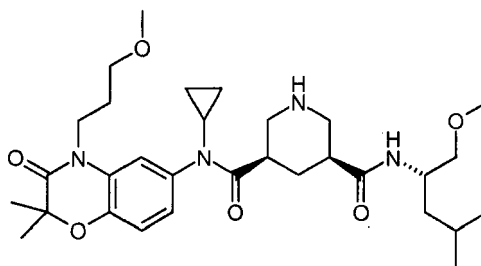
20

Producto intermedio 286.1



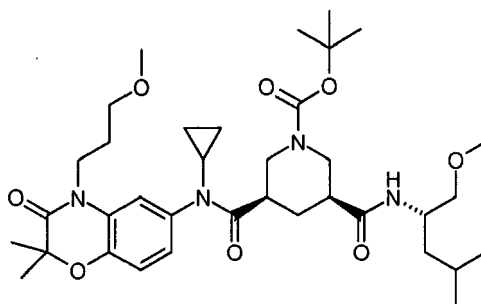
5 El producto intermedio 286.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) y (R)-1-metoximetil-2-metil-propilamina (46 mg, 0,30 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 659: c_{Ret} = 4,05 min.

Ejemplo 287



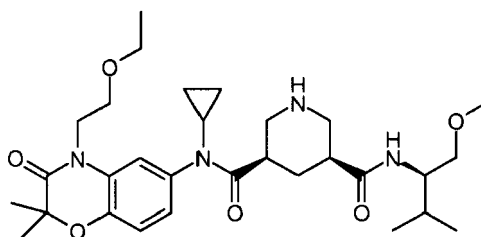
10 El Ejemplo 287 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 287.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 619: c_{Ret} = 2,70 min.

15 Producto intermedio 287.1



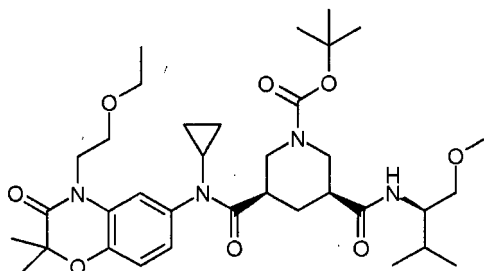
20 El producto intermedio 287.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,27 mmol) con clorhidrato de (S)-1-metoximetil-3-metilbutilamina (J. Org. Chem. 1978, 43, 892, 68,7 mg, 0,41 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 673: c_{Ret} = 4,11 min.

Ejemplo 288



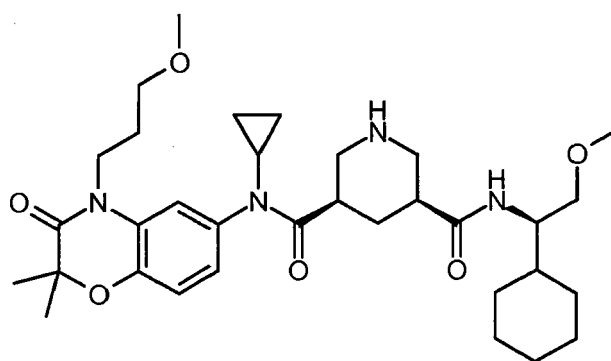
25 El Ejemplo 288 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 288.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 572: c_{Ret} = 3,08 min.

Producto intermedio 288.1



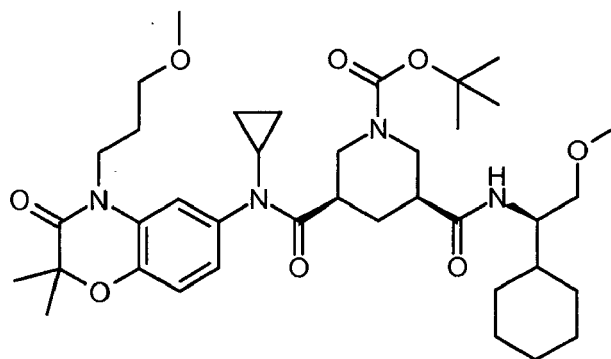
5 El producto intermedio 288.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 252.2 (60,0 mg, 0,35 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 672: t_{Ret} = 2,23 min.

10 Ejemplo 289



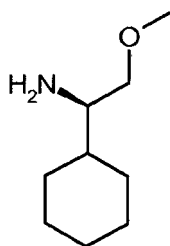
15 El Ejemplo 289 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 289.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 599: t_{Ret} = 3,18 min.

Producto intermedio 289.1



20 El producto intermedio 289.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 289.2 41,3 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 699: t_{Ret} = 4,38 min.

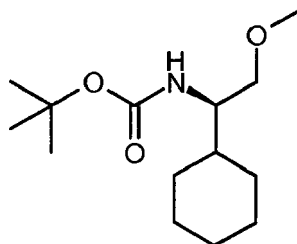
25 Producto intermedio 289.2



El producto intermedio 289.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 289.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 158: t_{Ret} = 1,39 min.

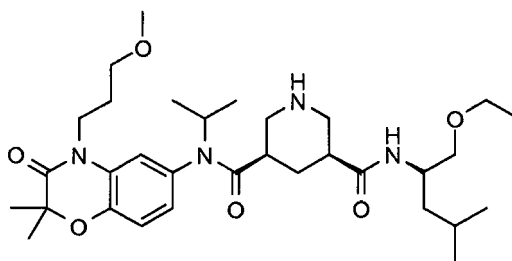
5

Producto intermedio 289.3



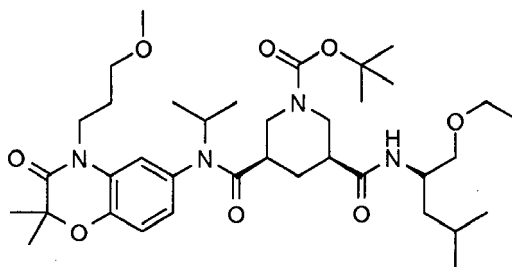
- 10 A una disolución de N-Boc-D-ciclohexilglicinol disponible comercialmente (500 mg, 2,05 mmol) en THF (10 mL) bajo N_2 a 0°C, se le añade NaH (102,6 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,565 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante algunos min. Se añade yoduro de metilo. Tras agitar a ta durante 30 min, la reacción se extingue con KHSO_4 ac. sat. y se extrae con Et_2O , se seca sobre MgSO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica con cromatografía en gel de sílice para proporcionar el
- 15 producto intermedio 289.3 deseado. M+H-Boc = 158: t_{Ret} = 2,24 min.

Ejemplo 290



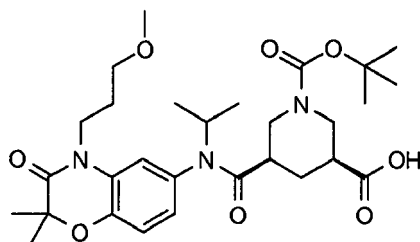
- 20 El Ejemplo 290 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 290.1 (110 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 589: t_{Ret} = 3,34 min.

- 25 Producto intermedio 290.1



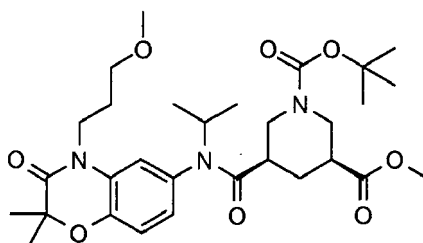
- 30 El producto intermedio 290.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 148.2 (45 mg, 0,25 mmol) con el producto intermedio 290.2 (110 mg, 0,2 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 689: t_{Ret} = 4,52 min.

Producto intermedio 290.2



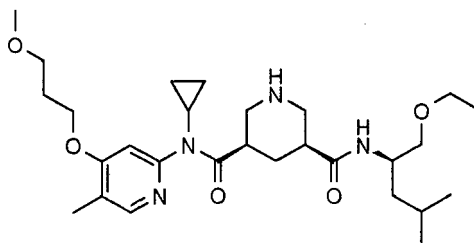
5 El producto intermedio 290.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 290.3 (350 mg, 0,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 562: c_{tRet} = 3,77 min.

Producto intermedio 290.3



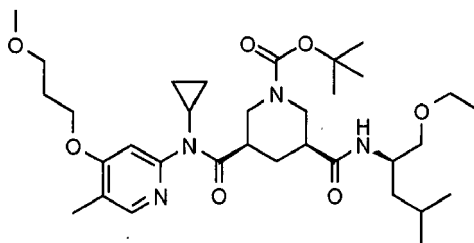
10 El producto intermedio 290.3 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 207.2 (640 mg, 2,1 mmol) con (3R, 5S)-material de partida-F (500 mg, 1,7 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 576: c_{tRet} = 4,20 min.

15 Ejemplo 291



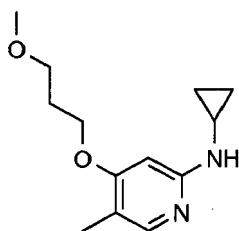
20 El Ejemplo 291 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 291.1 (20 mg, 0,03 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 519: c_{tRet} = 2,64 min.

25 Producto intermedio 291.1



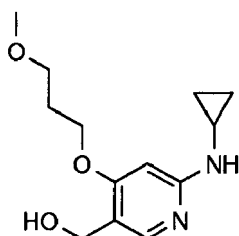
30 El producto intermedio 291.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 291.2 (35 mg, 0,15 mmol) con el producto intermedio 292.3 (54 mg, 0,14 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 619: c_{tRet} = 3,57 min.

Producto intermedio 291.2



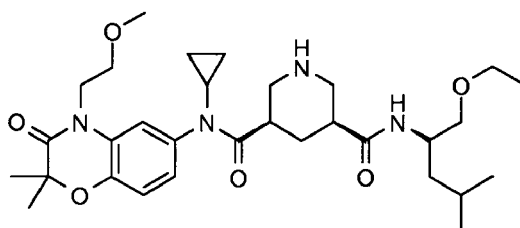
Una mezcla de producto intermedio 291.3 (100 mg, 0,4 mmol) y SOCl_2 (4 mL) se agita a 0°C . Tras agitar durante 3 h, la mezcla se concentra a vacío. El residuo se usa para la siguiente reacción sin purificación adicional. Una mezcla del residuo y NaBH_4 (100 mg, 2,64 mmol) en DMSO (4 mL) se agita a temperatura ambiente. Tras agitar durante 1 h, la mezcla de reacción se diluye con H_2O y se extrae con Et_2O . La fase orgánica se lava con H_2O y salmuera, después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra a vacío. La purificación mediante RP-HPLC proporciona el producto intermedio 291.2: sólido blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 237$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 2,20$ min.

Producto intermedio 291.3



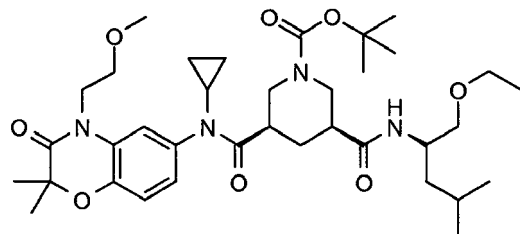
El producto intermedio 291.3 se sintetiza mediante la reducción de producto intermedio 269.4 (700 mg, 2,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.4. Material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 253$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 1,70$ min.

Ejemplo 292



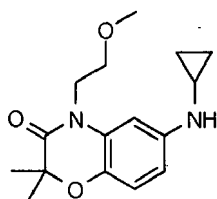
El Ejemplo 292 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 292.1 (20 mg, 0,03 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 573$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 3,12$ min.

Producto intermedio 292.1



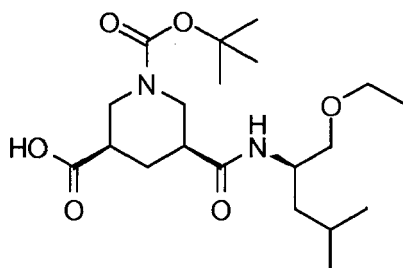
El producto intermedio 292.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 292.2 (60 mg, 0,25 mmol) con el producto intermedio 292.3 (85 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 673$: $\text{c}_{\text{Ret}} = 4,27$ min.

Producto intermedio 292.2



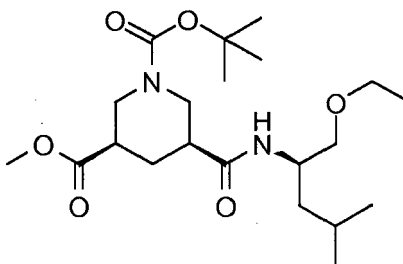
5 El producto intermedio 292.2 se sintetiza mediante la alquilación de 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (500 mg, 2,15 mmol) con 1-bromo-2-metoxietano (576 mg, 2,6 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2: material amorfo amarillo, ES-EM: M+H = 291: ct_{Ret} = 2,72 min.

Producto intermedio 292.3



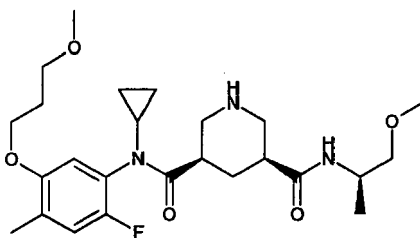
10 El producto intermedio 292.3 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 292.4 (450 mg, 1,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 401: ct_{Ret} = 3,37 min.

15 Producto intermedio 292.4



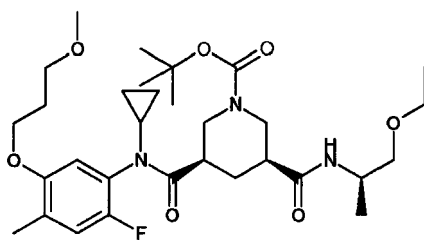
20 El producto intermedio 292.4 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 148.2 (228 mg, 1,2 mmol) con (3S, 5R)-material de partida-F (320 mg, 1,1 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 415: ct_{Ret} = 3,77 min.

Ejemplo 293



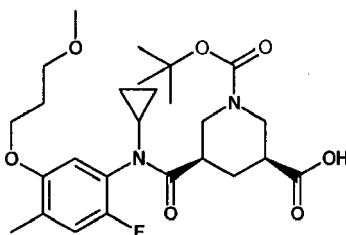
25 El Ejemplo 293 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 293.1 (52 mg, 0,088 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 494: ct_{Ret} = 2,98 min.

30 Producto intermedio 293.1



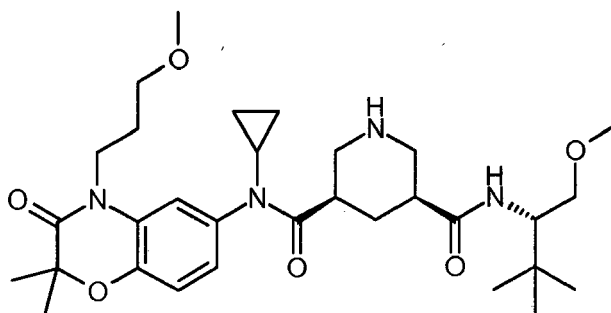
El producto intermedio 293.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 293.2 (70 mg, 0,14 mmol) y clorhidrato de (R)-1-etoximetilpropilamina (21 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 592: c_{tRet} = 3,92 min.

Producto intermedio 293.2



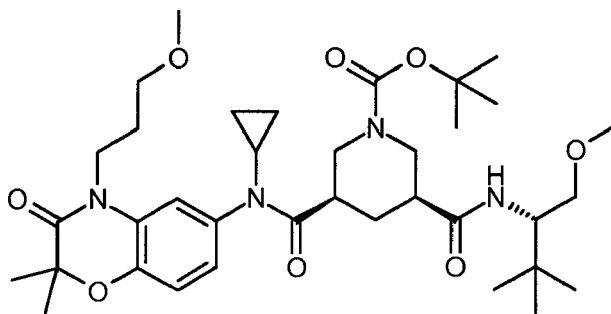
El producto intermedio 293.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 249.2 (280 mg, 1,1 mmol) y (3S,5R)-material de partida-F (345 mg, 1,2 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 509: b_{tRet} = 3,95 min.

Ejemplo 294



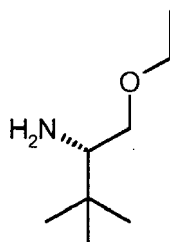
El Ejemplo 294 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 294.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 587: c_{tRet} = 3,17 min.

Producto intermedio 294.1



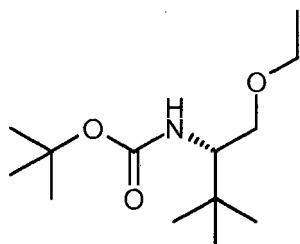
El producto intermedio 294.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 294.2 44 mg, 0,242 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 687: c_{tRet} = 4,26 min.

Producto intermedio 294.2



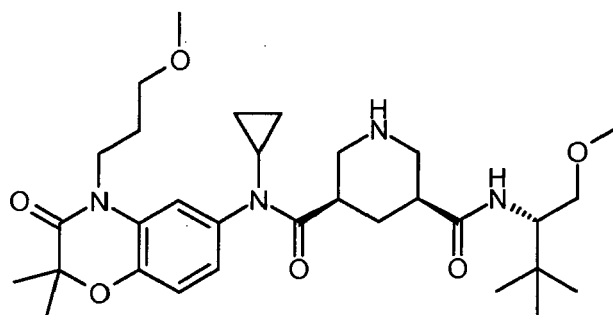
El producto intermedio 294.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 294.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 146: t_{Ret} = 1,34 min.

Producto intermedio 294.3



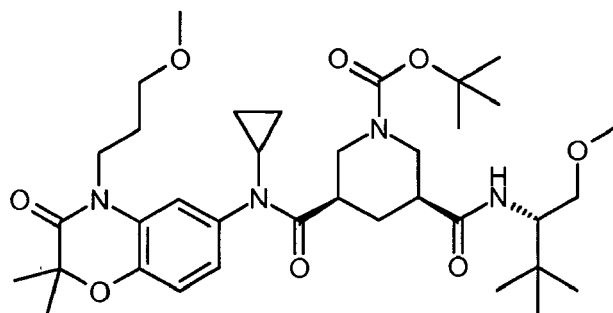
El producto intermedio 294.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((S)-1-hidroximetil-2,2-dimetil-propil)-carbámico (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (2004), 52(1), 111-119) (300 mg, 1,38 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. Material blanco: M+H-Boc = 146: t_{Ret} = 2,26 min.

Ejemplo 295

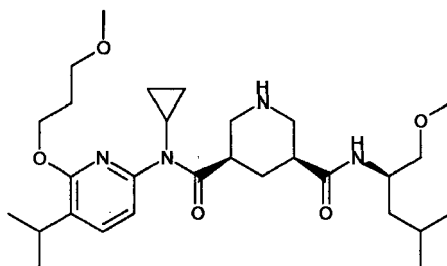


El Ejemplo 295 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 295.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573: t_{Ret} = 3,05 min.

Producto intermedio 295.1

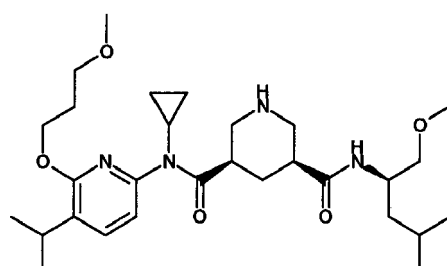


El producto intermedio 295.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y clorhidrato de (S)-1-metoximetil-2,2-dimetil-propilamina (Tetrahedron Letters (1982), 23(36), 3711-14) (37,2 mg, 0,221 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 673: t_{Ret} = 4,07 min.

Ejemplo 296

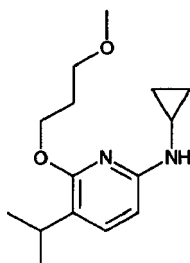
- 5 El Ejemplo 296 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 296.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Sólido blanco; ES-EM: M+H = 547: c_{Ret} = 1,97 min.

Producto intermedio 296.1



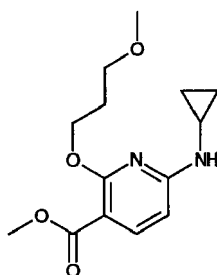
- 10 El producto intermedio 296.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 296.2 (36 mg, 0,14 mmol) y el producto intermedio 292.3 (42 mg, 0,11 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Aceite amarillo pálido; ES-EM: M+H = 647: c_{Ret} = 2,54 min.

- 15 Producto intermedio 296.2



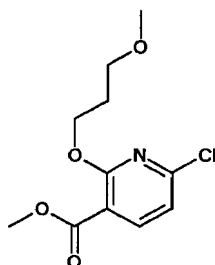
- 20 A una disolución de producto intermedio 296.3 (1,0 g, 3,6 mmol) en THF, se le añade gota a gota MeLi (14 mL, 14 mmol, 1,0 M en Et₂O) a -78°C. La mezcla de reacción se calienta hasta 0°C. Tras agitar a 0°C durante 2 h, la reacción se extingue con NH₄Cl ac. y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Mg₂SO₄, se filtran y se concentran a vacío. A una disolución del residuo resultante y trietilsilano (2,8 mL, 18 mmol, CAS: 617-86-7) en CH₂Cl₂, se le añade TFA (1,4 mL, 18 mmol) a 0°C. Tras agitar a temperatura ambiente durante 4 h, el disolvente se retira a vacío. Una disolución del residuo en EtOAc se lava con NaHCO₃ ac. sat. y agua, se seca sobre Mg₂SO₄, se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 296.2 (897 mg, 3,4 mmol): aceite incoloro; ES-EM: M+H = 265: c_{Ret} = 2,12 min.

- 30 Producto intermedio 296.3



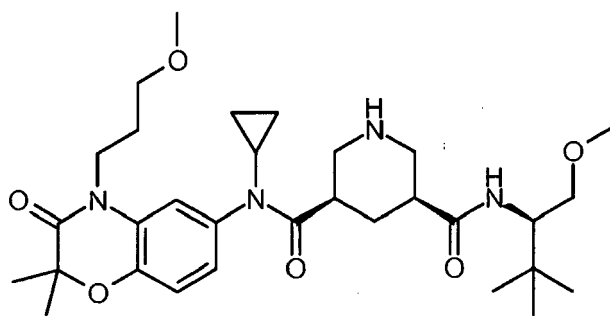
Una mezcla de producto intermedio 296.4 (2,0 g, 7,7 mmol) y ciclopropilamina (2,7 mL, 38,5 mmol) en N-metilpirrolidona (NMP, 10 mL) se agita con condensador a 90°C durante 8 h. Tras enfriar hasta temperatura ambiente y diluir con EtOAc, la mezcla se lava con agua y salmuera, se seca sobre Mg_2SO_4 , se filtra y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 296.3 (1,4 mg, 5,0 mmol): aceite amarillo pálido; ES-EM: $M+H = 281$; $c_{Ret} = 1,92$ min.

Producto intermedio 296.4



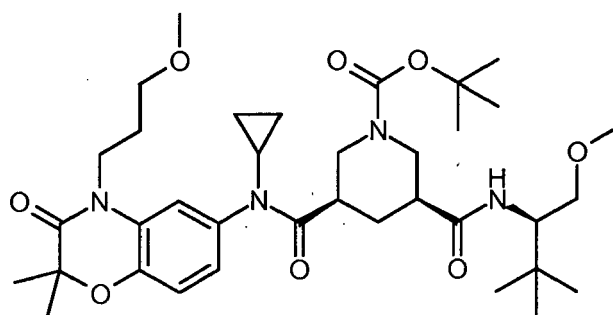
A una disolución de ácido 2,6-dicloronicotínico (10 g, 52 mmol, CAS: 38496-18-3) en 3-metoxi-1-propanol (26 mL, 90 mmol, CAS: 1589-49-7), se le añade gota a gota NaH (6,2 g, 160 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se calienta hasta 60°C. Tras agitar a 60°C durante 4 h, la reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se diluye con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan con ácido cítrico ac. y agua, se secan sobre Mg_2SO_4 , se filtran y se concentran a vacío. Una mezcla del residuo resultante, MeI (9,7 mL, 156 mmol) y K_2CO_3 (22 g, 156 mmol) en DMF (20 mL) se agita a temperatura ambiente durante la noche. Tras la adición de agua, la mezcla se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavan tres veces con agua, se secan sobre Mg_2SO_4 , se filtran y se concentran a vacío para proporcionar el producto intermedio 296.4 (13 g, 50 mmol): aceite amarillo pálido; ES-EM: $M+H = 260$; $c_{Ret} = 2,00$ min.

Ejemplo 297



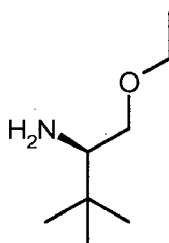
El Ejemplo 297 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 297.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: $M+H = 587$; $c_{Ret} = 3,15$ min.

Producto intermedio 297.1



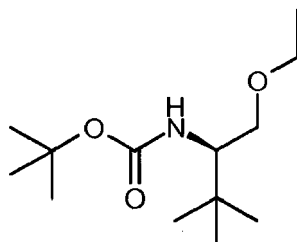
El producto intermedio 297.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 297.2 (38,8 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 686: t_{Ret} = 4,31 min.

Producto intermedio 297.2



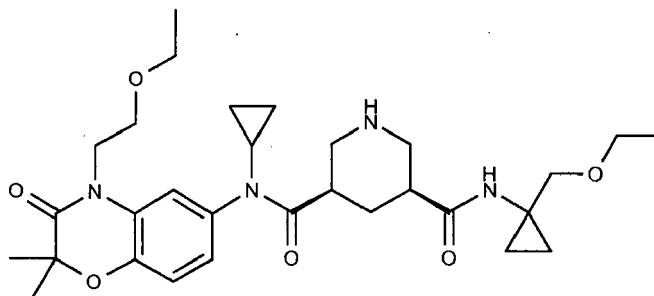
El producto intermedio 297.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 297.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 146: t_{Ret} = 1,35 min.

Producto intermedio 297.3



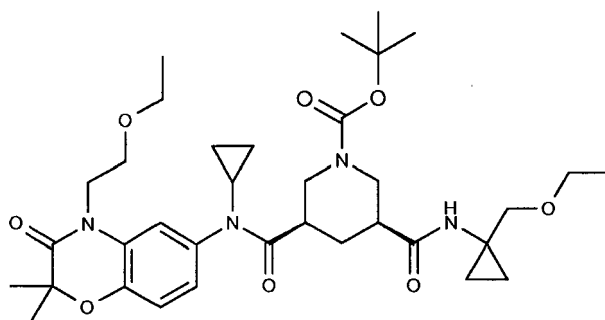
El producto intermedio 297.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((R)-1-hidroximetil-2,2-dimetilpropil)-carbámico (300 mg, 1,38 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. Material blanco: M+H-Boc = 146: t_{Ret} = 2,25 min.

Ejemplo 298



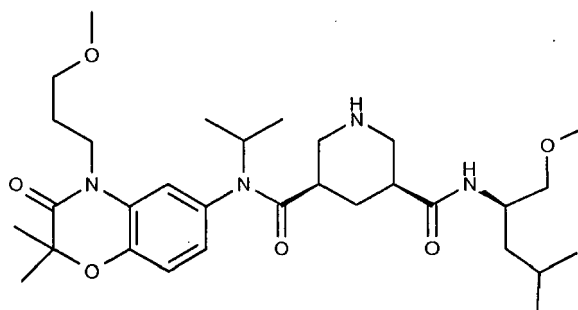
El Ejemplo 298 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 298.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 2,82: t_{Ret} = 557 min.

Producto intermedio 298.1



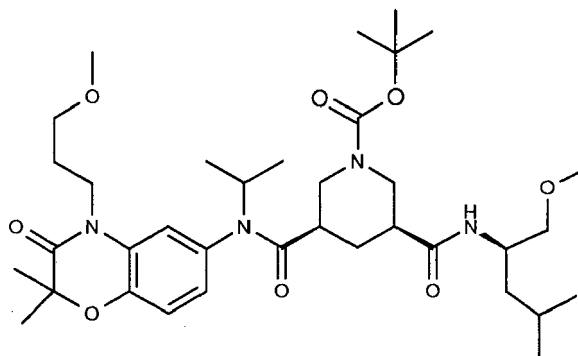
El producto intermedio 298.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (100 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 237.2 (33 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et_3N (30 L, 0,22 mmol). ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 657$; $\text{c}t_{\text{Ret}} = 3,87$ min.

Ejemplo 299



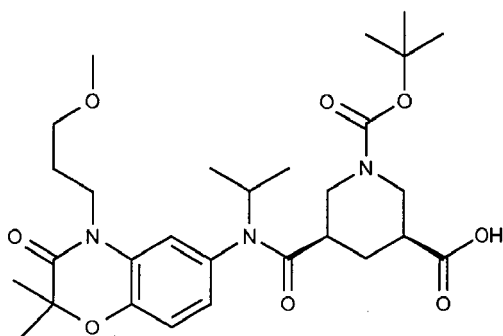
El Ejemplo 299 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 299.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 3,19$; $\text{c}t_{\text{Ret}} = 575$ min.

Producto intermedio 299.1



El producto intermedio 299.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 299.2 (140 mg, 0,25 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metoximetil-3-metilbutilamina (Org. Lett. 2001, 3, 1241) (46 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et_3N (42 L, 0,30 mmol). ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 675$; $\text{c}t_{\text{Ret}} = 4,37$ min.

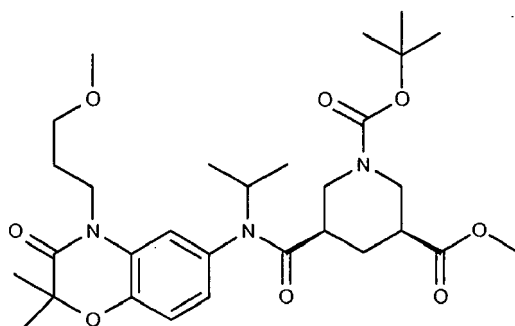
Producto intermedio 299.2



El producto intermedio 299.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 299.3 (1,9 g, 3,3 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. ES-EM: $[M+H]^+ = 562$; HPLC: $c_{Ret} = 3,80$ min.

5

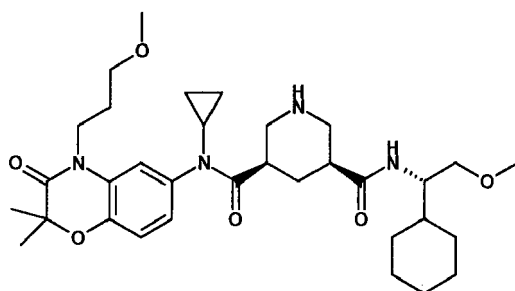
Producto intermedio 299.3



El producto intermedio 299.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R,5S)-material de partida (630 mg, 2,2 mmol) y el producto intermedio 207.2 (670 mg, 2,2 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. ES-EM: $M+H = 562$; $c_{Ret} = 3,80$ min.

Ejemplo 300

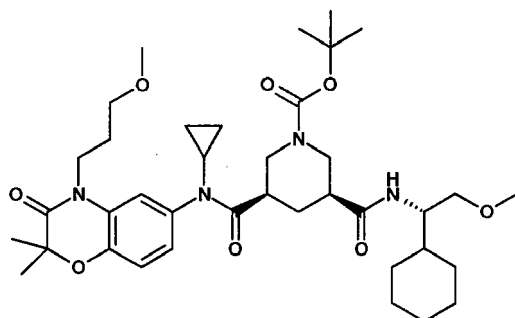
15



El Ejemplo 300 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 300.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: $M+H = 599$; $c_{Ret} = 3,33$ min.

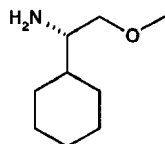
20

Producto intermedio 300.1



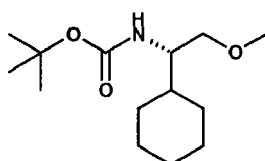
El producto intermedio 300.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (151 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 300.2 (57 mg, 0,30 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 699: c_{tRet} = 4,39 min.

5 Producto intermedio 300.2



10 El producto intermedio 300.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 300.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 158: b_{tRet} = 1,49 min.

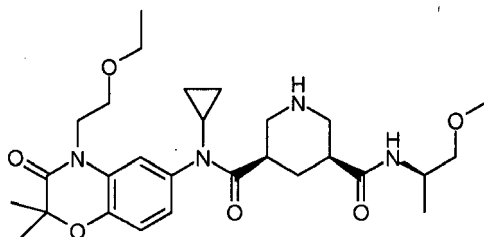
Producto intermedio 300.3



15 A una disolución de N-Boc-L-ciclohexilglicinol (505 mg, 2,07 mmol) en THF (20 mL) bajo N₂ a ta se le añaden NaH (91 mg, 2,28 mmol) y MeI (142 L, 2,28 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a ta durante 5 h. Después, se añade H₂O a la disolución resultante. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida y purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice dan el producto intermedio 300.3: material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 258: b_{tRet} = 2,35 min.

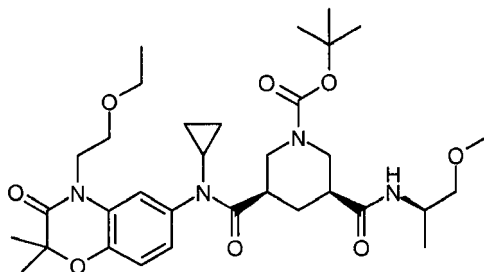
20

Ejemplo 301



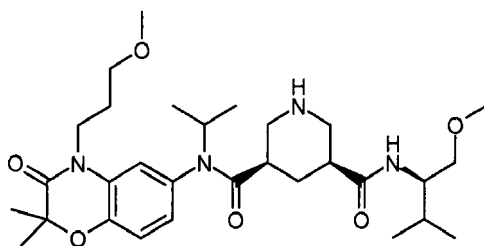
25 El Ejemplo 301 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 301.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 531: c_{tRet} = 2,71 min.

Producto intermedio 301.1



35 El producto intermedio 301.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 267.2 (44,0 mg, 0,35 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 631: b_{tRet} = 2,07 min.

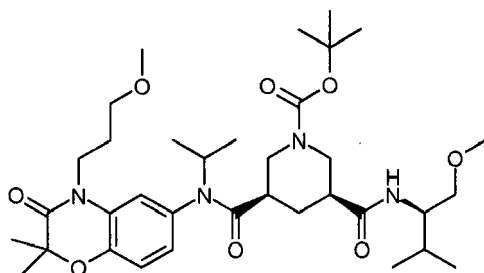
Ejemplo 302



El Ejemplo 302 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 302.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 575: c_{tRet} = 3,20 min.

5

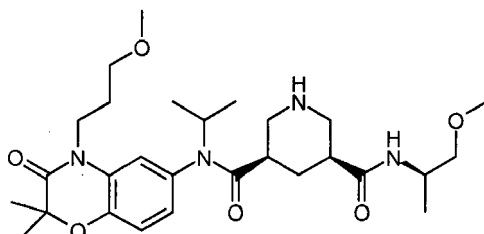
Producto intermedio 302.1



10 El producto intermedio 302.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 299.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 252.2 (45,0 mg, 0,35 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 675: B_{tRet} = 2,29 min.

Ejemplo 303

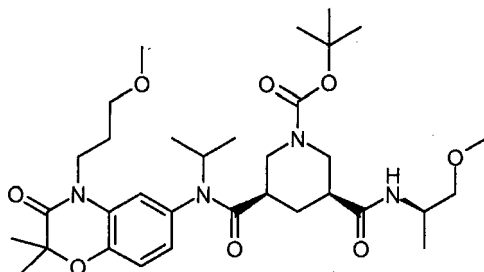
15



El Ejemplo 303 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 303.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 547: c_{tRet} = 2,96 min.

20

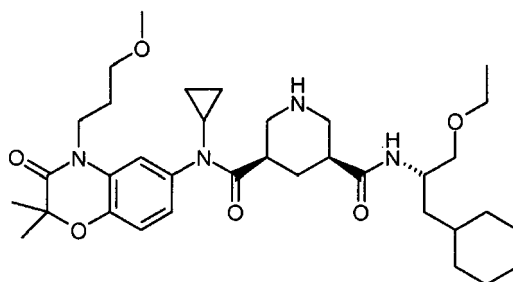
Producto intermedio 303.1



25 El producto intermedio 303.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 299.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 267.2 (45,0 mg, 0,32 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 646: B_{tRet} = 2,18 min.

Ejemplo 304

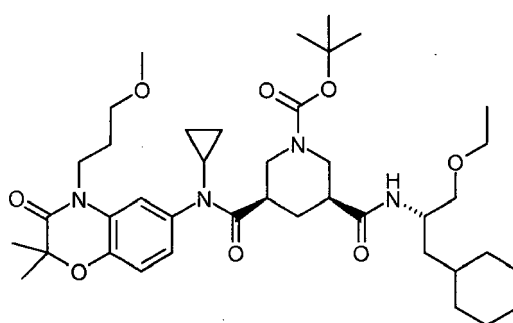
30



El Ejemplo 304 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 304.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 627: $c_{Ret} = 3,61$ min.

5

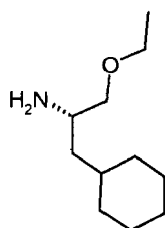
Producto intermedio 304.1



10 El producto intermedio 304.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 304.2 (71,5 mg, 0,32 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 727: $b_{Ret} = 2,43$ min.

Producto intermedio 304.2

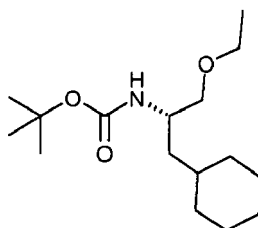
15



El producto intermedio 304.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 304.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 186: $b_{Ret} = 1,68$ min.

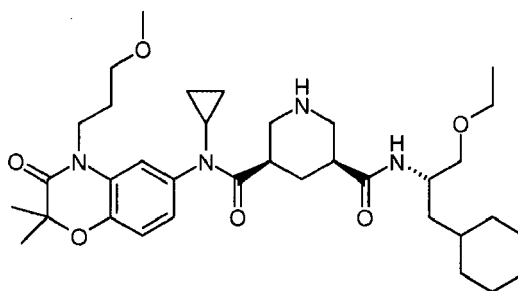
20

Producto intermedio 304.3



25 El producto intermedio 304.3 se sintetiza mediante la alquilación de N-Boc-(S)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol (1,0 g, 3,88 mmol) con NaH (346 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 8,56 mmol) y EtI (0,31 mL, 3,88 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco ES-EM: M+H = 286: $b_{Ret} = 2,49$ min: $R_f = 0,75$ (AcOEt:n-Hexano = 1:2).

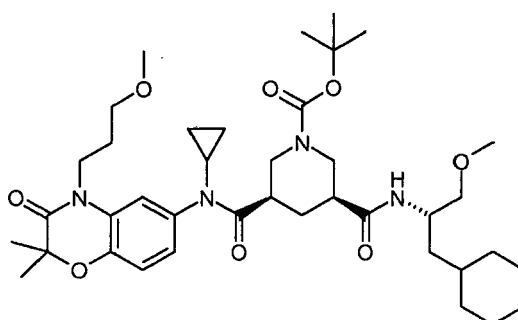
30 **Ejemplo 305**



El Ejemplo 305 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 305.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 613: c_{tRet} = 3,43 min.

5

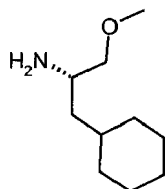
Producto intermedio 305.1



10 El producto intermedio 305.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 305.2 (67,0 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 713: c_{tRet} = 4,60 min.

Producto intermedio 305.2

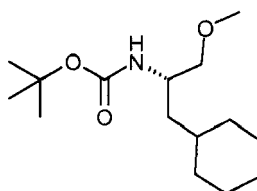
15



El producto intermedio 305.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 305.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 172: b_{tRet} = 1,57 min.

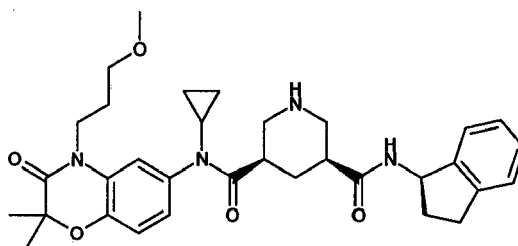
20

Producto intermedio 305.3



25 El producto intermedio 305.3 se sintetiza mediante la alquilación de N-Boc-(S)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol (1,0 g, 3,88 mmol) con NaH (346 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 8,56 mmol) y MeI (0,24 mL, 3,88 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 272: b_{tRet} = 2,40 min.

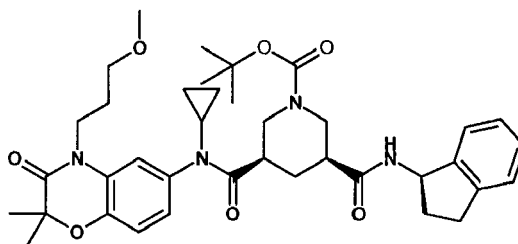
30 **Ejemplo 306**



El Ejemplo 306 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 306.1 (110 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 575: $t_{Ret} = 3,13$ min.

5

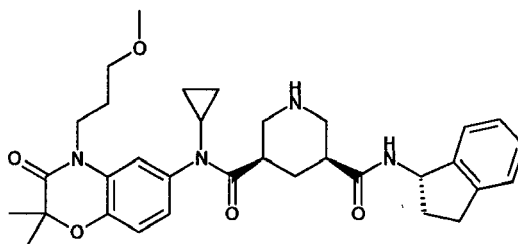
Producto intermedio 306.1



10 El producto intermedio 306.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y (R)-1-aminoindano (31 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 675: $t_{Ret} = 2,24$ min.

Ejemplo 307

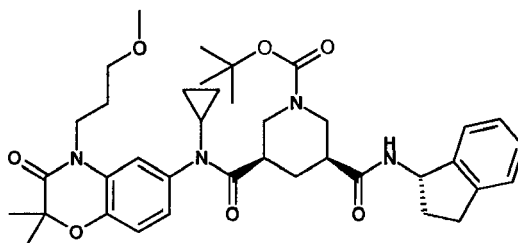
15



El Ejemplo 307 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 307.1 (120 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 575: $t_{Ret} = 3,10$ min.

20

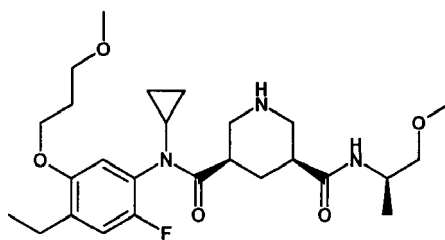
Producto intermedio 307.1



25 El producto intermedio 307.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y (S)-1-aminoindano (31 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 675: $t_{Ret} = 2,25$ min.

Ejemplo 308

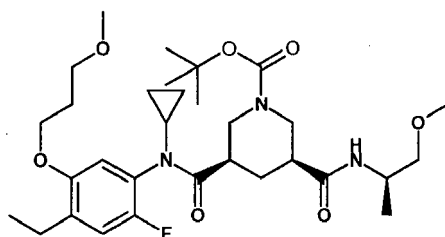
30



El Ejemplo 308 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 308.1 (60 mg, 0,1 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 508: c_{tRet} = 3,21 min.

5

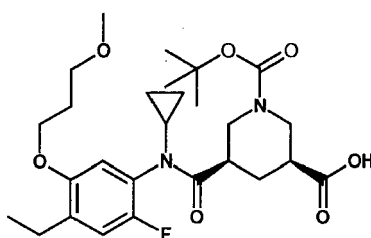
Producto intermedio 308.1



El producto intermedio 308.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.2 (100 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de (R)-1-etoximetilpropilamina (29 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 608: b_{tRet} = 2,33 min.

15

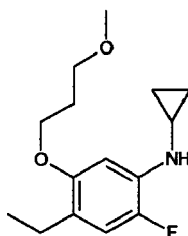
Producto intermedio 308.2



El producto intermedio 308.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.3 (535 mg, 2 mmol) y (3R,5S)-material de partida-F (575 mg, 2 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 523: b_{tRet} = 2,25 min.

20

Producto intermedio 308.3

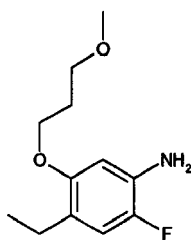


25

El producto intermedio 308.3 se prepara mediante la ciclopropilación con el producto intermedio 308.4 (2,9 g, 12,8 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 87.2. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 308: c_{tRet} = 4,45 min.

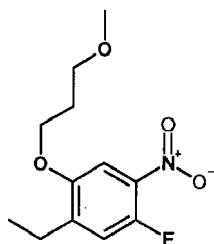
30

Producto intermedio 308.4



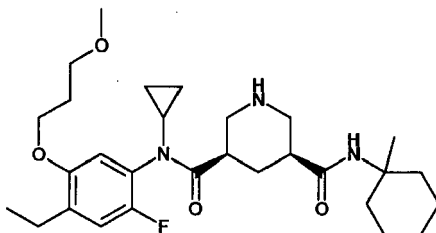
El producto intermedio 308.4 se prepara mediante la hidrogenación con el producto intermedio 308.5 (3,3 g, 12,8 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.5. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 228: $t_{\text{Ret}} = 1,76$ min.

Producto intermedio 308.5



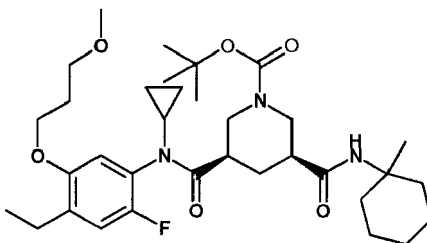
El producto intermedio 308.5 se prepara mediante la alquilación con 2-etil-4-fluoro-5-nitrofenol (5,7 g, 30,78 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5. Aceite amarillo pálido, $t_{\text{Ret}} = 1,96$ min, TLC: Rf = 0,5 (Hexano:AcOEt = 3:1).

Ejemplo 309



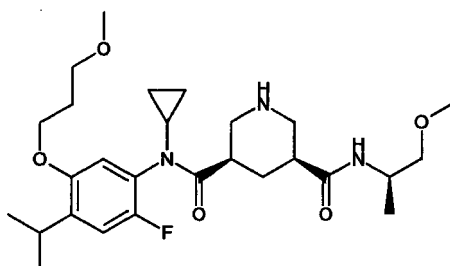
El Ejemplo 309 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 309.1 (82 mg, 0,13 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 518: $t_{\text{Ret}} = 3,65$ min.

Producto intermedio 309.1



El producto intermedio 309.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.2 (100 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de 1-metilciclohexilamina (38 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 618: $t_{\text{Ret}} = 2,50$ min.

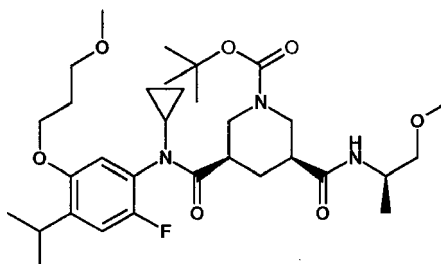
Ejemplo 310



El Ejemplo 310 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 310.1 (52 mg, 0,08 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 522: c_{tRet} = 3,39 min.

5

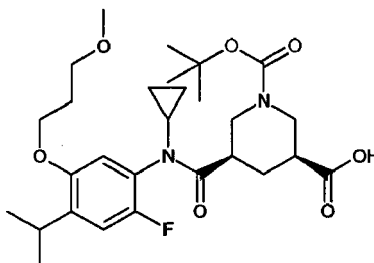
Producto intermedio 310.1



10 El producto intermedio 310.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 310.2 (102 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de (R)-1-etoximetilpropilamina (29 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 622: b_{tRet} = 2,40 min.

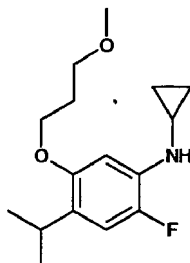
Producto intermedio 310.2

15



20 El producto intermedio 310.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.3 (533 mg, 1,96 mmol) y (3R,5S)-material de partida-F (564 mg, 1,96 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 125. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 391: a_{tRef} = 3,97 min.

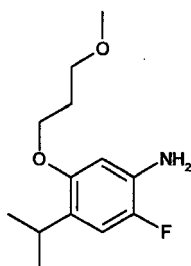
Producto intermedio 310.3



25

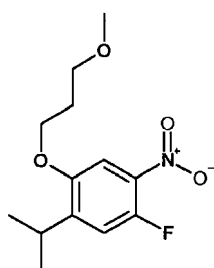
El producto intermedio 310.3 se prepara mediante la ciclopropilación con el producto intermedio 310.4 (1,84 g, 7,63 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 87.2. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 281: c_{tRet} = 2,42 min.

30 Producto intermedio 310.4



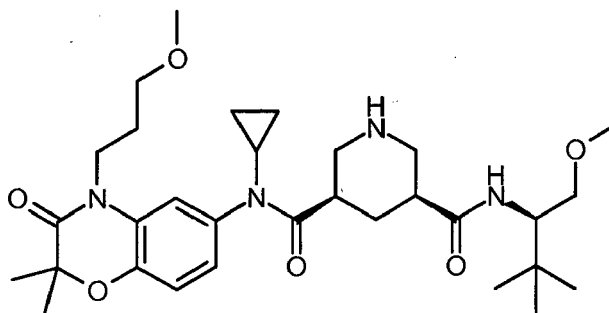
El producto intermedio 310.4 se prepara mediante la hidrogenación con el producto intermedio 310.5 (2,1 g, 7,74 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.5. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 241: c_{Ret} = 1,87 min.

Producto intermedio 310.5



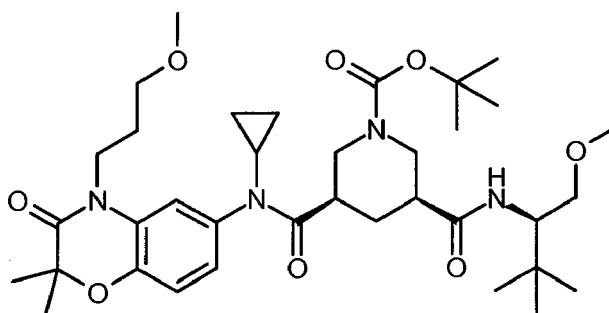
El producto intermedio 310.5 se prepara mediante la alquilación con 2-isopropil-4-fluoro-5-nitrofenol (2,83 g, 14,2 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 37.5. Aceite amarillo pálido, ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz): 1,25 (6H, d), 2,10 (2H, quint), 3,34 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,57 (2H, t), 4,13 (2H, t), 7,08 (1 H, d), 7,51 (1 H, d).

Ejemplo 311



El Ejemplo 311 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 311.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 573: c_{Ret} = 3,01 min.

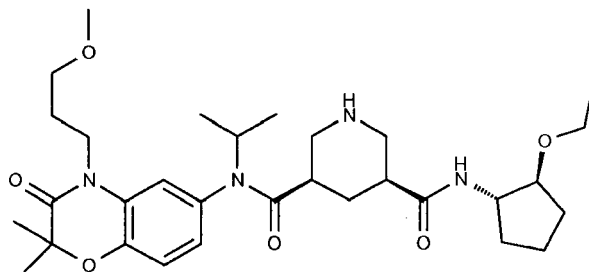
Producto intermedio 311.1



El producto intermedio 311.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metoximetil-2,2-dimetil-propilamina (Tetrahedron Letters (1982), 23(36), 3711-14) (32,7

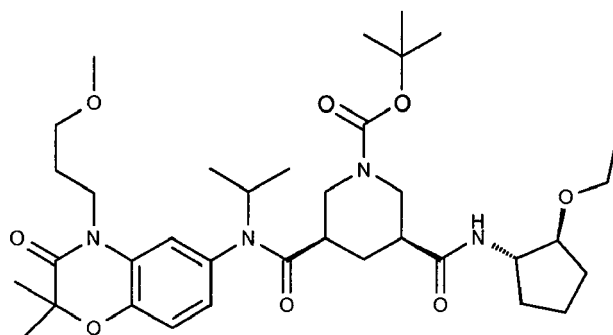
mg, 0,25 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 676: c_{Ret}^t = 4,16 min.

Ejemplo 312



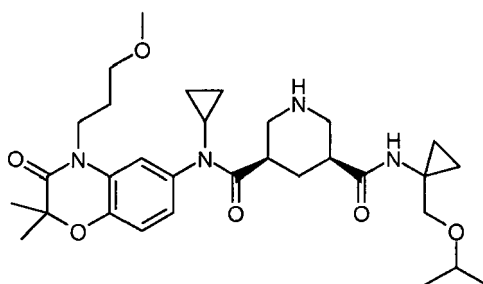
El Ejemplo 312 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 312.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 3,11: c_{Ret}^t = 573 min.

Producto intermedio 312.1



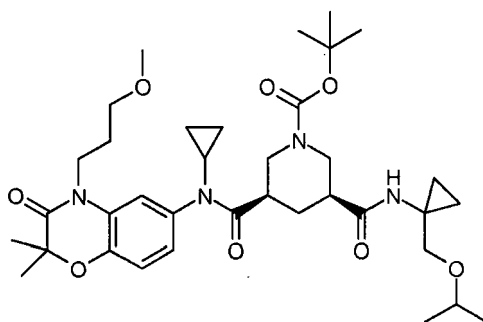
El producto intermedio 312.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 299.2 (140 mg, 0,25 mmol) y el producto intermedio 221.2 (46 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3 en presencia de Et_3N (42 L, 0,30 mmol). ES-EM: M+H = 673: c_{Ret}^t = 4,20 min.

Ejemplo 313



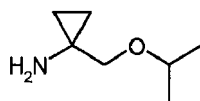
El Ejemplo 313 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 313.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 571: c_{Ret}^t = 2,89 min.

Producto intermedio 313.1



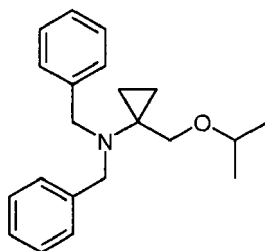
El producto intermedio 313.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 313.2 (54,0 mg, 0,32 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 671: t_{Ret} = 2,15 min.

Producto intermedio 313.2



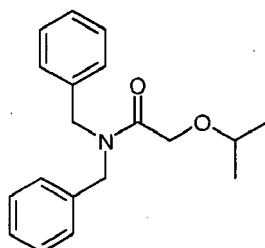
A una disolución de producto intermedio 313.3 (0,1 M en metanol) se le añade paladio sobre carbón (al 5% molar). Después se hizo pasar una corriente lenta de hidrógeno a través de esta disolución durante 1 d. De vez en cuando, se añadió disolución en MeOH de ácido clorhídrico para acidificar la disolución. Tras la filtración a través de un tapón de Celite, el filtrado se concentró a vacío. El producto se usa para la siguiente reacción sin purificación: aceite amarillo. ES-EM: M+H = 130: t_{Ret} = 1,39 min.

Producto intermedio 313.3



Se añade EtMgBr (8,85 mL, 8,85 mmol, 1 M en THF) bajo argón a 0°C a una disolución de producto intermedio 313.4 (700 mg, 2,36 mmol) y $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ (1,14 mL, 3,89 mmol) en THF (10 mL). La disolución se calienta lentamente hasta temperatura ambiente, después se agita a ta durante 30 min. Se añade agua (10 mL), seguido por HCl ac. al 10% (10 mL) y Et_2O (20 mL). Se añade una disolución ac. al 10% de NaOH a la mezcla transparente resultante hasta que el pH se vuelve básico. El producto se extrae con Et_2O (2330 mL). Los extractos orgánicos combinados se secan con Na_2SO_4 . Tras la evaporación del disolvente, el producto se usa para la siguiente reacción sin purificación: aceite amarillo. ES-EM: M+H = 310: t_{Ret} = 1,85 min.

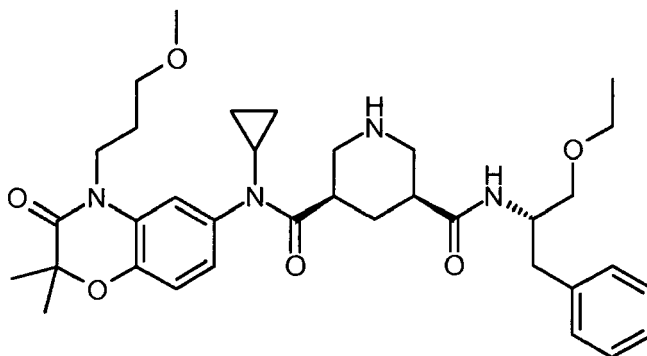
Producto intermedio 313.4



El ácido 2-isopropoxiacético (1,0 g, 8,47 mmol) se trata a temperatura ambiente con cloruro de oxalilo (0,87 mL, 11,0 mmol) en CH_2Cl_2 (20 mL) y la mezcla se agita durante 1 h a esta temperatura. Después se evapora el exceso de cloruro de oxalilo a vacío. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (30 mL), y después se añaden Et_3N (3,38 g, 25,4 mmol) y dibencilamina (2,51 g, 12,7 mmol). Tras agitar durante 3 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lava con ácido clorhídrico 1 N (20 mL), disolución saturada de NaHCO_3 (100 mL) y salmuera (100 mL), y se seca con

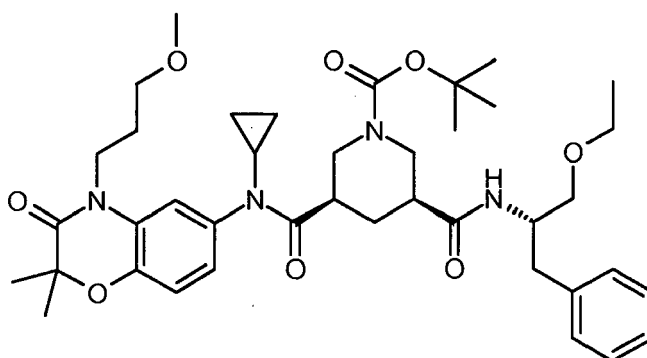
NaSO₄. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 313.4 (1,71 g): ES-EM: M+H = 298: t_{Ret} = 2,13 min.

5 Ejemplo 314



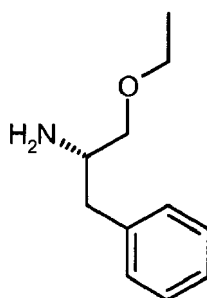
10 Ejemplo 314 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 314.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621: t_{Ret} = 3,31 min.

Producto intermedio 314.1



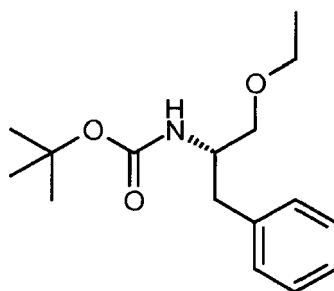
15 El producto intermedio 314.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 314.2 (46,1 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 721: t_{Ret} = 4,38 min.

20 Producto intermedio 314.2



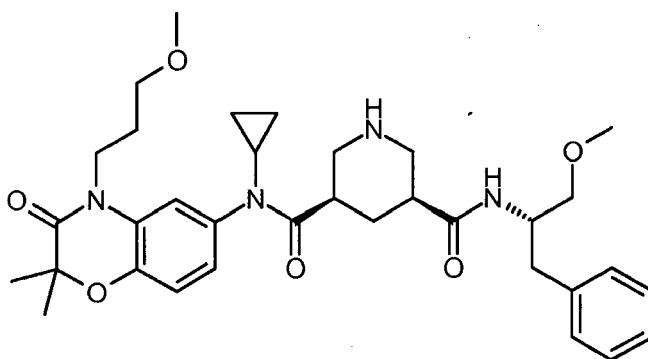
25 El producto intermedio 314.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 314.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 180: t_{Ret} = 1,48 min.

Producto intermedio 314.3



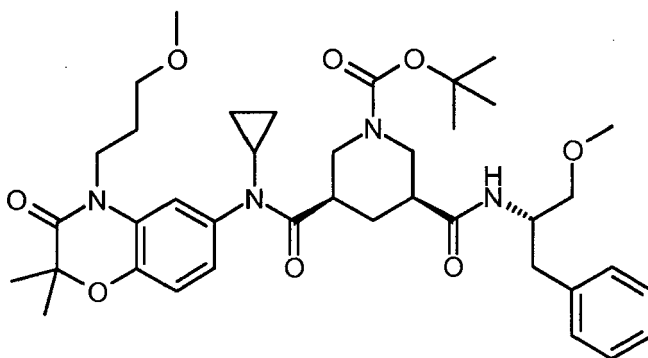
El producto intermedio 314.3 se sintetiza mediante la alquilación de N-Boc-(R)-fenil-alaniol (Tetrahedron Letters (2004), 45(11), 2467-2471) (200 mg, 0,795 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. Material blanco: M+H-Boc = 180: t_{Ret} = 2,24 min.

Ejemplo 315



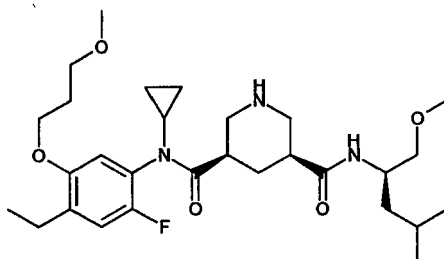
El Ejemplo 315 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 315.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 607: t_{Ret} = 3,19 min.

Producto intermedio 315.1



El producto intermedio 315.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y clorhidrato de (S)-1-metoximetil-2-fenil-etilamina (Journal of Organic Chemistry (1988), 53(13), 2991-9) (43,16 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 707: t_{Ret} = 4,18 min.

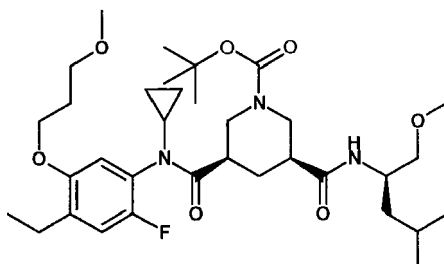
Ejemplo 316



El Ejemplo 316 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 316.1 (104 mg, 0,16 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 550: t_{Ret} = 3,64 min.

5

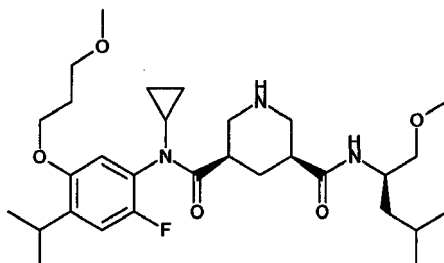
Producto intermedio 316.1



10 El producto intermedio 316.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.2 (100 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de (R)-1-etoximetil-3-metil-butilamina (29 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 650: t_{Ret} = 2,50 min.

Ejemplo 317

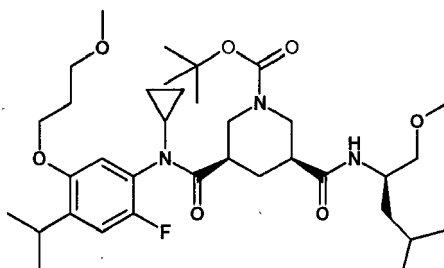
15



El Ejemplo 317 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 317.1 (114 mg, 0,17 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 564: t_{Ret} = 3,78 min.

20

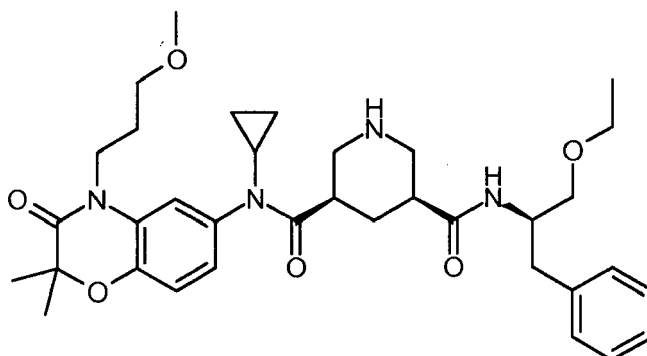
Producto intermedio 317.1



25 El producto intermedio 317.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 310.2 (102 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de (R)-1-etoximetil-3-metil-butilamina (38 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 664: t_{Ret} = 2,56 min.

Ejemplo 318

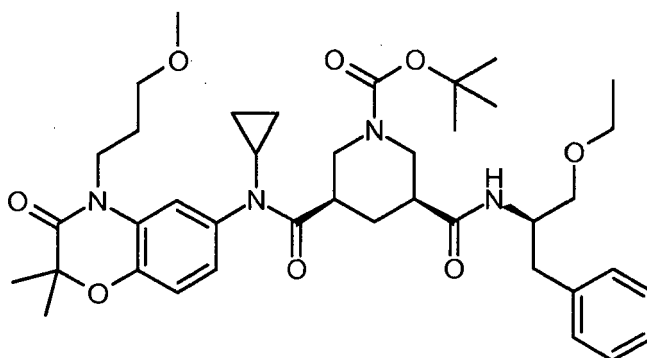
30



El Ejemplo 318 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 318.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621: t_{Ret} = 3,29 min.

5

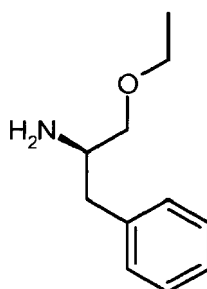
Producto intermedio 318.1



10 El producto intermedio 318.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 318.2 (46,1 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 721: t_{Ret} = 4,42 min.

Producto intermedio 318.2

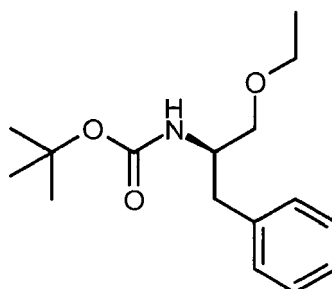
15



El producto intermedio 318.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 318.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 180: t_{Ret} = 1,50 min.

20

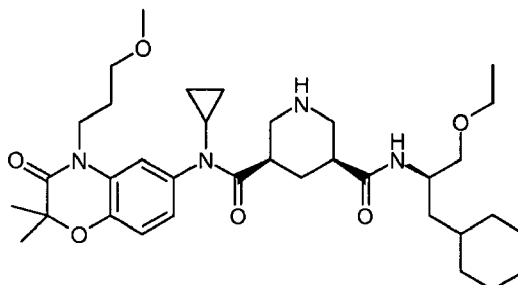
Producto intermedio 318.3



El producto intermedio 318.3 se sintetiza mediante la alquilación de N-Boc-(S)-fenil-alaniol (Journal of Organic Chemistry (2000), 65(16), 5037-5042) (200 mg, 0,795 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. Material blanco: M+H-Boc = 180: t_{Ret} = 2,24 min.

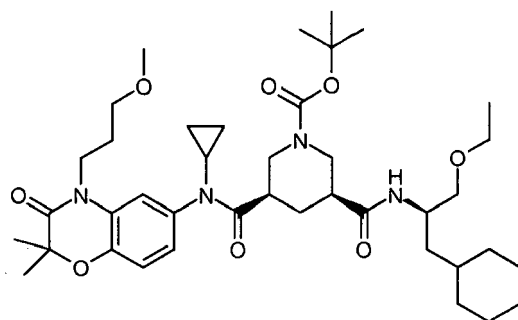
5

Ejemplo 319



10 El Ejemplo 319 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 319.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 627: t_{Ret} = 3,07 min.

Producto intermedio 319.1

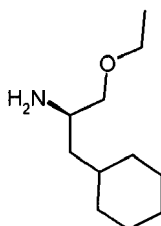


15

El producto intermedio 319.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 319.2 (67,0 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3: Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 727: t_{Ret} = 2,51 min.

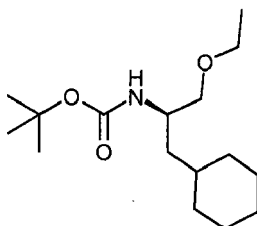
20

Producto intermedio 319.2



25 El producto intermedio 319.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 319.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 186: t_{Ret} = 1,70 min.

Producto intermedio 319.3

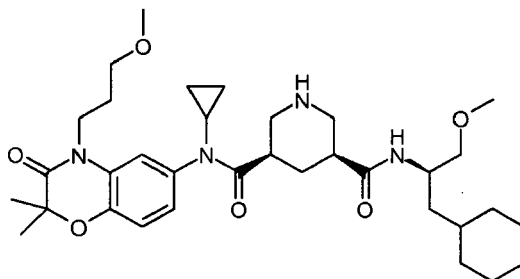


30

El producto intermedio 319.3 se sintetiza mediante la alquilación de N-Boc-(R)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol (471 mg, 1,83 mmol) con NaH (161 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 4,00 mmol) y EtI (0,15 mL, 1,83 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 286: t_{Ret} = 2,53 min.

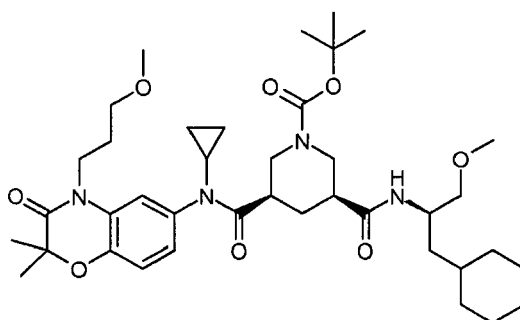
5

Ejemplo 320



El Ejemplo 320 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 320.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: M+H = 613: t_{Ret} = 3,43 min.

Producto intermedio 320.1

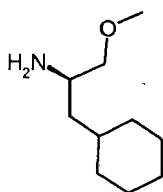


15

El producto intermedio 320.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 320.2 (68,5 mg, 0,33 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 713: t_{Ret} = 2,43 min.

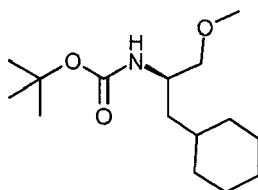
20

Producto intermedio 320.2



El producto intermedio 320.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 320.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 172: t_{Ret} = 1,63 min.

Producto intermedio 320.3

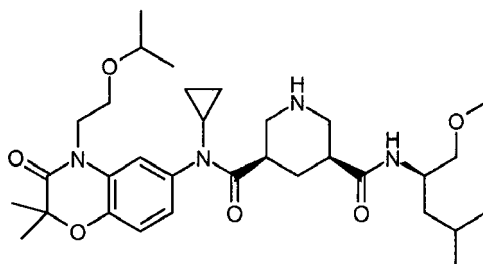


30

El producto intermedio 320.3 se sintetiza mediante la alquilación de N-Boc-(R)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol (440 mg, 1,71 mmol) con NaH (151 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 3,76 mmol) y MeI (0,11 mL, 1,71 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 148.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 272: t_{Ret} =

2,43 min.

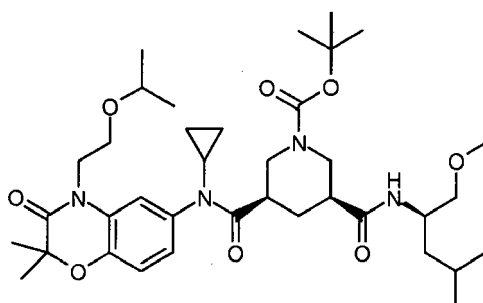
Ejemplo 321



5

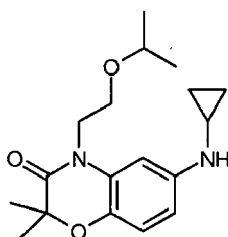
El Ejemplo 321 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 321.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 601: $t_{\text{Ret}} = 3,46$ min.

10 Producto intermedio 321.1



15 El producto intermedio 321.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 292.3 (150 mg, 0,38 mmol) con el producto intermedio 321.2 (130 mg, 0,41 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 701: $t_{\text{Ret}} = 2,42$ min.

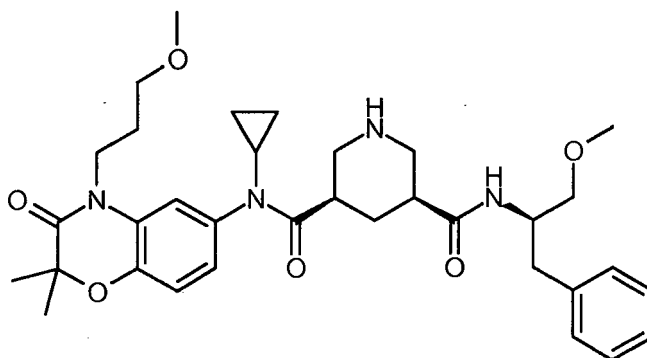
Producto intermedio 321.2



20

25 El producto intermedio 321.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 190.2, 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (600 mg, 2,59 mmol) con NaH (113 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,84 mmol), KI (471 mg, 2,84 mmol) y p-toluensulfonato de 2-isopropoxietilo (735 mg, 2,84 mmol, Macromolecules 1996, 29, 7544-7552) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 319: $t_{\text{Ret}} = 2,02$ min.

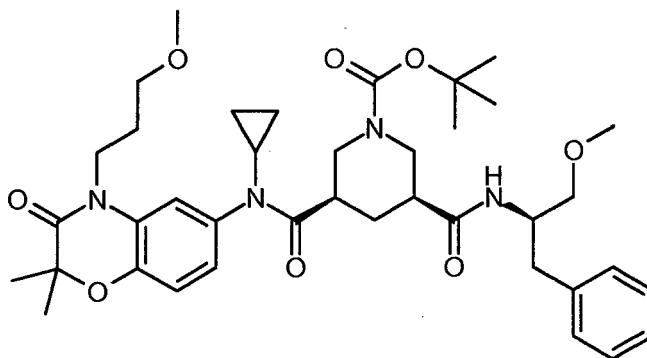
Ejemplo 322



Ejemplo 322 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 322.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 607: t_{Ret} = 3,20 min.

5

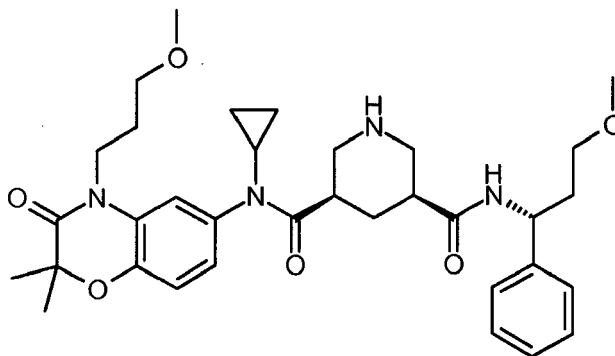
Producto intermedio 322.1



10 El producto intermedio 322.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (120 mg, 0,214 mmol) y clorhidrato de (R)-1-metoximetil-2-fenil-etilamina (Tetrahedron Letters (1999), 40(7), 1241-1244) (43,16 mg, 0,214 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 707: t_{Ret} = 4,25 min.

Ejemplo 323

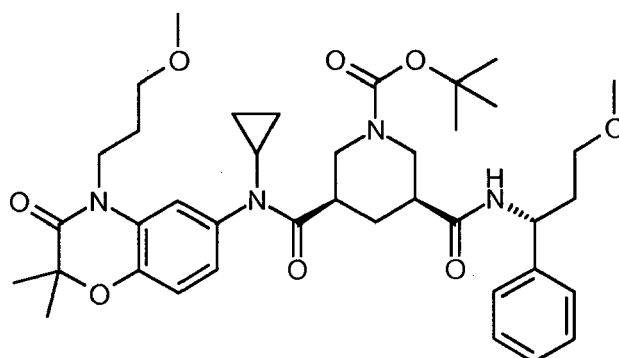
15



El Ejemplo 323 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 323.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 607: t_{Ret} = 3,21 min.

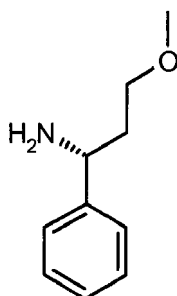
20

Producto intermedio 323.1



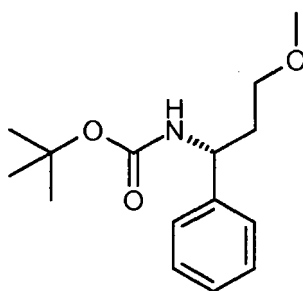
El producto intermedio 323.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 323.2 (35,9 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 707: t_{Ret} = 4,22 min.

Producto intermedio 323.2



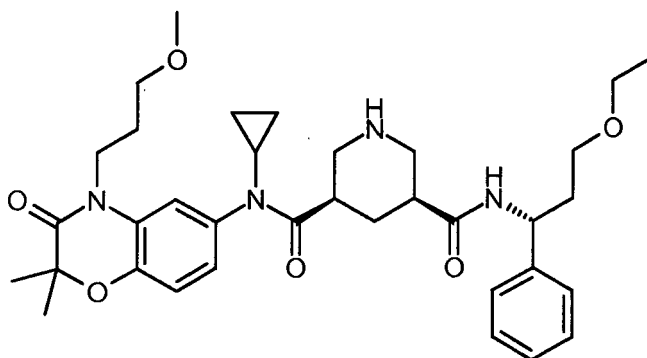
El producto intermedio 323.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 323.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 166: t_{Ret} = 1,39 min.

Producto intermedio 323.3



El producto intermedio 323.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((R)-3-hidroxi-1-fenil-propil)-carbámico (documento WO2005009959) (200 mg, 0,795 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 289.3. Material blanco: M+H-Boc = 166: t_{Ret} = 2,15 min.

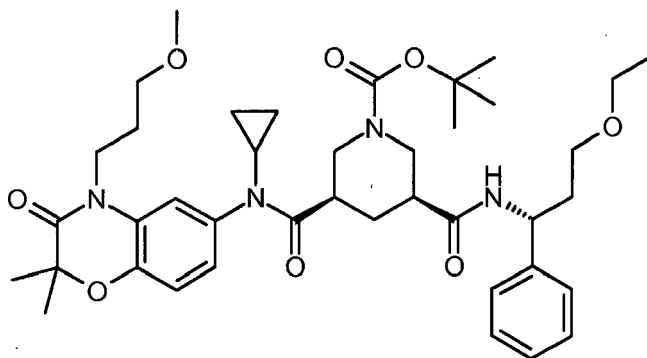
Ejemplo 324



El Ejemplo 324 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 324.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621: c_{tRet} = 3,33 min.

5

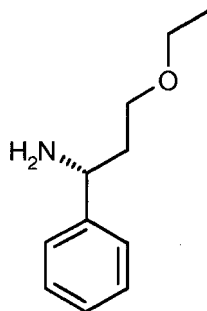
Producto intermedio 324.1



10 El producto intermedio 324.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 324.2 (38,3 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 721: c_{tRet} = 4,39 min.

Producto intermedio 324.2

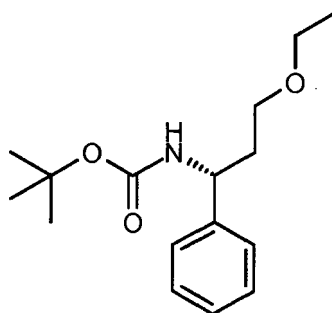
15



El producto intermedio 324.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 324.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 180: b_{tRet} = 1,50 min.

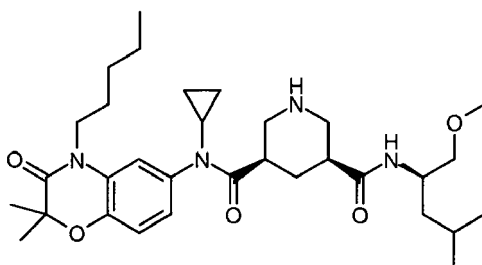
20

Producto intermedio 324.3



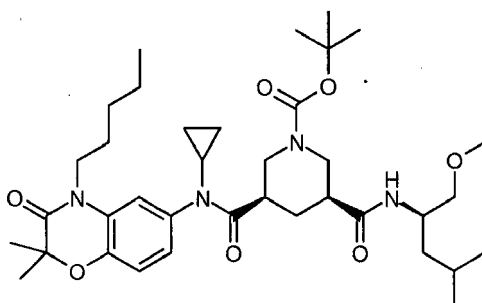
El producto intermedio 324.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((R)-3-hidroxi-1-fenil-propil)-carbámico (documento WO2005009959) (200 mg, 0,795 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. Material blanco: M+H-Boc = 166: t_{Ret} = 2,15 min.

Ejemplo 325



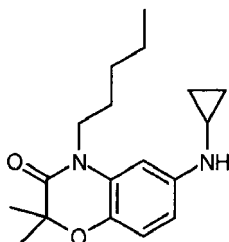
El Ejemplo 325 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 325.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 585: t_{Ret} = 3,77 min.

Producto intermedio 325.1

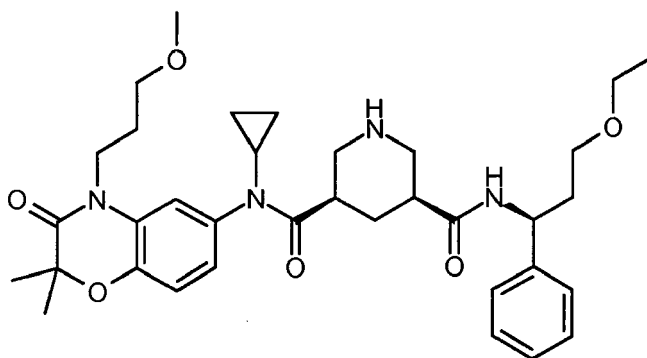


El producto intermedio 325.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 292.3 (100 mg, 0,25 mmol) con el producto intermedio 325.2 (83 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 685: t_{Ret} = 4,57 min.

Producto intermedio 325.2

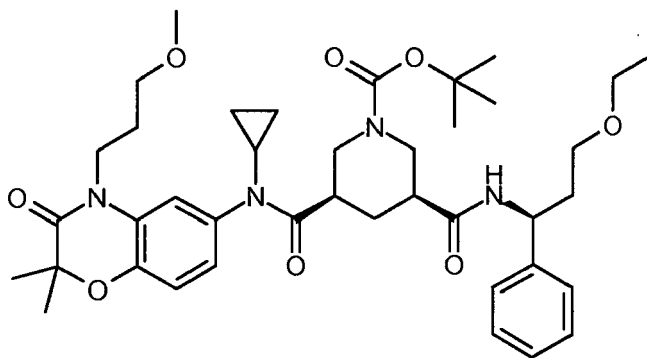


El producto intermedio 325.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 190.2, 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (600 mg, 2,59 mmol) con NaH (113 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,84 mmol) y 1-yodopentano (0,37 mg, 2,84 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 303: t_{Ret} = 2,21 min.

Ejemplo 326

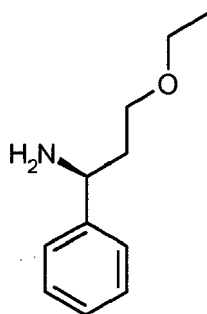
5 El Ejemplo 326 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 326.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 621: t_{Ret} = 3,29 min.

Producto intermedio 326.1



15 El producto intermedio 326.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 326.2 (38,3 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 721: t_{Ret} = 4,44 min.

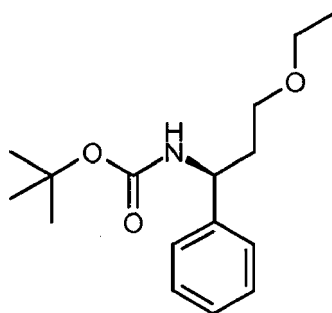
Producto intermedio 326.2



20 El producto intermedio 326.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 326.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 180: t_{Ret} = 1,46 min.

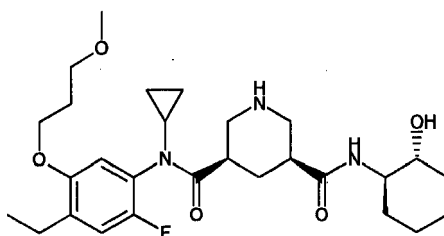
Producto intermedio 326.3

25



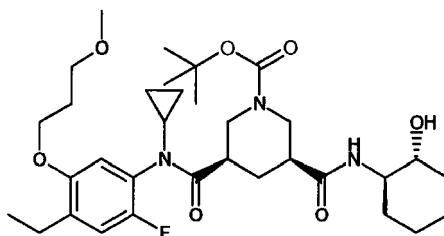
El producto intermedio 326.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((S)-3-hidroxi-1-fenil-propil)-carbámico (Tetrahedron Letters (1994), 35(10), 1589-92) (246 mg, 0,98 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3. Material blanco: M+H = 280, c_{tRet} = 4,13 min.

Ejemplo 327



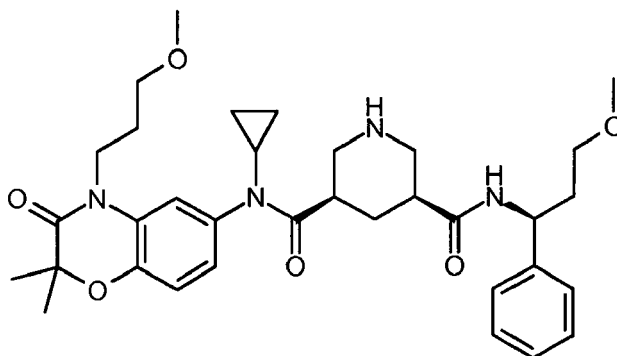
El Ejemplo 327 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 327.1 (25 mg, 0,04 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 520: c_{tRet} = 3,09 min.

Producto intermedio 327.1



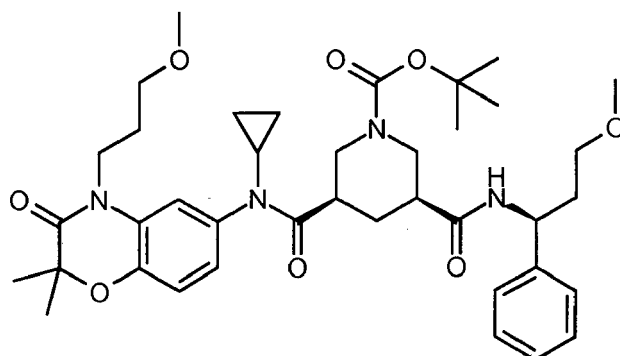
El producto intermedio 327.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.2 (100 mg, 0,19 mmol) y clorhidrato de (1R,2R)-2-aminociclohexanol (32 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 620: b_{tRet} = 2,28 min.

Ejemplo 328



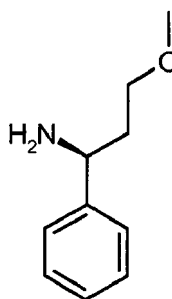
El Ejemplo 328 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 328.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 607: c_{tRet} = 3,17 min.

Producto intermedio 328.1



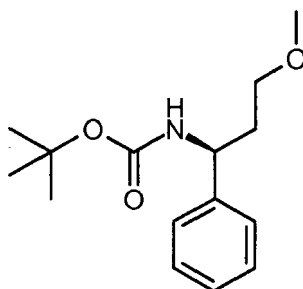
5 El producto intermedio 328.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 328.2 (35,9 mg, 0,178 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 707: c_{Ret} = 4,26 min.

Producto intermedio 328.2



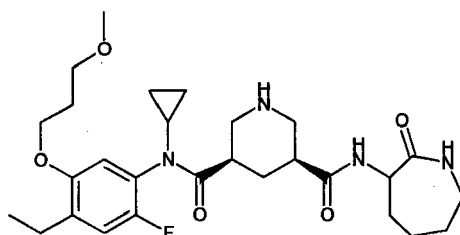
10 El producto intermedio 328.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 328.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 166: b_{Ret} = 1,41 min.

15 Producto intermedio 328.3



20 El producto intermedio 328.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido ((S)-3-hidroxi-1-fenil-propil)-carbámico (Tetrahedron Letters (1994), 35(10), 1589-92) (237 mg, 0,89 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 289.3. Material blanco: M+H = 266, 3,79 min.

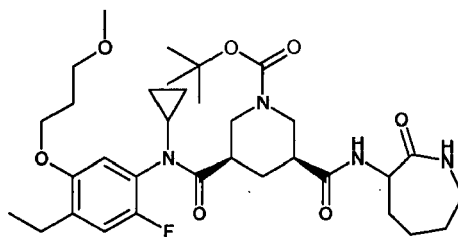
Ejemplo 329



25 El Ejemplo 329 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 329.1 (60 mg, 0,09 mmol) de manera

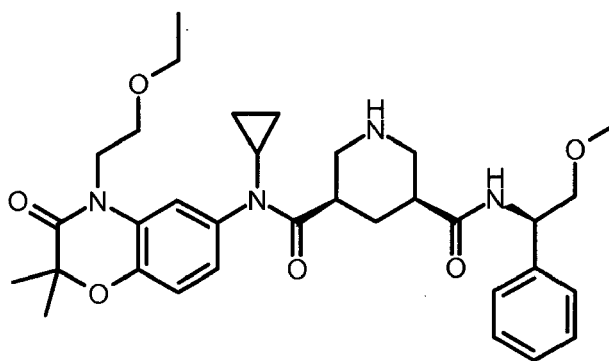
análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 533: c_{tRet} = 2,95, 3,09 min.

Producto intermedio 329.1



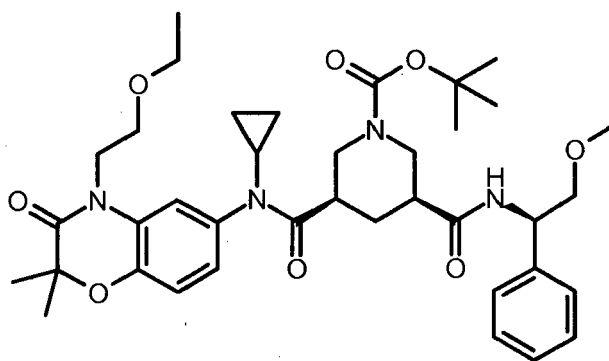
El producto intermedio 329.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.2 (50 mg, 0,1 mmol) y alfa-amino-épsilon-caprolactama (15 mg, 0,12 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Aceite incoloro, ES-EM: M+H = 633: c_{tRet} = 2,18 min.

Ejemplo 330



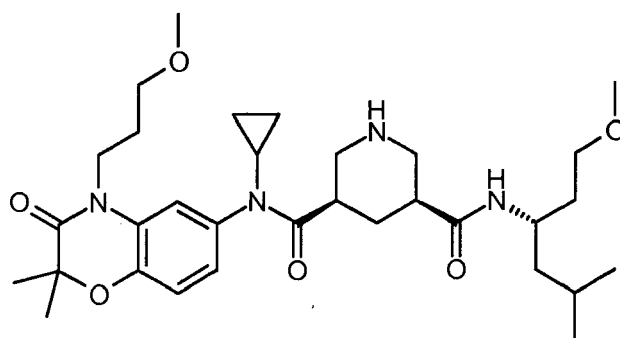
El Ejemplo 330 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 330.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 593: c_{tRet} = 3,17 min.

Producto intermedio 330.1



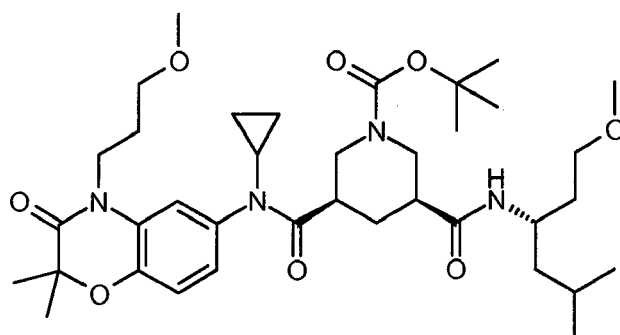
El producto intermedio 330.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (100 mg, 0,178 mmol) y clorhidrato de (R)-(-)-1-amino-1-fenil-2-metoxietano (Organic Syntheses (1998), 75 19-30) (36,1 mg, 0,19 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 693: c_{tRet} = 4,19 min.

Ejemplo 331



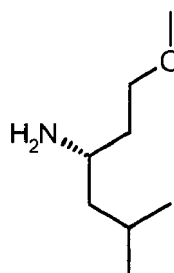
El Ejemplo 331 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 331.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 587: t_{Ret} = 3,32 min.

Producto intermedio 331.1



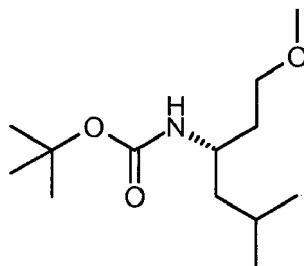
El producto intermedio 331.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (62,68 mg, 0,112 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 331.2 (24,5 mg, 0,13 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 687: t_{Ret} = 4,31 min.

Producto intermedio 331.2



El producto intermedio 331.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 331.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 146: t_{Ret} = 1,91 min.

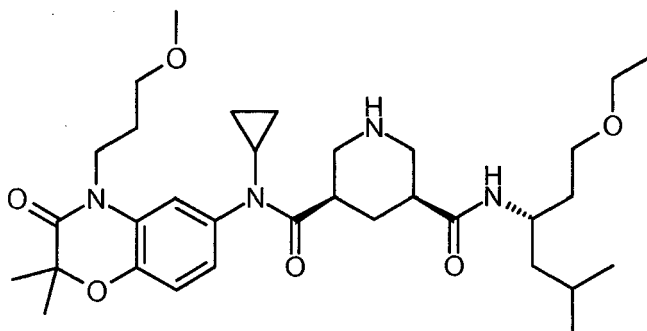
Producto intermedio 331.3



El producto intermedio 331.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-3-metil-butil]-carbámico (documento US5925658) (61,2 mg, 0,264 mmol) de manera análoga a la preparación del

producto intermedio 289.3. Material blanco: M+H-Boc = 146: $t_{\text{Ret}} = 2,34$ min.

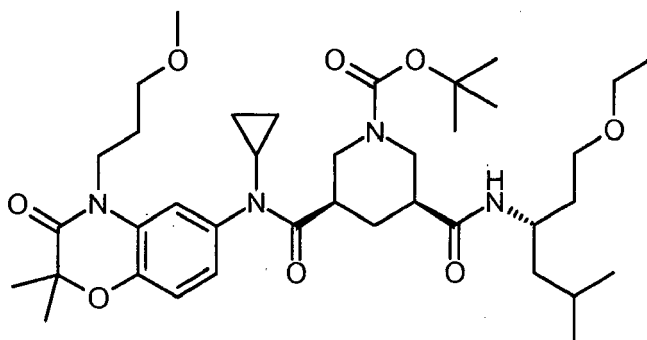
Ejemplo 332



5

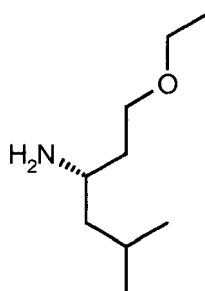
El Ejemplo 332 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 332.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 601: $t_{\text{Ret}} = 3,51$ min.

10 Producto intermedio 332.1



15 El producto intermedio 332.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (46,8 mg, 0,084 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 332.2 (16,4 mg, 0,084 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 701: $t_{\text{Ret}} = 4,55$ min.

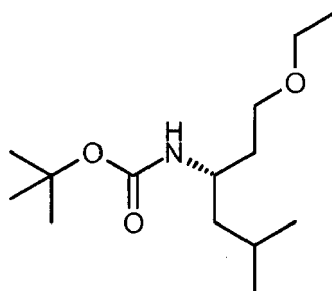
Producto intermedio 332.2



20

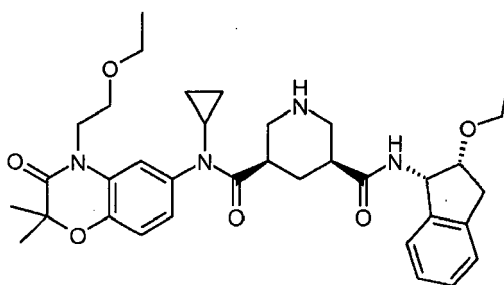
El producto intermedio 332.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 332.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 160: $t_{\text{Ret}} = 1,58$ min.

25 Producto intermedio 332.3



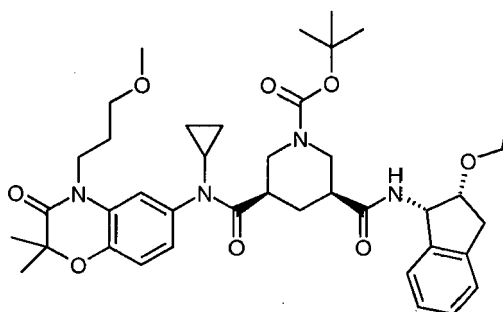
El producto intermedio 332.3 se sintetiza mediante la alquilación de terc-butil-éster del ácido [(S)-1-(2-hidroxi-etil)-3-metil-butil]-carbámico (documento US5925658) (71,4 mg, 0,3086 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151.3, Material blanco: M+H-Boc = 160: $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 2,38$ min.

Ejemplo 333



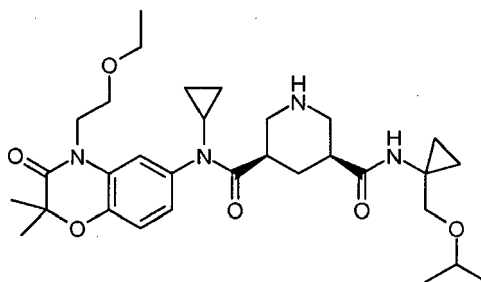
El Ejemplo 333 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 333.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 619: $t_{\text{Ret}}^{\text{C}} = 3,57$ min.

Producto intermedio 333.1



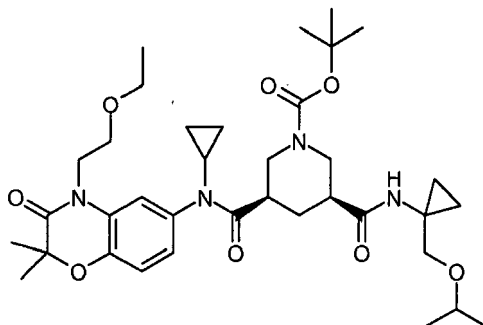
El producto intermedio 333.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (100 mg, 0,18 mmol) con el producto intermedio 258.2 (46,2 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 719: $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 2,43$ min.

Ejemplo 334



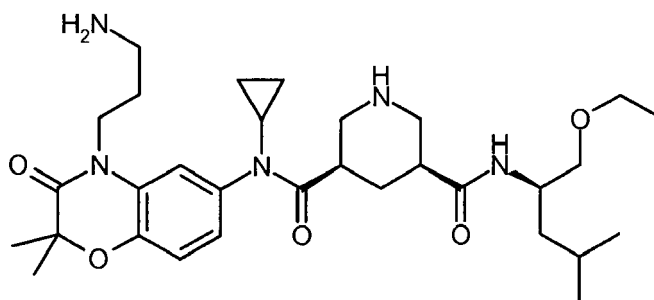
El Ejemplo 334 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 334.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 571: $t_{\text{Ret}}^{\text{C}} = 3,20$ min.

Producto intermedio 334.1



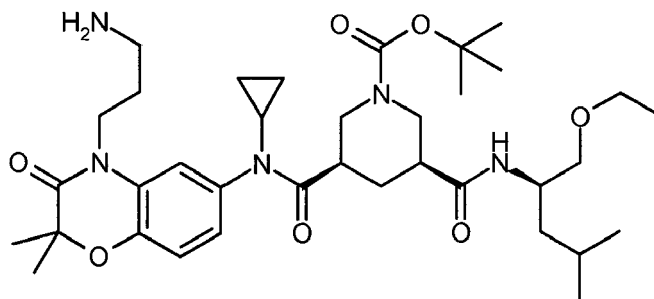
- 5 El producto intermedio 334.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 208.2 (150 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 313.2 (54,0 mg, 0,32 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 671: t_{Ret} = 2,28 min.

Ejemplo 335



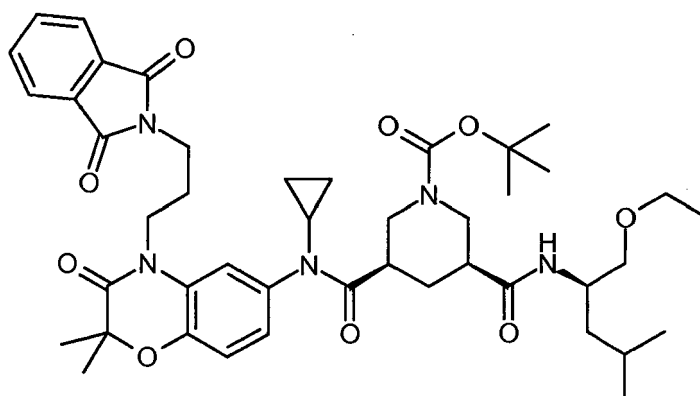
El Ejemplo 335 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 335.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. M+H = 572, t_{Ret} = 2,96 min.

Producto intermedio 335.1



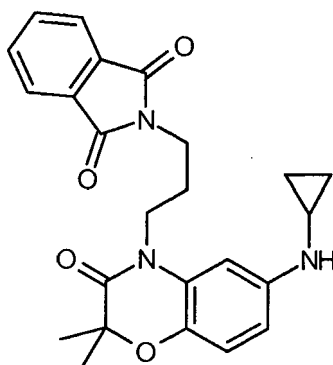
- 20 A una disolución de producto intermedio 335.2 (212 mg, 0,265 mmol) en MeOH (10 mL) y CH_2Cl_2 (5 mL) se le añade hidrato de hidrazina (66 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 30 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lava con H_2O (50 mL). La fase orgánica se seca sobre $MgSO_4$ y se concentra a vacío. El residuo bruto se purifica mediante RP-HPLC para proporcionar el producto intermedio 335.1: aceite incoloro, ES-EM: M+H = 672: t_{Ret} = 2,05 min.

Producto intermedio 335.2



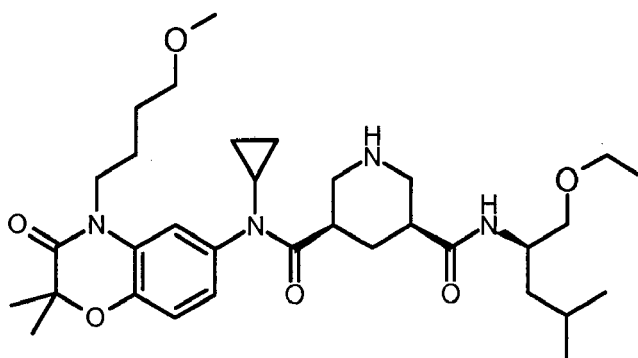
5 El producto intermedio 335.2 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 292.3 (200 mg, 0,499 mmol) y el producto intermedio 335.3 (230 mg, 0,549 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 802; t_{Ret} = 2,43 min.

Producto intermedio 335.3



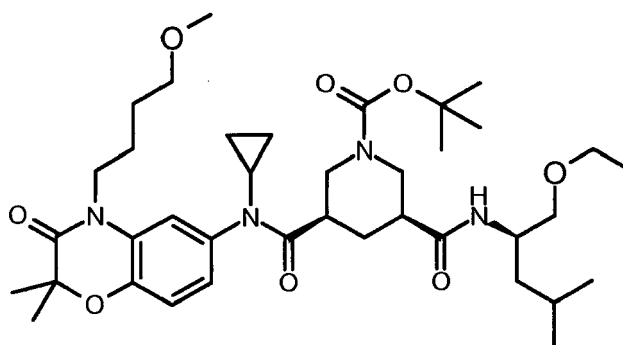
10 El producto intermedio 335.3 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 190.2, 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (200 mg, 0,861 mmol) y 2-(3-bromo-propil)-isoindol-1,3-diona (254 mg, 0,947 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2. M+H = 420, t_{Ret} = 2,07 min.

15 Ejemplo 336



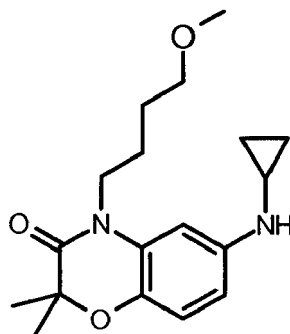
20 El Ejemplo 336 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 336.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. M+H = 601, t_{Ret} = 3,53 min.

Producto intermedio 336.1



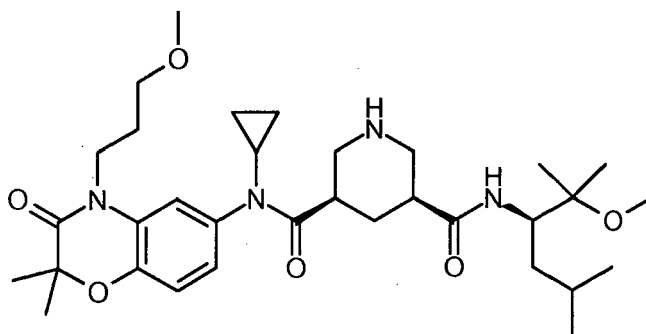
El producto intermedio 336.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 292.3 (150 mg, 0,375 mmol) y el producto intermedio 336.2 (179 mg, 0,562 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 7,1; $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 2,45$ min.

Producto intermedio 336.2



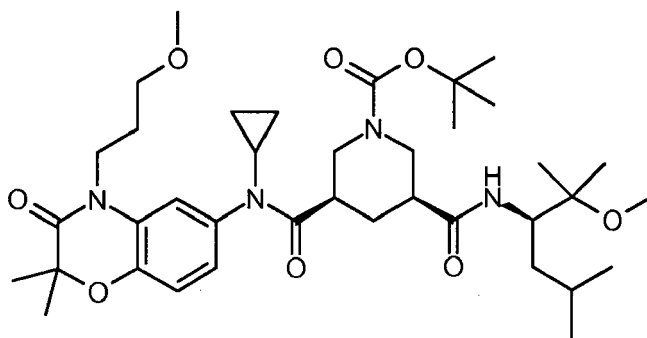
A una disolución de producto intermedio 190.2, 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (200 mg, 0,861 mmol) en DMF (10 mL) se le añade NaH al 60% en aceite mineral (38 mg, 0,95 mmol) a 0°C. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 10 min. Tras añadir 1-cloro-4-metoxi-butano (116 mg, 0,947 mmol) y NaI (13 mg, 0,0861 mol) a temperatura ambiente, la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 3 h. A la mezcla de reacción se le añade agua (30 mL) y se extrae con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secan (MgSO_4) y se concentran bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 336.2: producto amorfo amarillo, ES-EM: M+H = 319; $t_{\text{Ret}}^{\text{B}} = 1,97$.

Ejemplo 337



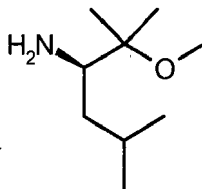
El Ejemplo 337 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 337.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 601; $t_{\text{Ret}}^{\text{A}} = 2,77$ min.

Producto intermedio 337.1



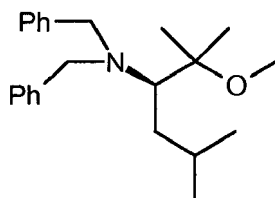
El producto intermedio 337.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (62,6 mg, 0,118 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 337.2 (21,9 mg, 0,118 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 701: $A_{tRet} = 4,03$ min.

Producto intermedio 337.2



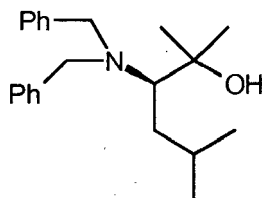
A una disolución de producto intermedio 337.3 (47 mg, 0,14 mmol) en MeOH, se le añade el 20% de $Pd(OH)_2/C$ y la mezcla de reacción se hidrogenoliza (4 kg / cm²) a ta durante la noche. Tras completarse la conversión, el catalizador se elimina por filtración. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. Después, se añade HCl 4 N en dioxano (1 mL) y el disolvente se evapora para dar la sal. Material blanco: M+H = 160: $A_{tRet} = 1,61$ min.

Producto intermedio 337.3



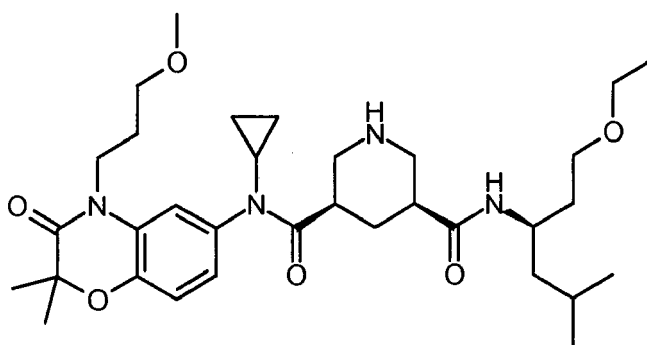
El producto intermedio 337.3 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 337.4 (182,4 mg, 0,56 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 289.3. Material blanco: M+H = 340: $C_{tRet} = 3,63$ min.

Producto intermedio 337.4



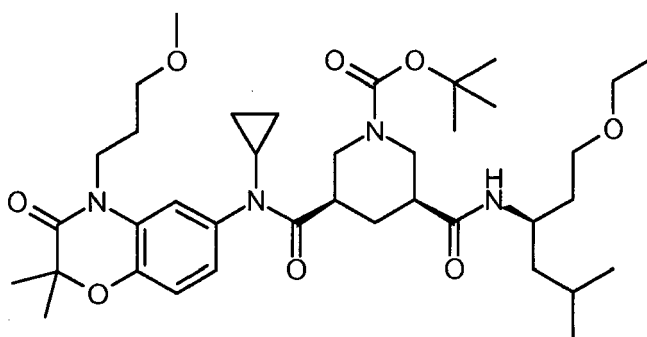
A una disolución de metil-éster del ácido (R)-2-dibencilamino-4-metil-pentanoico (Journal of Organic Chemistry (1997), 62(7), 2292-2297) (767,7 mg, 2,358 mmol) en THF (5 mL) bajo N₂ a 0°C, se le añade MeMgBr (7,6 mL de 0,93 M en THF, 7,07 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 3 h. La reacción se extingue con KHSO₄ ac. sat. y se extrae con EtOAc, se lava con salmuera y se seca sobre MgSO₄. La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante la cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 337.4. M+H = 326: $C_{tRet} = 3,30$ min.

Ejemplo 338



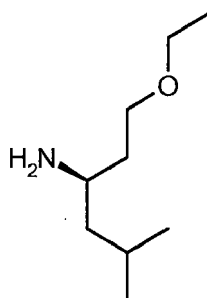
El Ejemplo 338 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 338.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 601: t_{Ret} = 3,14 min.

Producto intermedio 338.1



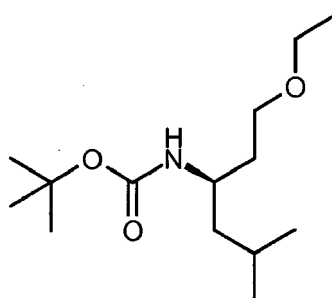
El producto intermedio 338.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,178 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 338.2 (36,3 mg, 0,185 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 701: t_{Ret} = 4,25 min.

Producto intermedio 338.2



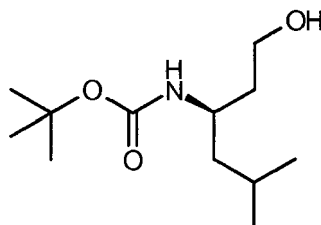
El producto intermedio 338.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 338.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 160: t_{Ret} = 1,66 min.

Producto intermedio 338.3



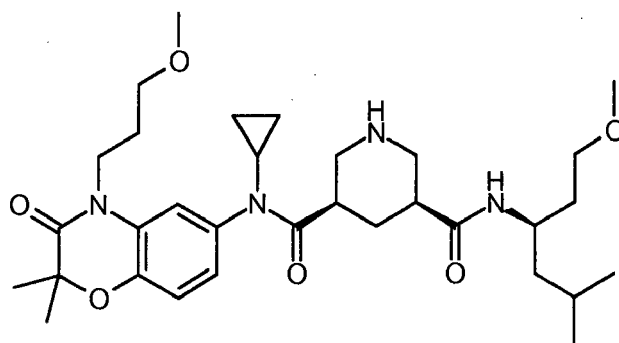
El producto intermedio 338.3 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 338.4 (201,5 mg, 0,87 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 151:3. Material blanco: M+H-Boc = 160: t_{Ret} = 3,79 min.

5 Producto intermedio 338.4



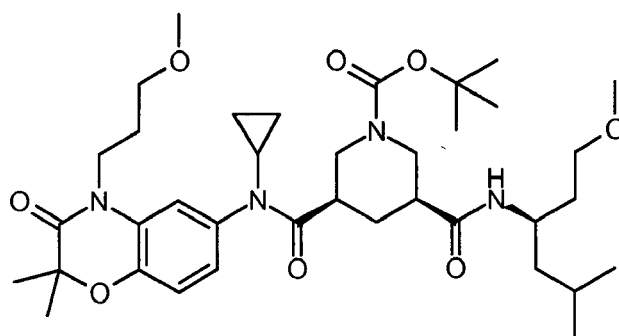
10 A una disolución de ácido (R)-3-terc-butoxicarbonilamino-5-metil-hexanoico (471 mg, 1,92 mmol) (Synthesis, 1992, 1104) en THF (1 mL) bajo N_2 a 0°C, se le añaden trietilamina (0,4 mL, 2,88 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,25 mL, 1,92 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante algunos min. La filtración sobre Celite y la concentración bajo presión reducida dan el anhídrido. A una disolución del anhídrido en MeOH bajo N_2 a 0°C, se le añade $NaBH_4$ (726 mg, 19,2 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 2 h. La concentración bajo presión reducida para retirar el disolvente (MeOH) da un sólido. Después, se añade $KHSO_4$ ac. a la mezcla, que se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 . La concentración bajo presión reducida da el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para dar el producto intermedio 338.4.

Ejemplo 339



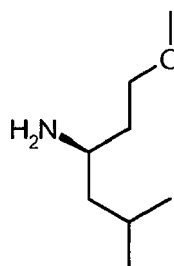
20 El Ejemplo 339 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 339.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 587: t_{Ret} = 2,49 min.

25 Producto intermedio 339.1



30 El producto intermedio 339.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (99,4 mg, 0,177 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 339.2 (48,5 mg, 0,27 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 687: t_{Ret} = 4,09 min.

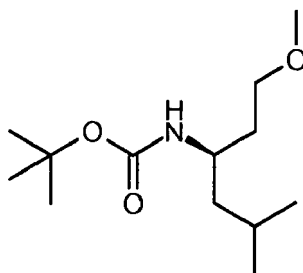
Producto intermedio 339.2



El producto intermedio 339.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 339.3 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 146: t_{Ret} = 1,46 min.

5

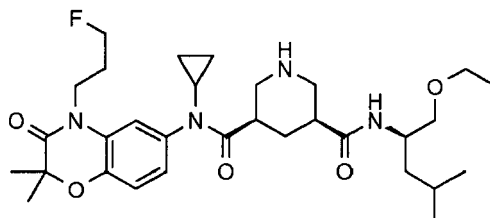
Producto intermedio 339.3



10 El producto intermedio 339.3 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 338.4 (200,4 mg, 0,87 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 289.3. Material blanco: M+H-Boc = 146: t_{Ret} = 3,48 min.

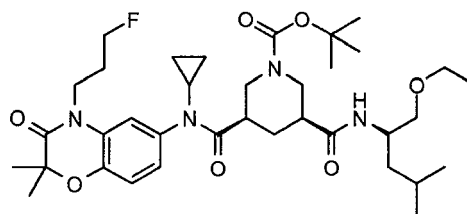
Ejemplo 340

15



20 El Ejemplo 340 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 340.1 (35 mg, 0,05 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 103.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 575: t_{Ret} = 3,15 min.

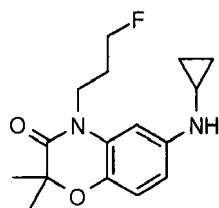
Producto intermedio 340.1



25

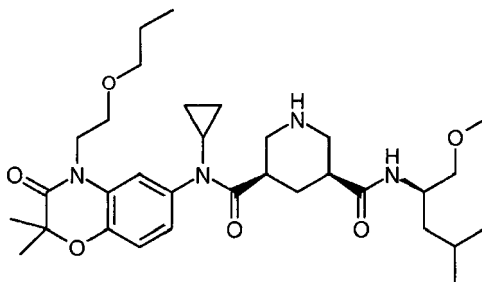
El producto intermedio 340.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 340.2 (60 mg, 0,25 mmol) con el producto intermedio 292.3 (85 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 675: t_{Ret} = 4,24 min.

30 Producto intermedio 340.2



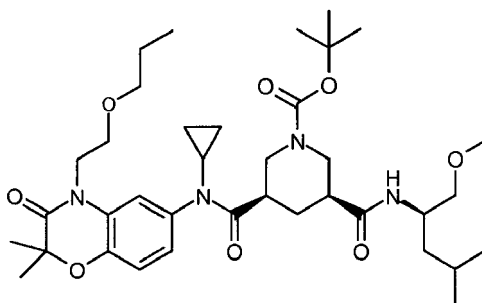
El producto intermedio 340.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 190.2, 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (465 mg, 2 mmol) con 3-fluoro-1-tosiloxipropano (557 mg, 2,64 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 59.2. Sólido marrón, ES-EM: M+H = 293: t_{Ret} = 2,93 min.

Ejemplo 341



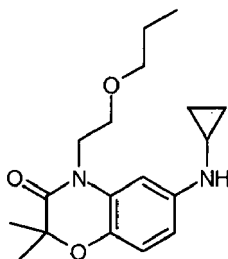
El Ejemplo 342 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 341.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19 ES-EM: M+H = 601: t_{Ret} = 3,38 min.

Producto intermedio 341.1



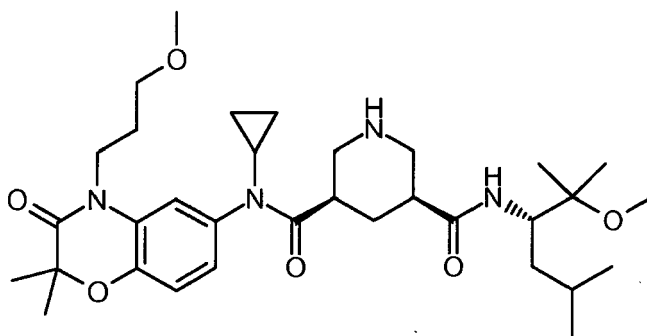
El producto intermedio 341.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 292.3 (108 mg, 0,27 mmol) con el producto intermedio 341.2 (98 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 701: t_{Ret} = 2,27 min.

Producto intermedio 341.2



El producto intermedio 341.2 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 190.2, 6-ciclopropilamino-2,2-dimetil-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (500 mg, 2,15 mmol) con NaH (104 mg, al 60% en peso en aceite mineral, 2,58 mmol) y yoduro de propoxietilo (505 mg, 2,37 mmol, documento JP2001011072) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 150.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 319: t_{Ret} = 1,88 min.

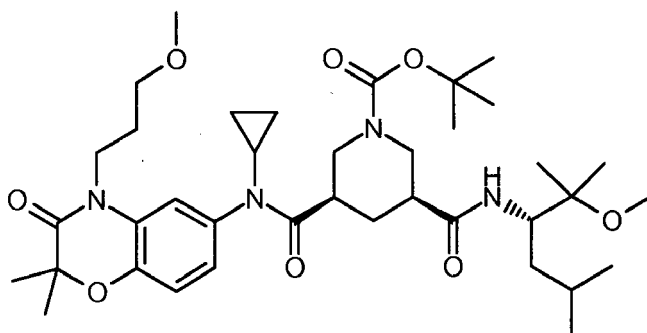
Ejemplo 342



El Ejemplo 342 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 342.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 601: c_{tRet} = 3,18 min.

5

Producto intermedio 342.1

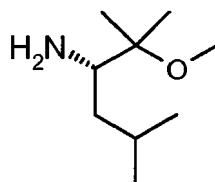


El producto intermedio 342.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (140 mg, 0,25 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 342.2 (54 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. ES-EM: M+H = 701: c_{tRet} = 4,25 min.

10

Producto intermedio 342.2

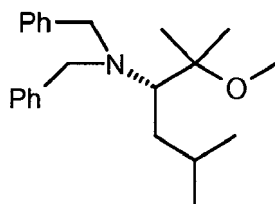
15



El producto intermedio 342.2 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 342.3 (590 mg, 1,74 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 337.2 ES-EM: M+H = 160: b_{tRet} = 1,38 min.

20

Producto intermedio 342.3

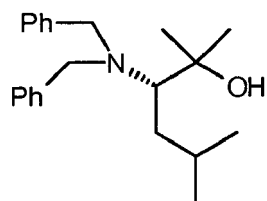


El producto intermedio 342.3 se sintetiza mediante la alquilación del producto intermedio 342.4 (182,4 mg, 0,56 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 289.3. Material blanco: M+H = 340: c_{tRet} = 3,59 min.

25

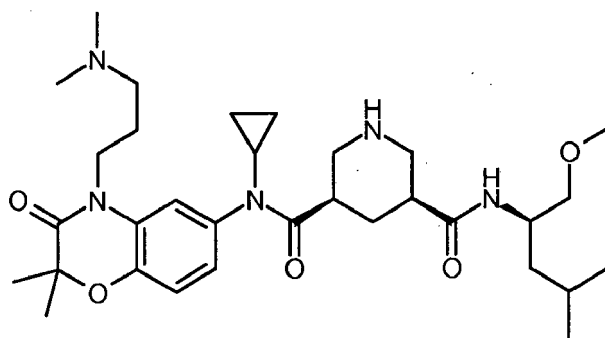
Producto intermedio 342.4

30



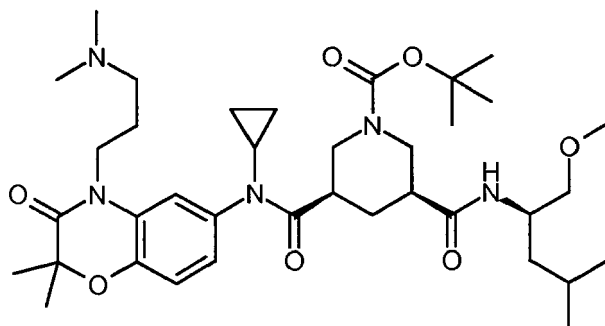
5 El producto intermedio 342.4 se sintetiza mediante la alquilación de metil-éster del ácido (S)-2-dibencilamino-4-metil-pentanoico (solicitud de patente europea (1997) EP 767168 A2 19970409) (2,4 g, 7,25 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 337.4. Aceite incoloro: M+H = 326: c_{tRet} = 3,23 min.

Ejemplo 343



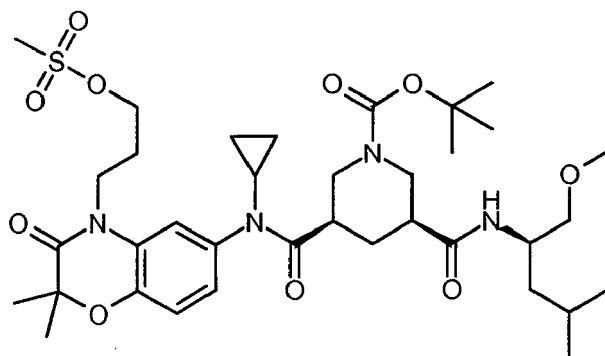
10 El Ejemplo 343 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 343.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 600: c_{tRet} = 2,60 min.

15 Producto intermedio 343.1



20 A una disolución del producto intermedio 343.2 (60 mg, 0,08 mmol) en DMF (3 mL) se le añade disolución de dimetilamina 2 M en THF (3 mL) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 6 h a 50°C, la mezcla de reacción se diluye con AcOEt (20 mL) y se lava con H₂O, después se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. Producto amorfo blanco, ES-EM: M+H = 700: c_{tRet} = 3,47 min.

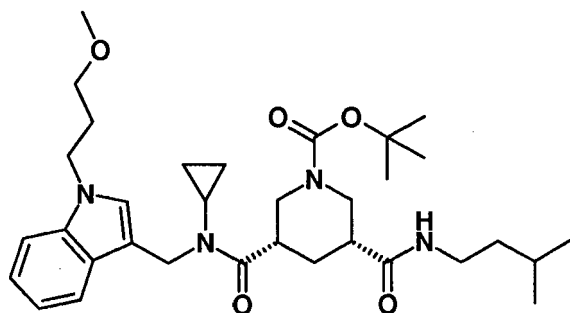
Producto intermedio 343.2



25

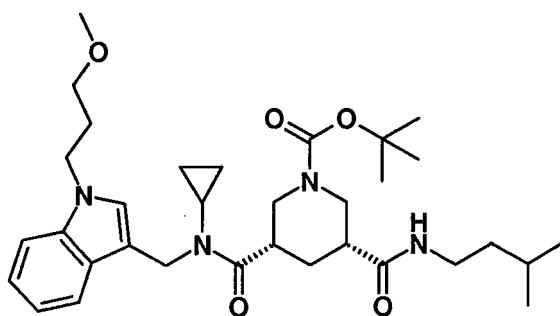
A una disolución del producto intermedio 277.1 (104 mg, 0,16 mmol) en CH_2Cl_2 (3 mL) se le añaden Et_3N (27 L, 0,19 mmol) y cloruro de metansulfonilo (13 L, 0,17 mmol) a temperatura ambiente. Tras agitar durante 15 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lava con H_2O , después se seca sobre Na_2SO_4 y se concentra. Material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 751$; $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 4,08$ min.

5

Ejemplo 348

El Ejemplo 348 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 348.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 483$; $\text{A}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 3,02$ min.

Producto intermedio 348.1

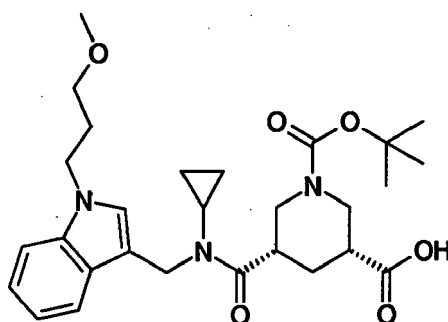


15

El producto intermedio 348.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 348.2 (72 mg, 0,14 mmol) con isoamilamina (18 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 583$; HPLC: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 4,13$ min.

20

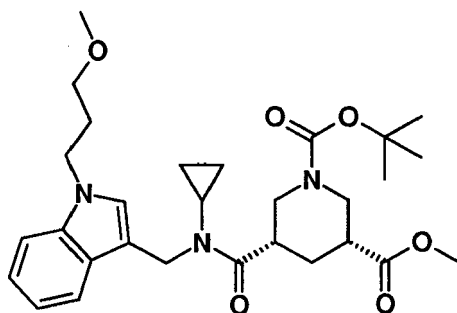
Producto intermedio 348.2



El producto intermedio 348.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 348.3 (80 mg, 0,15 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 514$; HPLC: $\text{c}^{\text{t}}_{\text{Ret}} = 3,67$ min.

30

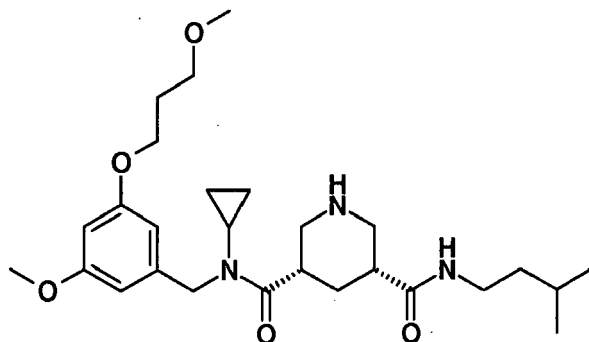
Producto intermedio 348.3



El producto intermedio 348.3 se sintetiza mediante la condensación del (3S,5R)-material de partida-F (50 mg, 0,17 mmol) con el producto intermedio 1.3 (54 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+ = 528$; HPLC: $c_{Ret} = 4,14$ min.

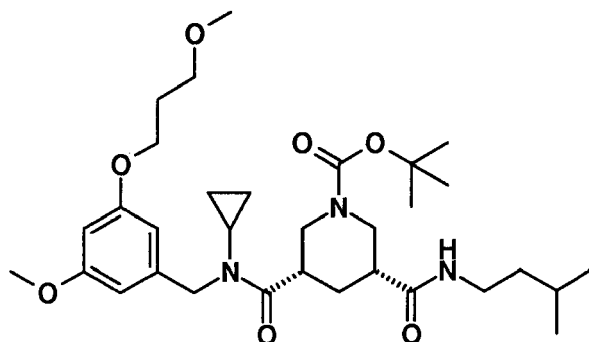
Los Ejemplos 349-350 se sintetizan mediante la condensación y desprotección a partir de (3S,5R)-material de partida-F de manera análoga a la preparación del Ejemplo 348.

Ejemplo 349



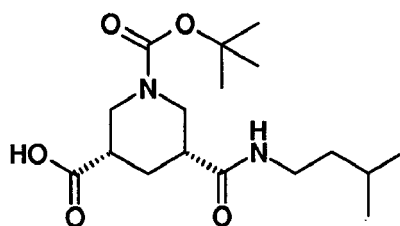
El Ejemplo 349 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 349.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $M+H = 490$; $c_{Ret} = 3,35$ min.

Producto intermedio 349.1



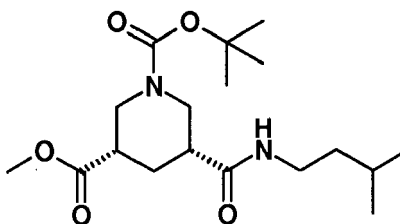
El producto intermedio 349.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 349.2 (112,5 mg, 0,33 mmol) con el producto intermedio 37.2 (150 mg, 0,57 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 590$; HPLC: $t_{Ret} = 2,12$ minutos.

Producto intermedio 349.2



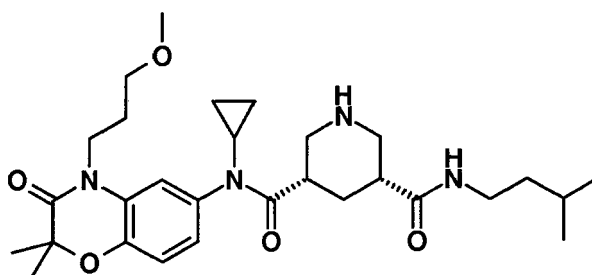
El producto intermedio 349.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 349.3 (248,5 mg, 0,697 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 343$; HPLC: $t_{Ret} = 1,83$ minutos.

Producto intermedio 349.3



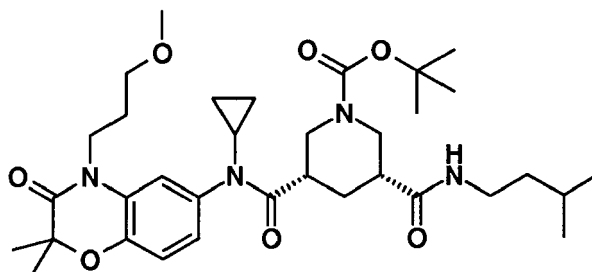
El producto intermedio 349.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R,5S)-material de partida-F (200 mg, 0,696 mmol) con isoamilamina (24 mg, 0,84 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M]^+ = 357$; HPLC: $t_{Ret} = 1,95$ minutos.

Ejemplo 350



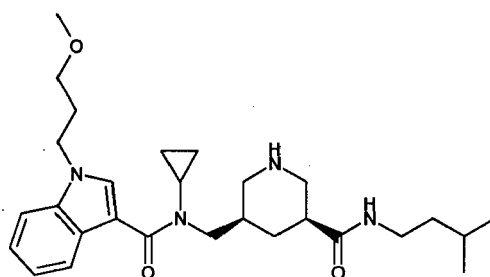
El Ejemplo 350 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 350.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19: ES-EM: $M+H = 501$; $t_{Ret} = 3,10$ min.

Producto intermedio 350.1



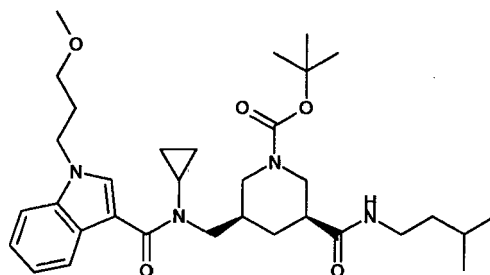
El producto intermedio 350.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 349.2 (122,5 mg, 0,36 mmol) con el producto intermedio 87.2 (99,4 mg, 0,36 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 601$; HPLC: $t_{Ret} = 2,02$ minutos.

Ejemplo 351



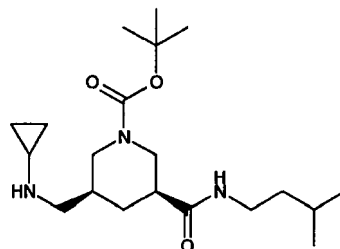
El Ejemplo 351 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 351.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. ES-EM: M+H = 482: t_{Ret} = 2,88 min.

Producto intermedio 351.1



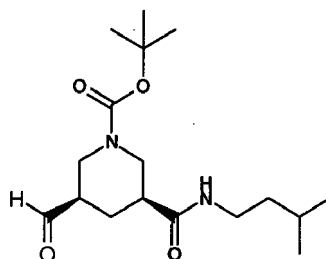
El producto intermedio 351.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 351.2 (121 mg, 0,33 mmol) con el producto intermedio 351.6 (100 mg, 0,47 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 583: t_{Ret} = 3,93 min.

Producto intermedio 351.2



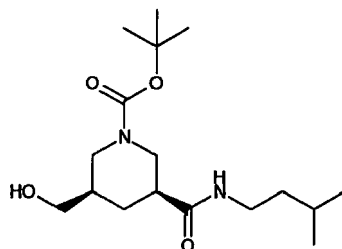
A una disolución de producto intermedio 351.3 (141 mg, 0,43 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo N_2 a ta, se le añaden AcOH (0,091 mL, 1,596 mmol), ciclopropilamina (0,11 mL, 1,57 mmol) y triacetoxiborohidruro de sodio (338 mg, 1,596 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante la noche. Después, se añade NaHCO_3 ac. sat. a la disolución resultante. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . La fase orgánica combinada se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra bajo presión reducida para proporcionar el compuesto del título. ES-EM: M+H = 368: t_{Ret} = 2,65 min.

Producto intermedio 351.3



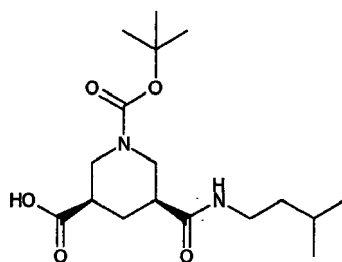
A una disolución de producto intermedio 351.4 (436 mg, 1,33 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) bajo N_2 a ta, se le añade peryodinano Dess-Martin (670 mg, 1,58 mmol). La mezcla de reacción se agita a esa temperatura durante 1 h y se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 351.3. ES-EM: M+H = 327: t_{Ret} = 2,97 min.

Producto intermedio 351.4



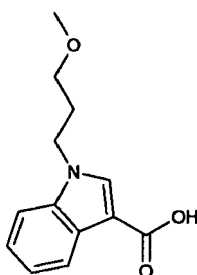
- 5 A una disolución de producto intermedio 351.5 (1,42 g, 4,15 mmol) en THF (20 mL) bajo N₂ a 0°C, se le añaden trietilamina (0,78 mL, 5,6 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,61 mL, 4,68 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante 5 min, la reacción disolución se filtra a través de Celite y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el anhídrido mixto correspondiente. A una disolución del anhídrido en THF/MeOH (10 mL / 10 mL) bajo N₂ a 0°C, se le añade NaBH₄ (324 mg, 8,58 mmol). La mezcla de reacción se agita a ta durante 2 h. La reacción
- 10 se extingue con NH₄Cl ac. sat. y se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 351.4. ES-EM: M+H = 329: c_{tRet} = 2,87 min.

Producto intermedio 351.5



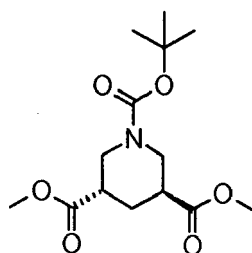
- 15
- 20 A una disolución de trietilamina (7,1 mL, 0,051 mol) y 3-metil-butilamina (3 mL, 0,025 mol) en THF (49 mL) bajo N₂ a 0°C se le añade material de partida-E (1 g, 0,039 mol). Tras agitar a ta durante 40 min, se añade KHSO₄ ac. sat. La fase acuosa se extrae con EtOAc y la fase orgánica combinada se seca sobre Na₂SO₄. La concentración bajo presión reducida da el producto intermedio 351.5. ES-EM: M+H = 343: c_{tRet} = 3,00 min.

Producto intermedio 351.6



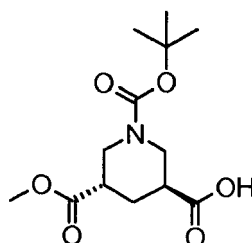
- 25
- 30 A una disolución de producto intermedio 1.4 (1,5197 g, 0,069 mol) en ^tBuOH (30 mL) y H₂O (15 mL) bajo N₂ a ta se le añaden 2-metil-2-buteno (15,6 mL, 0,15 mol), NaH₂PO₄ (4,0 g, 0,033 mol) y NaClO₂ (2,88 g, al 80%, 0,025 mmol). Tras agitar a esa temperatura durante la noche, se añade salmuera. La fase acuosa se extrae con EtOAc, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purifica sobre cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 351.6. ES-EM: M+H = 234: c_{tRet} = 2,61 min.

(rac)-trans-material de partida-G



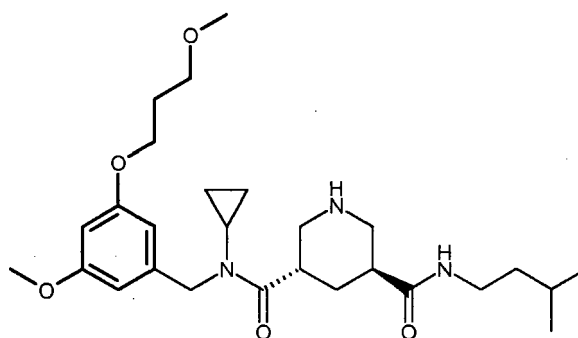
A una disolución de material de partida-B (4,97 g, 25 mmol) en CH_2Cl_2 (70 mL) bajo N_2 , se le añaden trietilamina (5,2 mL, 37,5 mmol), Boc_2O (5,7 g, 26,1 mmol) y DMAP (116,6 mg, 0,95 mmol) a 0°C . La disolución resultante se agita a ta durante la noche. Después, se añade NH_4Cl ac. sat. La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra bajo presión reducida y se somete a cromatografía en gel de sílice para dar (rac)-trans-material de partida-G como un material de jarabe blanco. ES-EM: $\text{M}+\text{H}-\text{tBu} = 246$; HPLC: $\text{At}_{\text{Ref}} = 3,17$ min para el isómero trans, 3,30 min para el isómero cis. Ref. Tetrahedron: Asymmetry 2003, 14, 1541-1545.

(rac)-trans-material de partida-H



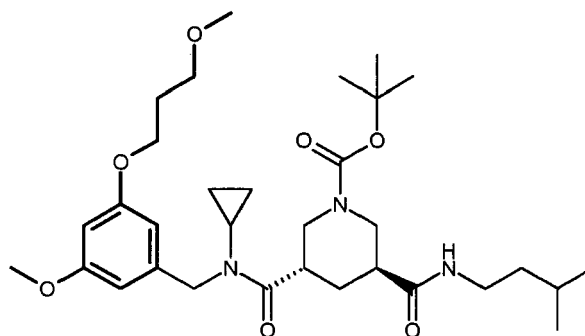
A una disolución de (rac)-trans-material de partida-G (702,3 mg, 2,33 mmol) en MeOH (4,8 mL)- H_2O (1,2 mL) bajo N_2 , se le añade $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (367 mg, 1,16 mmol) a ta. Tras agitar a esa temperatura durante 50 min, se añaden H_2O y KHSO_4 ac. sat. La mezcla de reacción se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se concentra bajo presión reducida y se somete a cromatografía en gel de sílice para dar (rac)-trans-material de partida-H como un material de jarabe blanco. ES-EM: $\text{M}+\text{H}-\text{tBu} = 232$; HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 2,50$ min para el isómero trans. Ref. Aust. J. Chem. 1986, 39, 2061.

Ejemplo 352



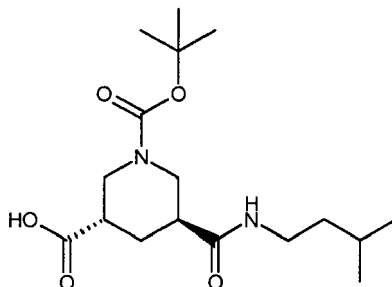
El Ejemplo 352 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 352.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco; ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 490$; HPLC: $\text{At}_{\text{Ret}} = 2,88$ min.

Producto intermedio 352.1



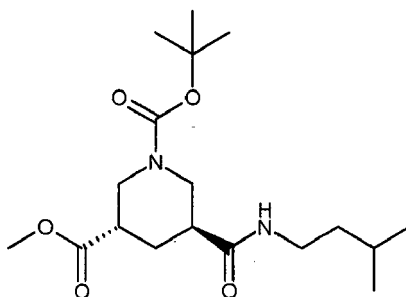
El producto intermedio 352.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 352.2 (117,4 mg, 0,34 mmol) y el producto intermedio 37.2 (90,2 mg, 0,34 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 590; HPLC: t_{Ret} = 4,18 min.

Producto intermedio 352.2



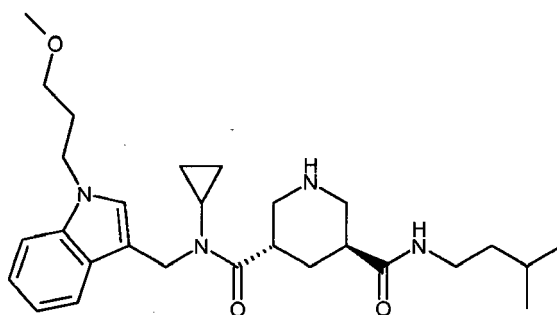
A una disolución de producto intermedio 352.3 (505,0 mg, 1,42 mmol) en THF (8,5 mL), se le añade NaOH ac. 1 N a ta. Tras agitar a esa temperatura durante 4 h, se añade ácido cítrico a 0°C. La fase orgánica se extrae con Et₂O, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra bajo presión reducida para dar el producto intermedio 352.2. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 342; HPLC: t_{Ret} = 3,00 min para el isómero trans, 3,09 min para el isómero cis.

Producto intermedio 352.3



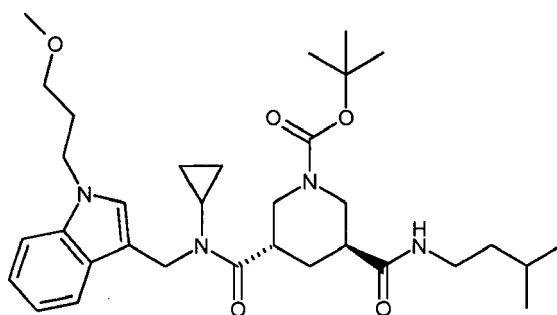
El producto intermedio 173.3 se sintetiza mediante la condensación del (rac)-trans-material de partida-H (2,5 g, 8,7 mmol) y 3-metil-butilamina (1,2 mL, 10,44 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 356; HPLC: t_{Ret} = 1,82 min.

Ejemplo 353



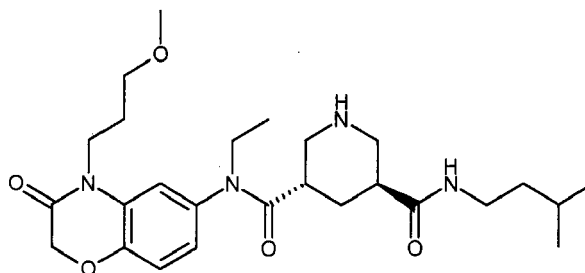
El Ejemplo 353 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 353.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 483; HPLC: t_{Ret} = 2,97 min.

Producto intermedio 353.1



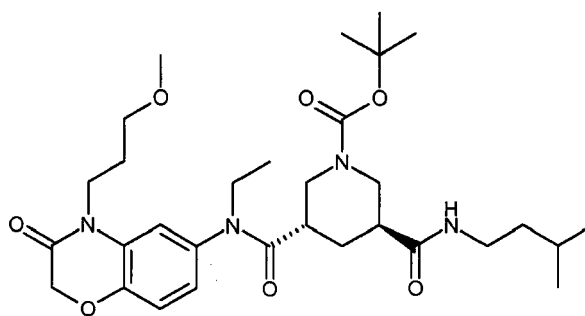
El producto intermedio 353.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 353.2 (71,3 mg, 0,21 mmol) y el producto intermedio 1.3 (53,7 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 583; HPLC: t_{Ret} = 4,34 min.

Ejemplo 354



El Ejemplo 354 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 354.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 489; HPLC: t_{Ret} = 2,54 min.

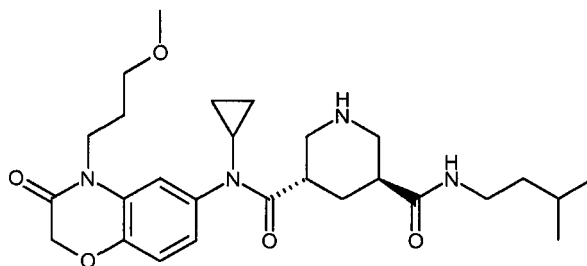
Producto intermedio 354.1



El producto intermedio 354.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 352.2 (96,5 mg, 0,28 mmol) y 6-etilamino-4-(3-metoxipropil)-4H-benzo[1,4]oxazin-3-ona (74 mg, 0,28 mmol) de manera análoga a la

preparación del producto intermedio 59.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 589; HPLC: t_{Ret} = 3,67 min.

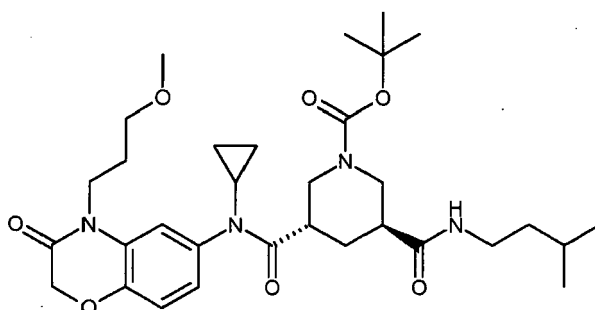
Ejemplo 355



5

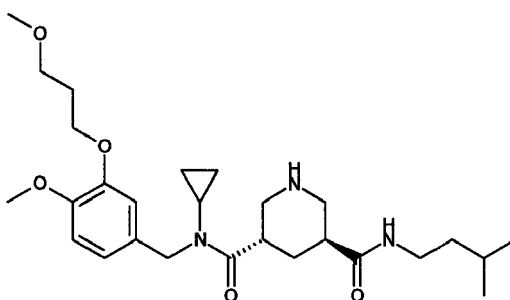
El Ejemplo 355 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 355.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 501; HPLC: t_{Ret} = 2,54 min.

10 Producto intermedio 355.1



15 El producto intermedio 355.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 352.2 (59,2 mg, 0,18 mmol) y el producto intermedio 19.3 (49,1 mg, 0,18 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 59.1. Material amorfo blanco; ES-EM: M+H = 601; HPLC: t_{Ret} = 3,68 min.

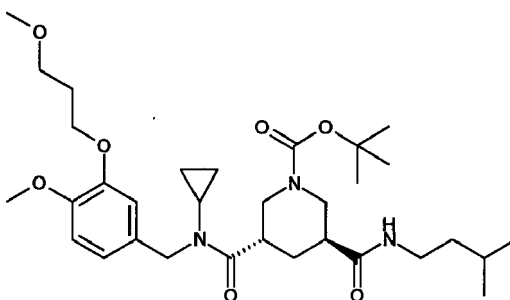
Ejemplo 356



20

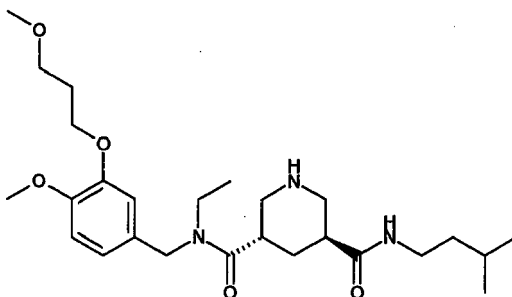
El Ejemplo 356 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 356.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Aceite incoloro blanco; ES-EM: $[M+H]^+$ = 490; HPLC: t_{Ret} = 2,68 min.

25 Producto intermedio 356.1



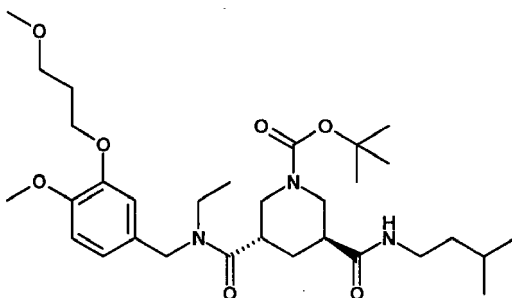
El producto intermedio 356.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 352.2 (60 mg, 0,226 mmol) con el producto intermedio 101.2 (68,4 mg, 0,20 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 590$; HPLC: $ct_{Ret} = 4,10$ min.

5 Ejemplo 357



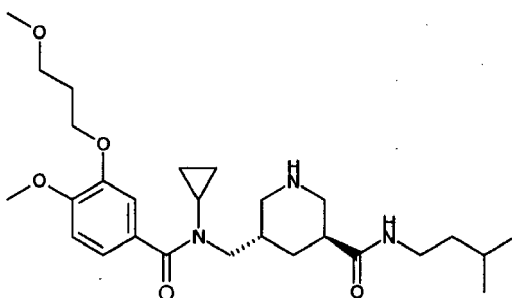
El Ejemplo 357 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 357.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. Aceite incoloro blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 4,78$; HPLC: $At_{Ref} = 2,67$ min.

Producto intermedio 357.1



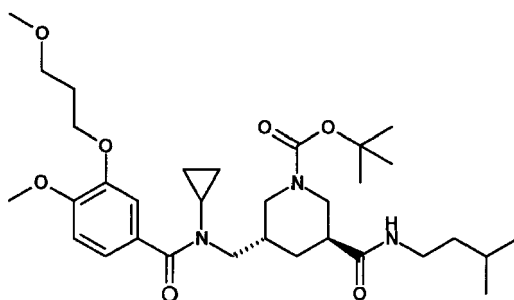
El producto intermedio 357.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 352.2 (36,6 mg, 0,144 mmol) con el producto intermedio 58.2 (49,47 mg, 0,144 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 578$; HPLC: $At_{Ret} = 3,82$ min.

20 Ejemplo 358



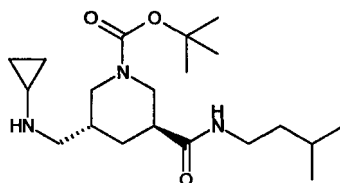
El Ejemplo 358 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 358.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: $[M+H]^+ = 490$; HPLC: $ct_{Ret} = 2,70$ min.

Producto intermedio 358.1



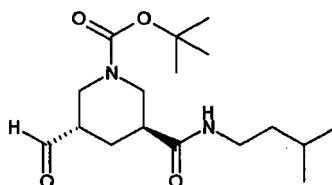
Una mezcla de producto intermedio 58.4 (49 mg, 0,22 mmol) y SOCl_2 (1,0 mL) en CH_2Cl_2 (1,0 mL) se agita a 50°C durante 3 h. Tras concentrar la mezcla a vacío, el cloruro de ácido resultante se trata con el producto intermedio 358.2 (53 mg, 0,14 mmol) y Et_3N (0,030 mL, 0,22 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 mL) a 0°C durante 1 h. Tras concentrar la mezcla a vacío, el residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice para dar el producto intermedio 358.1: material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 590$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 1,97$ min.

Producto intermedio 358.2



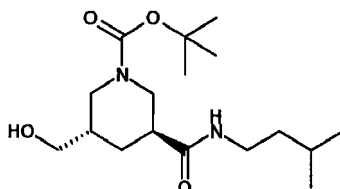
El producto intermedio 358.2 se sintetiza mediante la alquilación reductora de ciclopropilamina (0,5 mL, 7,15 mmol) con el producto intermedio 358.3 (778 mg, 2,38 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.3. Material amorfo blanco; ES-EM: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 368$; HPLC: $t_{\text{Ret}} = 2,67$ min.

Producto intermedio 358.3



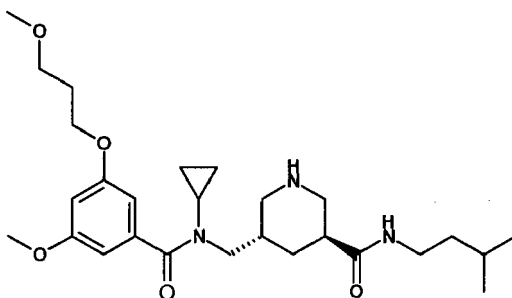
A la disolución de producto intermedio 358.4 (926 mg, 2,82 mmol) en CH_2Cl_2 (14,1 mL) bajo N_2 a ta se le añade peryodinano Dess-Martin (1,43 mg, 3,38 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 1 h. Tras extinguir la reacción con NaHCO_3 ac. sat. y Na_2SO_3 ac. al 5%, con enfriamiento con un baño de hielo, la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con agua y salmuera, se secan sobre Na_2SO_4 y se concentran bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 358.3: material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 288$; $t_{\text{Ret}} = 3,65$ min.

Producto intermedio 358.4



A una disolución de producto intermedio 109.3 (1,06 g, 2,98 mmol) en THF (14 mL) bajo N_2 a ta se le añade LiBH_4 (129,8 mg, 5,96 mmol). La mezcla de reacción se agita a la misma temperatura durante 2 h. Tras extinguir la reacción mediante la adición de H_2O , la mezcla se extrae con CH_2Cl_2 , se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida para proporcionar el producto intermedio 358.4: material amorfo blanco, ES-EM: $\text{M}+\text{H} = 329$; $t_{\text{Ret}} = 2,91$ min.

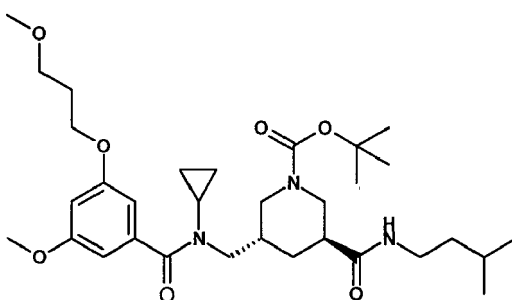
Ejemplo 359



El Ejemplo 359 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 359.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: $[M+H]^+ = 490$; HPLC: $c_{tRet} = 2,91$ min.

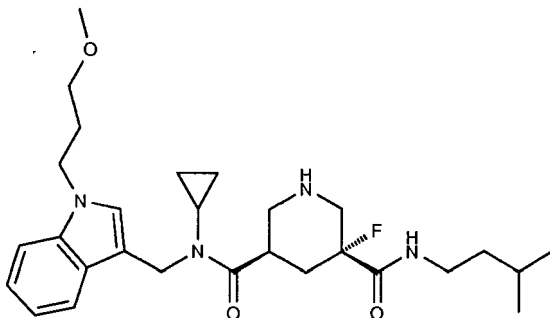
5

Producto intermedio 359.1



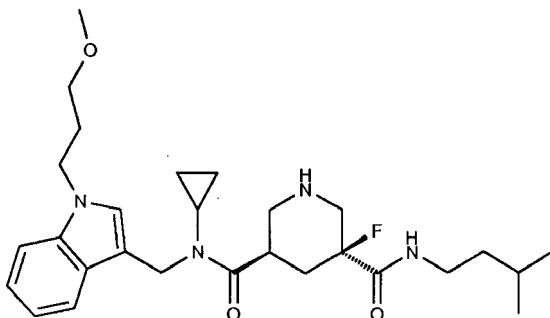
10 El producto intermedio 359.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 358.2 (56 mg, 0,15 mmol) con ácido 3-metoxi-5-(3-metoxipropoxi)-benzoico (preparado mediante la hidrólisis del producto intermedio 37.5) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 358.1. Material amorfo blanco; ES-EM: $[M+H]^+ = 590$; HPLC: $c_{tRet} = 4,03$ min.

15 Ejemplo 360



20 El Ejemplo 360 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 360.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. ES-EM: $M+H = 501$; $c_{tRet} = 3,19$ min.

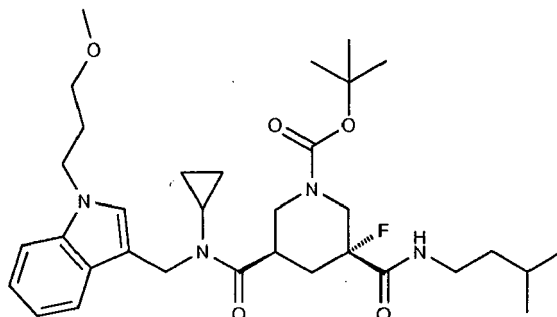
Ejemplo 361



25

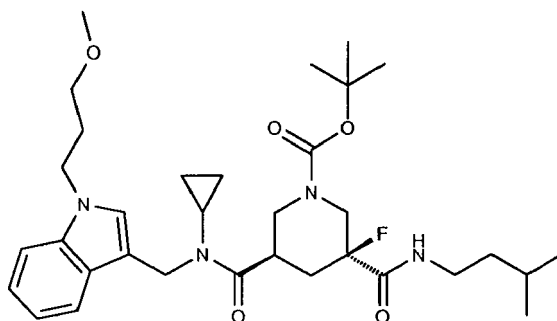
El Ejemplo 361 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 361.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 1. ES-EM: M+H = 501: t_{Ret} = 3,00 min.

Producto intermedio 361.1



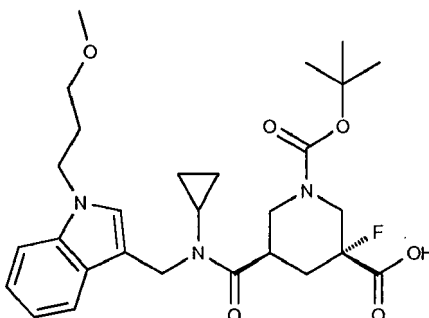
El producto intermedio 361.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 361.2 (121,7 mg, 0,229 mmol) con 3-metil-butilamina (0,027 mL, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 601: t_{Ret} = 4,74 min.

Producto intermedio 361.1



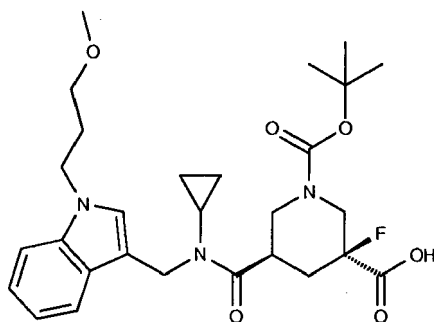
El producto intermedio 361.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 361.2 (180,8 mg, 0,34 mmol) con 3-metil-butilamina (0,039 mL, 0,34 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 601: t_{Ret} = 2,19 min.

Producto intermedio 360.2



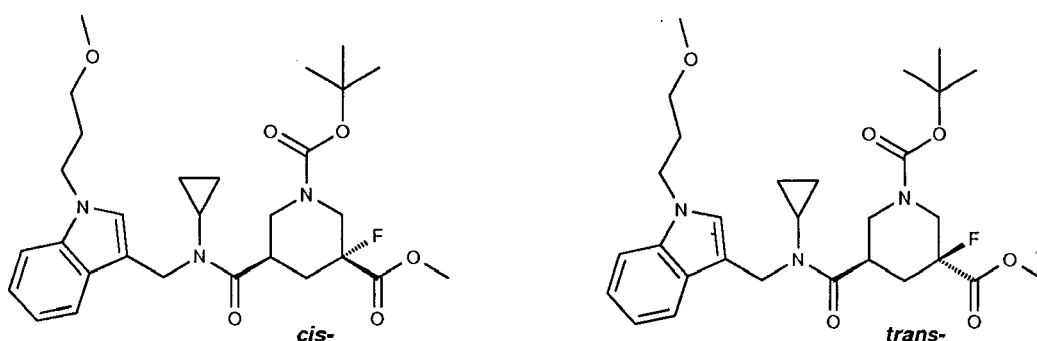
El producto intermedio 360.2 se sintetiza mediante la saponificación del producto intermedio 360.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 532: t_{Ret} = 3,65 min.

Producto intermedio 361.2



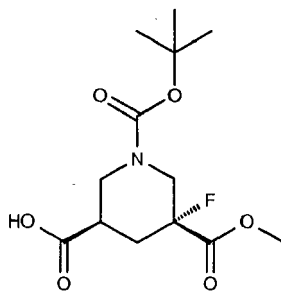
El producto intermedio 361.2 se sintetiza mediante la saponificación del producto intermedio 361.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 532: t_{Ret} = 3,68 min.

Productos intermedios 360.3 y 361.3



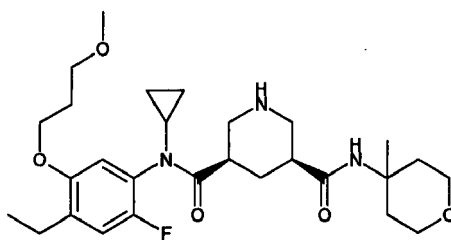
Los productos intermedios 360.3 y 361.3 se sintetizan mediante la condensación del producto intermedio 360.4 (266,8 mg, 0,87 mmol) con el producto intermedio 1.3 (227 mL, 0,88 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 32.3. Las mezclas cis-trans correspondientes se separan mediante cromatografía en gel de sílice. cis-3,5-piperidina, producto intermedio 360.3: ES-EM: M+H = 546: t_{Ret} = 4,27 min. trans-3,5-piperidina, producto intermedio 361.3: ES-EM: M+H = 546: t_{Ret} = 4,25 min.

Producto intermedio 360.4



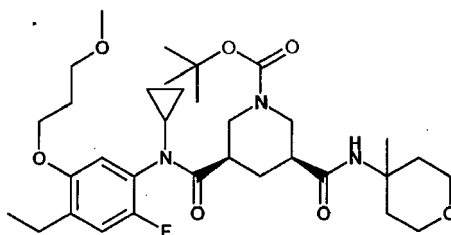
A una disolución de 1-terc-butil-éster y 3-metil-éster del ácido (rac)-piperidin-1,3,5-tricarboxílico (214,2 mg, 0,74 mmol) en THF (20 mL) bajo N_2 a $-78^\circ C$ se le añade lentamente LDA (0,89 mL de 2 M en THF / heptano / 2-etilbenceno, 1,78 mmol). Tras agitar a la misma temperatura durante 30 min, se deja que la temperatura de reacción aumente hasta $0^\circ C$. La disolución se agita a $0^\circ C$ durante 15 min, después la mezcla de reacción se enfría hasta $-78^\circ C$. Se añade N-fluorobencensulfonamida (682,8 mg, 2,16 mmol) a la disolución. La disolución resultante se agita a ta durante la noche. La reacción se extingue con NH_4Cl ac. sat. y $KHSO_4$ ac. sat. La fase acuosa se extrae con EtOAc, la fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 , se filtra y se concentra bajo presión reducida para dar el producto bruto. El producto bruto se purifica mediante cromatografía en gel de sílice para proporcionar el producto intermedio 360.4 como una mezcla de cis-trans-3,5-piperidina. ES-EM: M+H- t_{Bu} = 251: t_{Ret} = 2,64, 2,78 min.

Ejemplo 369



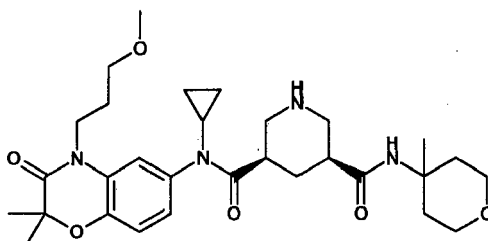
El Ejemplo 369 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 369.1 (60 mg, 0,1 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Ejemplo 369. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 520: c_{tRet} = 3,17 min.

Producto intermedio 369.1



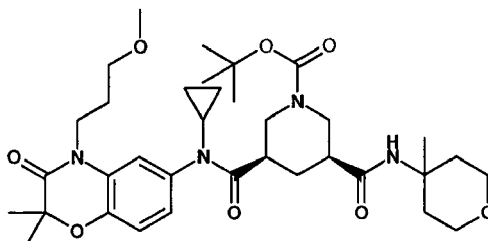
El producto intermedio 369.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 308.2 (100 mg, 0,19 mmol) y 4-metiltetrahidropiran-4-ilamina (43 mg, 0,21 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Producto intermedio 369.1: aceite incoloro, ES-EM: M+H = 620: A_{tRet} = 3,85 min.

Ejemplo 370



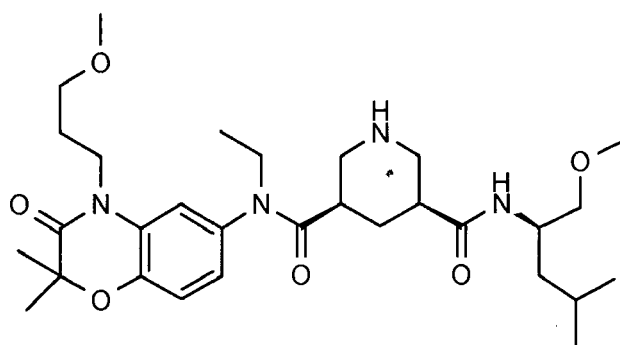
El Ejemplo 370 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 370.1 (62 mg, 0,09 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 123. Material amorfo blanco, ES-EM: M+H = 557: c_{tRet} = 2,77 min.

Producto intermedio 370.1



El producto intermedio 370.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 108.2 (100 mg, 0,18 mmol) y 4-metiltetrahidropiran-4-ilamina (43 mg, 0,23 mmol) de manera análoga a la preparación del producto intermedio 1.1. Producto intermedio 370.1: aceite incoloro, ES-EM: M+H = 657: A_{tRet} = 3,32 min.

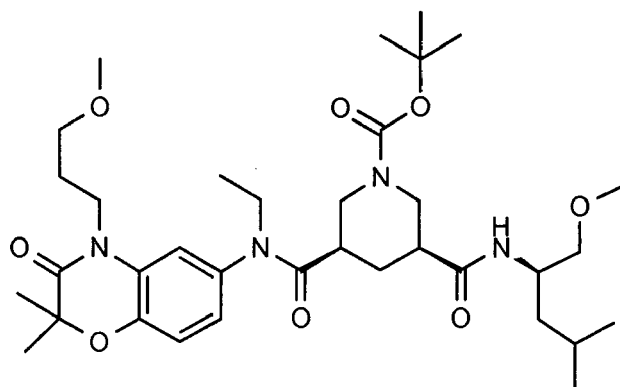
Ejemplo 371



El Ejemplo 371 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 371.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. Material blanco: M+H = 575: $\Delta t_{\text{Ret}} = 3,33$ min.

5

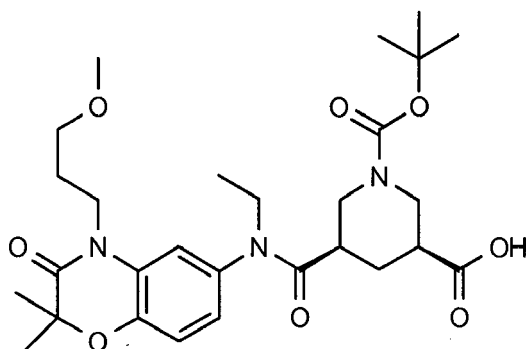
Producto intermedio 371.1



10 El producto intermedio 371.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 371.2 (100 mg, 0,18 mmol) y el clorhidrato del producto intermedio 148.2 (40 mg, 0,22 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19 en presencia de Et_3N (31 L, 0,22 mmol). Producto intermedio 371.1: ES-EM: M+H = 675: $\Delta t_{\text{Ret}} = 4,51$ min.

Producto intermedio 371.2

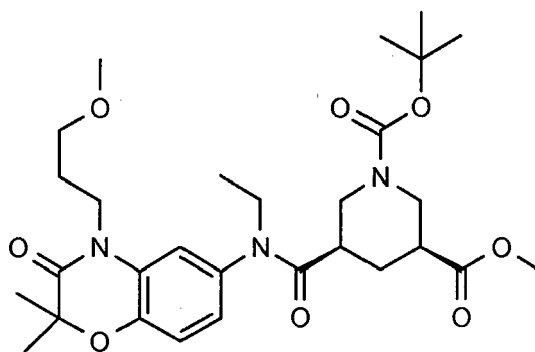
15



El producto intermedio 371.2 se sintetiza mediante la hidrólisis del producto intermedio 371.3 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 13.2. ES-EM: M+H = 548: $\Delta t_{\text{Ret}} = 3,25$ min.

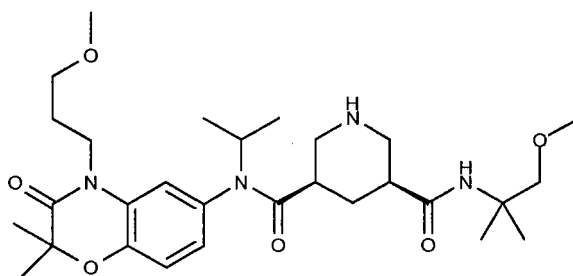
20

Producto intermedio 371.3



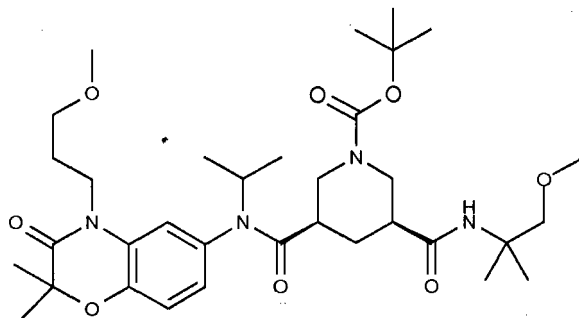
El producto intermedio 371.3 se sintetiza mediante la condensación del (3R,5S)-material de partida y el producto intermedio 127.2 de manera análoga a la preparación del producto intermedio 19.1. Producto intermedio 371.3: ES-EM: M+H = 562: t_{Ret} = 4,16 min.

Ejemplo 372



El Ejemplo 372 se sintetiza mediante la desprotección del producto intermedio 372.1 de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19. ES-EM: M+H = 561: t_{Ret} = 3,28 min.

Producto intermedio 372.1



El producto intermedio 372.1 se sintetiza mediante la condensación del producto intermedio 207.2 (140 mg, 0,25 mmol) y el producto intermedio 246.2 (46 mg, 0,3 mmol) de manera análoga a la preparación del Ejemplo 19 en presencia de Et_3N (42 L, 0,30 mmol). Producto intermedio 372.1: ES-EM: M+H = 661: t_{Ret} = 4,44 min.

Ejemplo 373: Cápsulas blandas

5000 cápsulas de gelatina blanda, cada una comprendiendo, como principio activo, 0,05 g de cualquiera de los compuestos de la fórmula I mencionados en cualquiera de los ejemplos anteriores, se preparan de la siguiente manera:

Composición

Principio activo	250 g
Lauroglicol	2 litros

Procedimiento de preparación: El principio activo pulverizado se suspende en Lauroglykol® (laurato de propilenglicol, Gattefossé S.A., Saint Priest, Francia) y se muele en un pulverizador húmedo, para producir un tamaño de partículas

de aproximadamente 1 a 3 μm . Luego se introducen porciones de 0,419 g de la mezcla en cápsulas de gelatina blanda, utilizando una máquina llenadora de cápsulas.

Ejemplo 375: Comprimidos que comprenden los compuestos de la fórmula I

Se preparan comprimidos que comprenden, como principio activo, 100 mg de cualquiera de los compuestos de la fórmula I, de cualquiera de los ejemplos anteriores, con la siguiente composición, siguiendo los procedimientos convencionales:

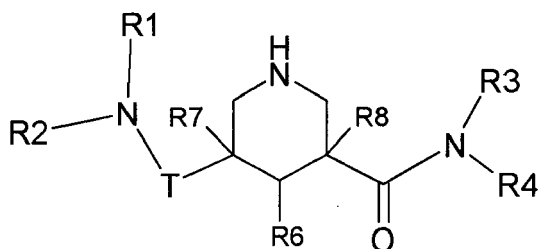
10	Composición	
	Principio activo	100 mg
15	Lactosa cristalina	240 mg
	Avicel	80 mg
	PVPPXL	20 mg
20	Aerosil	2 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
25	-----	
		447 mg

Fabricación: El principio activo se mezcla con los materiales de vehículo y se comprimen mediante una máquina formadora de comprimidos (Korsch EKO, diámetro del troquel de 10 mm).

Avicel® es celulosa microcristalina (FMC, Filadelfia, EE.UU.). PVPPXL es polivinil-polipirrolidona reticulada (BASF, Alemania). Aerosil® es dióxido de silicio (Degussa, Alemania).

REIVINDICACIONES

1. Compuesto de la fórmula I'



(I')

en la que

R1 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido;

R6 es hidrógeno, halógeno, alquilo no sustituido o alcoxilo no sustituido;

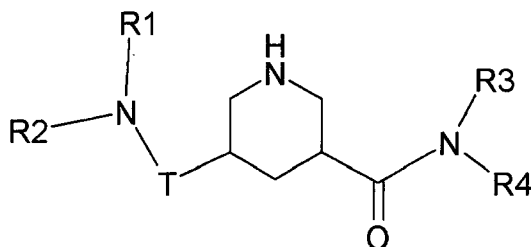
R7 y R8 son, independientemente uno del otro, hidrógeno o halógeno; y

T es metileno o carbonilo;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1 que tiene una estructura según la fórmula I



(I)

en la que

R1 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

R3 es hidrógeno, arilo no sustituido o sustituido o alquilo no sustituido o sustituido;

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, alquenilo no sustituido o sustituido, alquinilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heterociclilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido; y

T es metileno o carbonilo;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto según la reivindicación 1 ó 2 en el que

R1 es alquilo no sustituido o sustituido o cicloalquilo no sustituido o sustituido;

R2 es alquilo no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido o heterociclilo mono o bicíclico no sustituido o sustituido;

R3 es hidrógeno o alquilo no sustituido o sustituido,

R4 es alquilo no sustituido o sustituido, cicloalquilo no sustituido o sustituido o acilo;

o R3 y R4 pueden formar juntos un anillo de hidrocarburo saturado de 3 a 7 miembros, que contiene nitrógeno, que puede estar no sustituido o sustituido; y

T es carbonilo (C(=O));

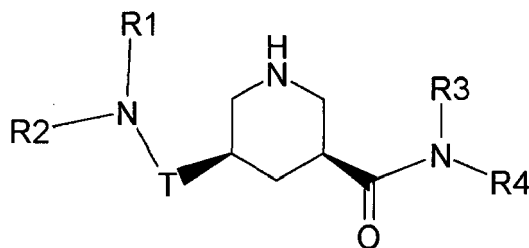
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

4. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,

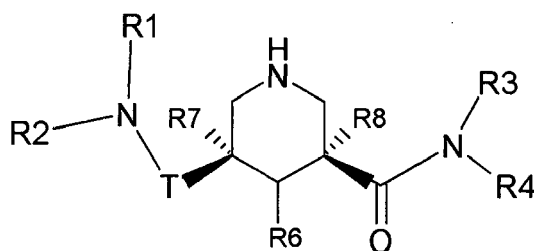
en el que los restos T-NR1R2 y NR3R4 están unidos en configuración cis con respecto a la piperidina central, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en el que los restos T-NR1R2 y NR3R4 están unidos en configuración trans con respecto al anillo de piperidina central, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

6. Compuesto según la reivindicación 4 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula IA o I'A,



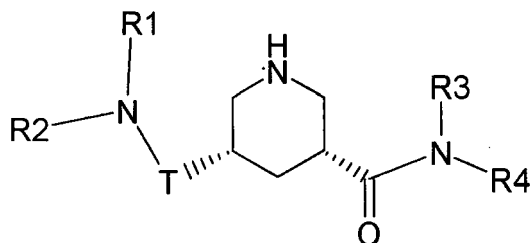
(IA)



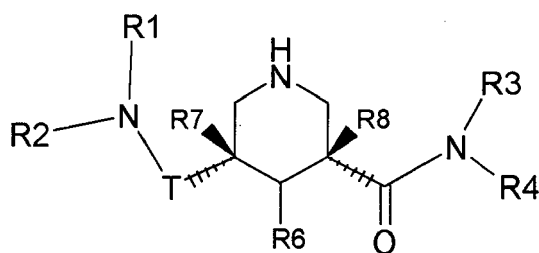
(I'A)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

7. Compuesto según la reivindicación 4 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula IB o I'B,



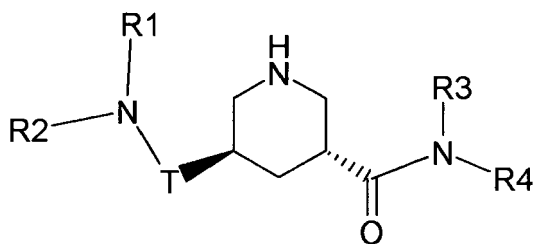
(IB)



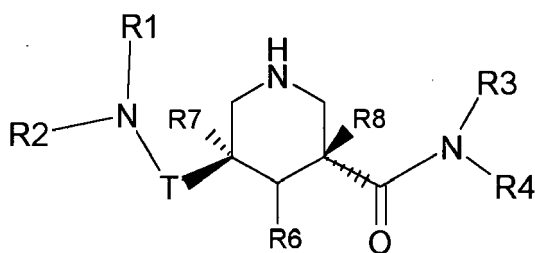
(I'B)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

8. Compuesto según la reivindicación 5 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula IC o I'C,



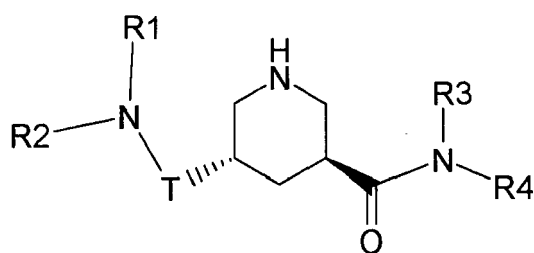
(IC)



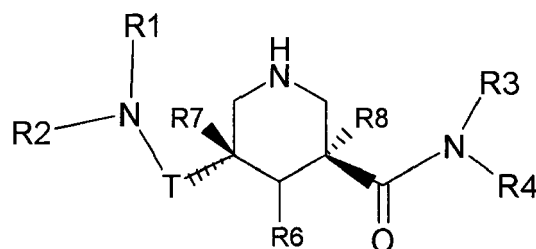
(I'C)

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

9. Compuesto de la fórmula I según la reivindicación 5 que tiene la configuración mostrada en la siguiente fórmula ID o I'D,



(ID)



(I'D)

o una sal farmacéuticamente aceptable sal del mismo, en las que R1, R2, T, R3 y R4 son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.

10. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que

R1 es alquilo C₁-C₇, cicloalquilo C₃-C₈ o fenil-alquilo C₁-C₇;

R2 es pirimidilo, piridilo, fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanil-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, o es acilo tal como fenil-carbonilo o indolil-carbonilo en donde cada fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo mencionados para R2 hasta ahora como sustituyente o parte de un sustituyente están no sustituidos o sustituidos con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxil-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o tri-sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanilo C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanilo C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇;

R3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos que consisten en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, arilo no sustituido o sustituido; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇ y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo; N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-amino, aminocarbonilo o ciano;

- alquilo C₁-C₇ de cadena lineal que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

heterociclilo no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; arilo no sustituido o sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxil-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento,

- arilo no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento,

- heterociclilo no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento, o

- acilo;

o R3 y R4 forman juntos un anillo de pirrolidina o piperidina que está no sustituido o sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano; y

T es carbonilo o metileno;

en donde heterociclilo es un resto heterocíclico mono o bicíclico

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que

R1 es alquilo C₁-C₇ o cicloalquilo C₃-C₈;

R2 es pirimidilo, piridilo, fenil-alquilo C₁-C₇, naftil-alquilo C₁-C₇, piridil-alquilo C₁-C₇, indolil-alquilo C₁-C₇, 1H-pirrol[2,3-b]piridil-alquilo C₁-C₇, quinolinil-alquilo C₁-C₇, 1H-piridin-2-onil-alquilo C₁-C₇, tiofenil-alquilo C₁-C₇, cromanyl-alquilo C₁-C₇, 2,3-dihidro-benzofuranil-alquilo C₁-C₇, fenilo, 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, o es acilo tal como fenil-carbonilo o indolil-carbonilo en donde cada fenilo, naftilo, piridilo, pirimidilo, indolilo, pirrolo[2,3-b]piridilo, quinolinilo, 1H-piridin-2-onilo, tiofenilo, cromanilo, 2,3-dihidro-benzo-furanilo, 3,4-dihidro-1H-quinolin-2-onilo, 3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazilo o 4H-benzo[1,4]oxazin-3-onilo mencionados para R2 hasta ahora como sustituyente o una parte de un sustituyente están no sustituidos o sustituidos con uno o más restos independientemente seleccionados del grupo que consiste en alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇, hidroxi-alquilo C₁-C₇, fenilo, fenilo que está mono, di o tri-sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇ y/o alquilo C₁-C₇; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, ciano, alcoxi C₁-C₇-alcoxi C₁-C₇-alquilo C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-alquilo C₁-C₇, alcanoil C₁-C₇-amino, N-monoalcoxi C₁-C₇-alquil C₁-C₇-amino-carbonilo, alcanoil C₁-C₇, alcoxi C₁-C₇-alcanoil C₁-C₇, amino-alquilo C₁-C₇ y alcoxi C₁-C₇-alcoxilo C₁-C₇;

R3 es hidrógeno, alquilo C₁-C₇;

R4 se selecciona del grupo que consiste en:

- alquilo C₄-C₁₀ ramificado, que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos que consisten en:

pirrolilo, furanilo, tienilo, tiazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropiranilo, piridilo o pirimidinilo no sustituidos; fenilo no sustituido; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo; N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-amino, aminocarbonilo o ciano;

- alquilo C₁-C₇ de cadena lineal que puede estar unido al carbono terminal o no terminal y que puede estar no sustituido o sustituido con uno o más, tal como uno o dos del grupo que consiste en:

pirazilo, isoxazolilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiofenilo, piridilo o pirrolidin-2-onilo no sustituidos; fenilo no sustituido; cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido; halógeno, hidroxilo, alcoxilo C₁-C₇, halo-alcoxilo C₁-C₇, hidroxi-alcoxilo C₁-C₇, N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-amino y N-mono o N,N-di-(alquil C₁-C₇)-aminocarbonilo;

- cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, que está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento,

- fenilo o indanilo no sustituidos o sustituidos, cada uno de los cuales está no sustituido o sustituido tal como se describe en el presente documento,

- azepan-2-onilo, tetrahidropiranilo, 1 H-piridin-2-onilo, piridilo, piperidinilo, piperazinilo o pirrolidinilo no sustituidos o sustituidos, que están no sustituidos o sustituidos tal como se describe en el presente documento, o

- (alquil no sustituido o sustituido, aril-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido, heterociclil-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido o cicloalquil-alquil C₁-C₇ no sustituido o sustituido)-sulfonilo;

o R₃ y R₄ forman juntos un anillo de pirrolidina o piperidina que está no sustituido o sustituido con hasta cuatro restos seleccionados de alquilo C₁-C₇, hidroxilo, halógeno, hidroxi-alquilo C₁-C₇, halo-alquilo C₁-C₇ y ciano; y

T es carbonilo o metileno;

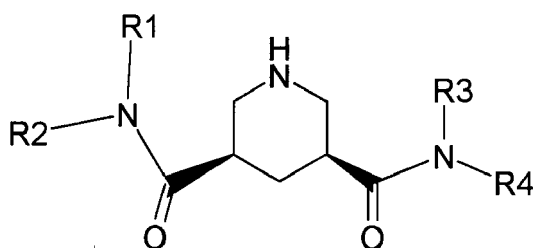
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

12. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que R₆ es F, alquilo C₁-C₄ o alcoxilo C₁-C₄.

13. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que R₇ y R₈ son, independientemente uno del otro, F.

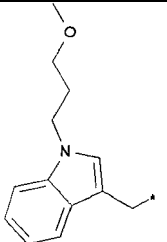
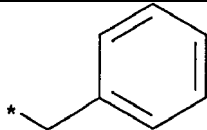
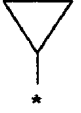
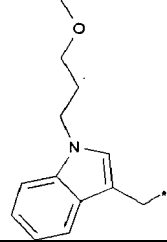
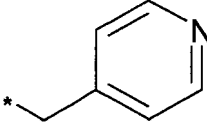
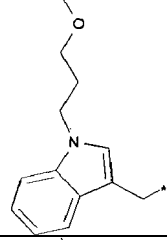
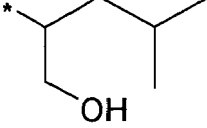
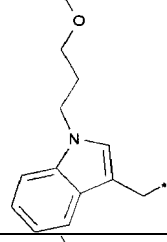
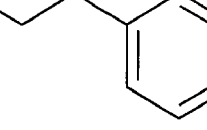
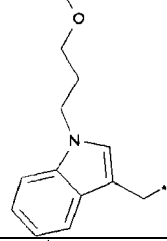
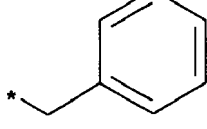
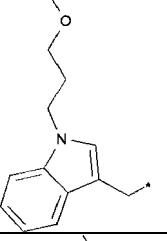
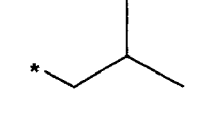
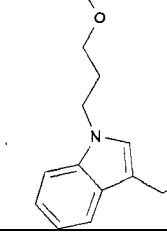
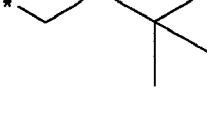
14. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que uno de R₇ y R₈ es hidrógeno y el otro es F.

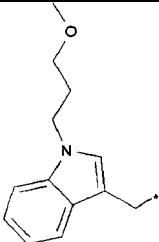
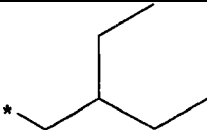
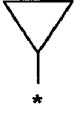
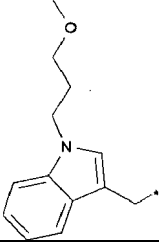
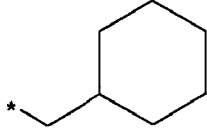
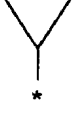
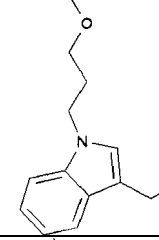
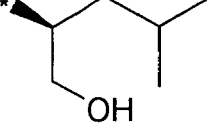
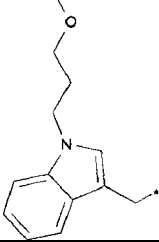
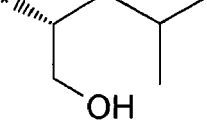
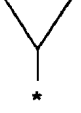
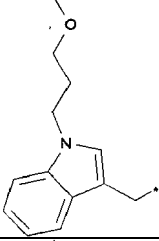
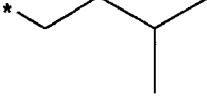
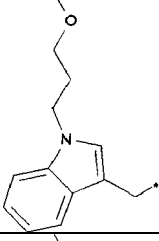
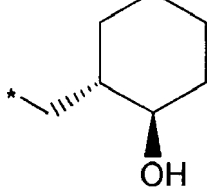
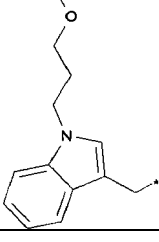
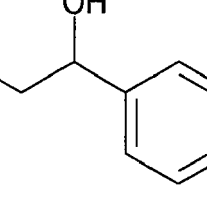
15. Compuesto de la fórmula I según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 seleccionado de los compuestos de la fórmula:

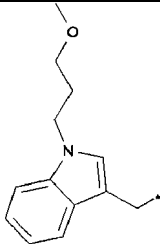
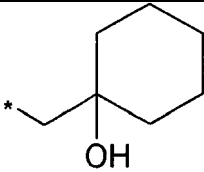
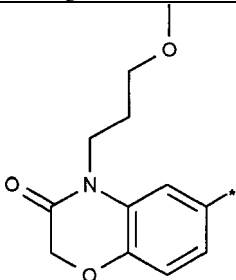
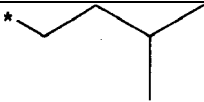
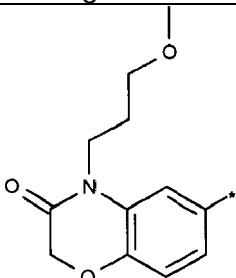
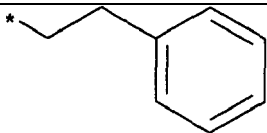
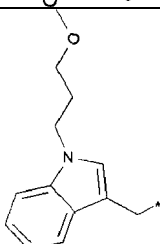
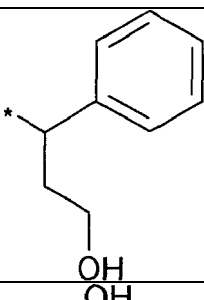
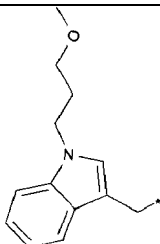
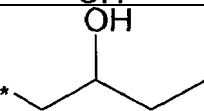
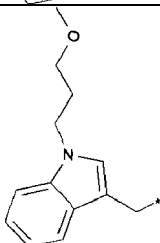
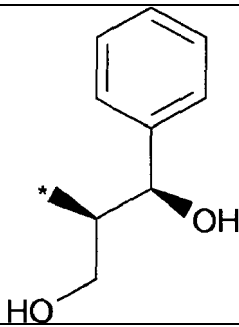


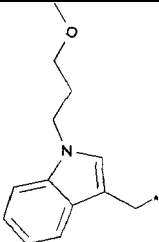
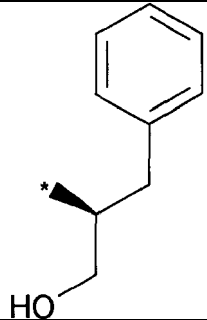
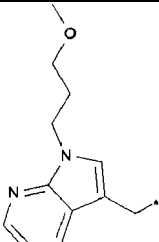
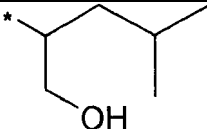
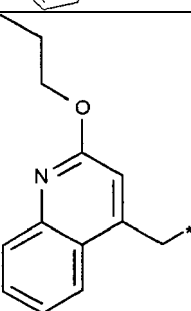
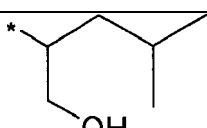
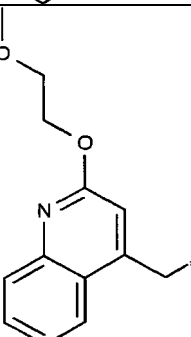
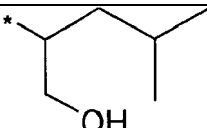
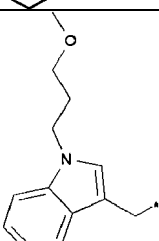
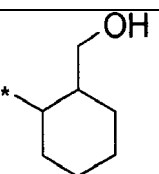
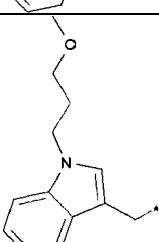
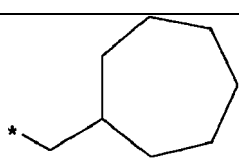
tal como se representa en la siguiente tabla:

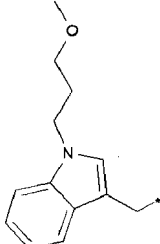
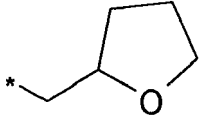
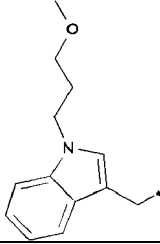
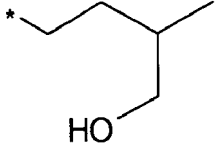
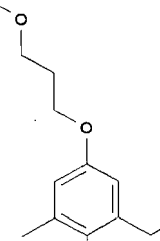
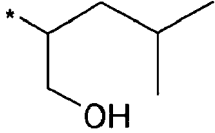
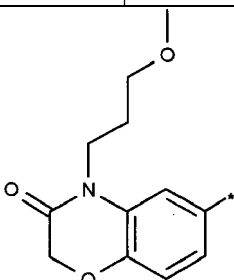
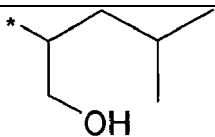
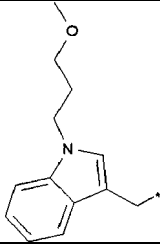
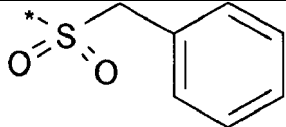
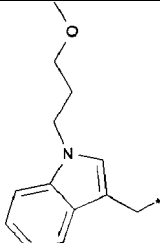
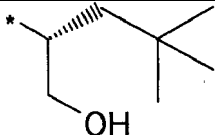
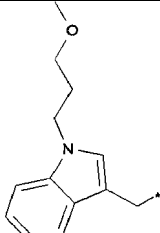
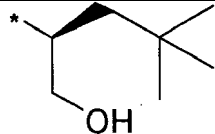
ejemplos	R1	R2	R3	R4
1			H	
2			H	
3			H	

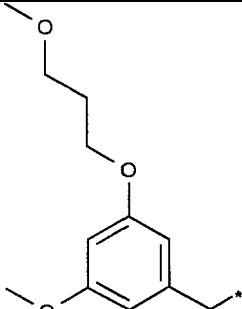
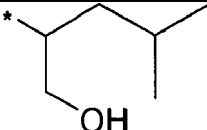
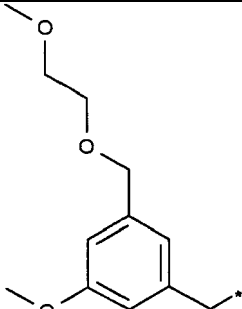
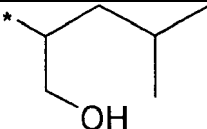
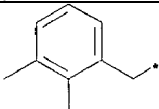
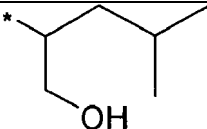
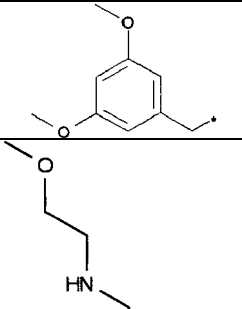
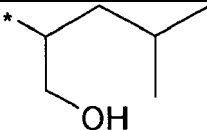
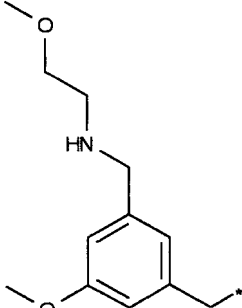
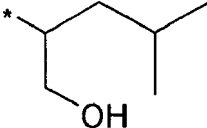
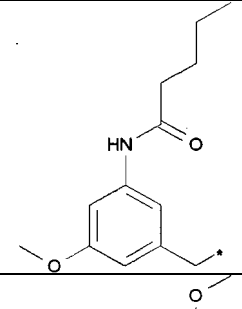
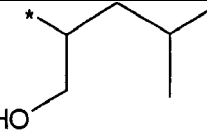
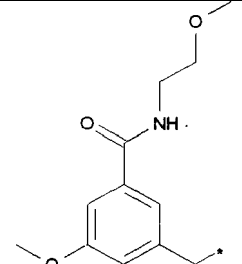
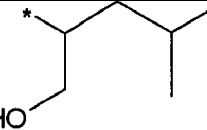
4			H	
5			H	
6			H	
7			H	
8			Me	
9			Me	
10			H	

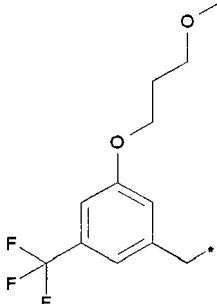
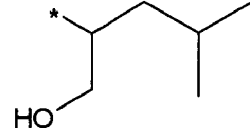
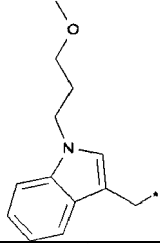
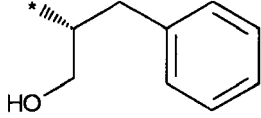
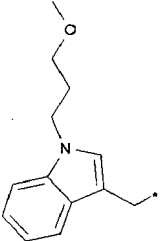
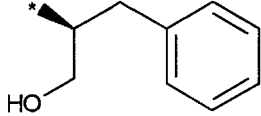
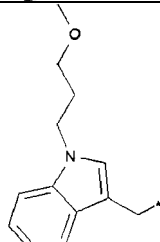
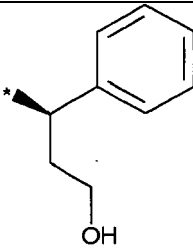
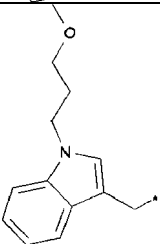
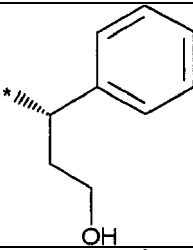
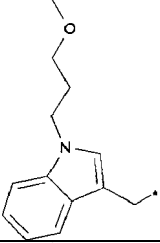
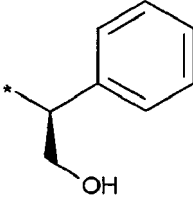
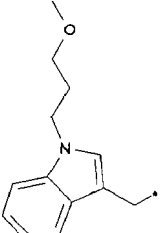
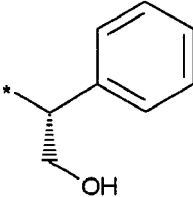
11			H	
12			H	
13			H	
14			H	
15			H	
16			H	
17			H	

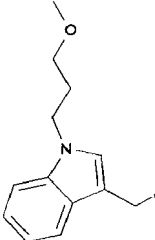
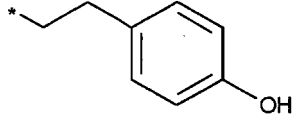
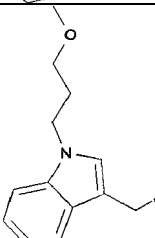
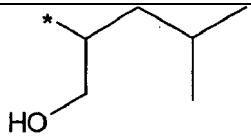
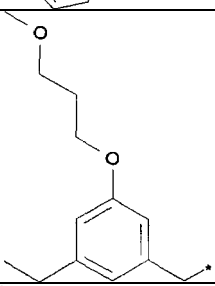
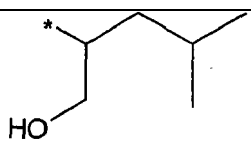
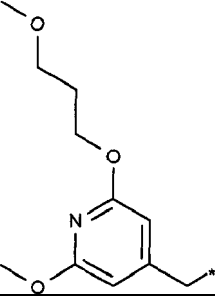
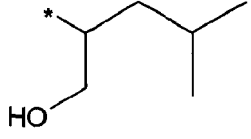
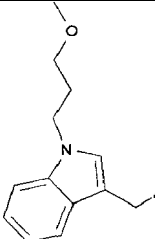
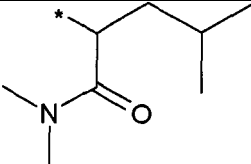
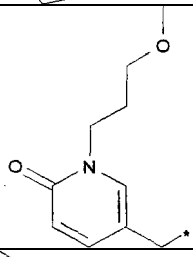
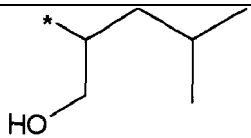
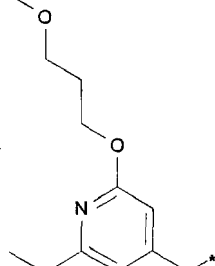
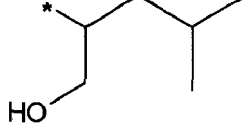
18			H	
19			H	
20			H	
21			H	
22			H	
23			H	

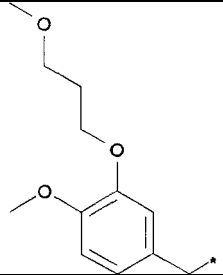
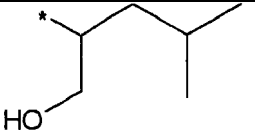
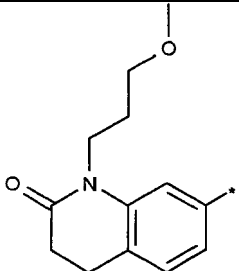
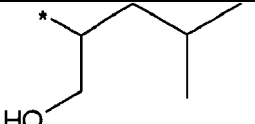
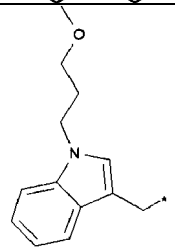
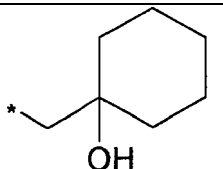
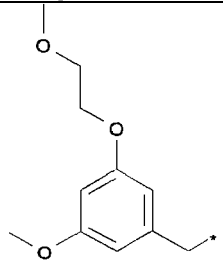
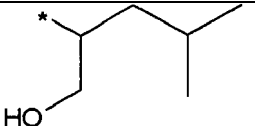
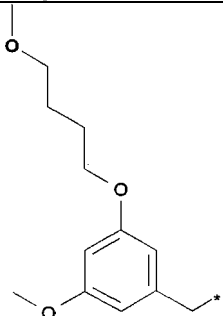
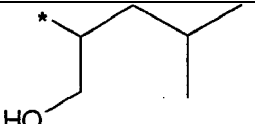
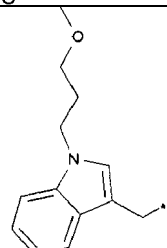
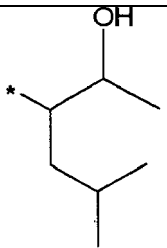
24			H	
25			H	
26			H	
27			H	
28			H	
29			H	

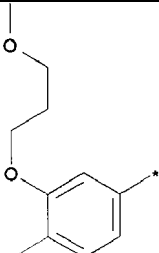
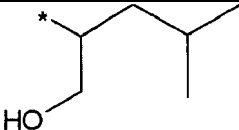
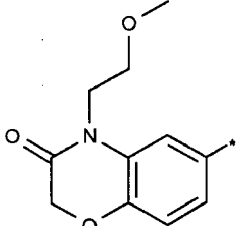
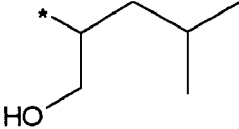
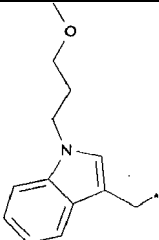
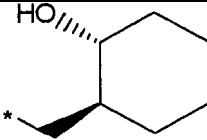
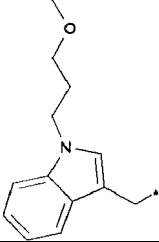
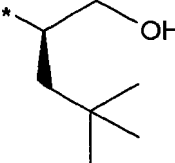
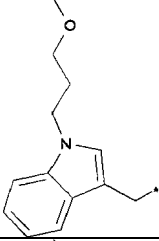
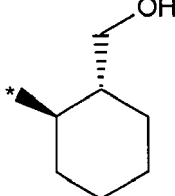
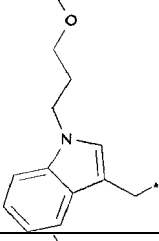
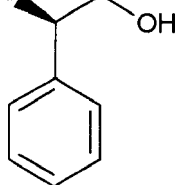
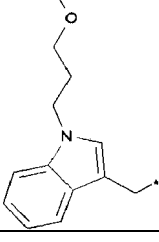
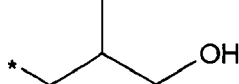
30			H	
31			H	
32			H	
33			H	
34			H	
35			H	
36			H	

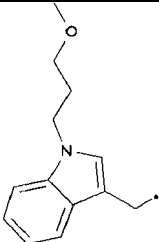
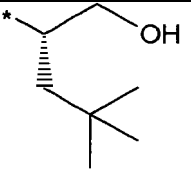
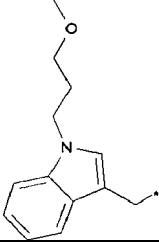
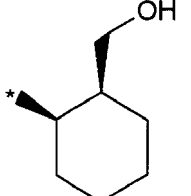
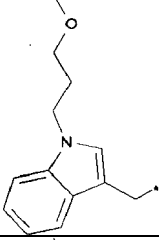
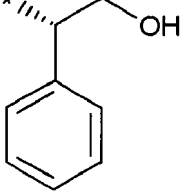
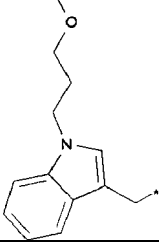
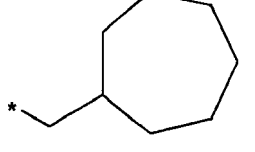
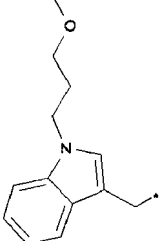
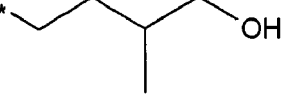
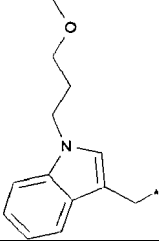
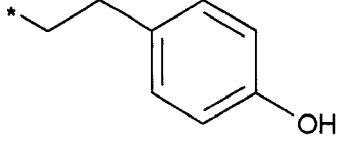
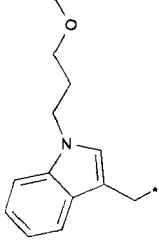
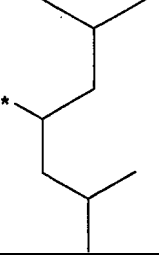
37			H	
38			H	
39			H	
40			H	
41			H	
42			H	
43			H	

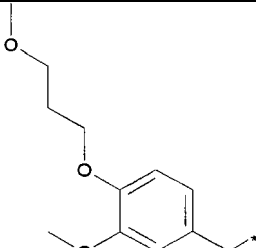
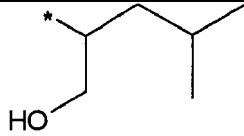
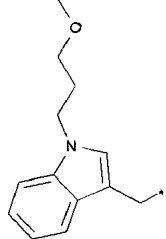
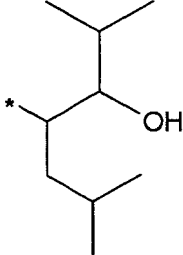
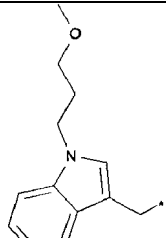
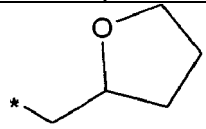
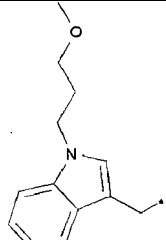
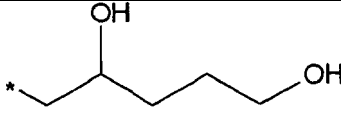
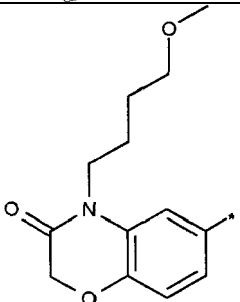
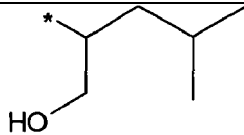
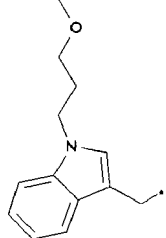
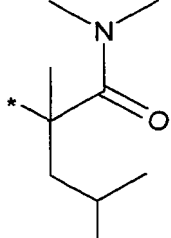
44			H	
45			H	
46			H	
47			H	
48			H	
49			H	
50			H	

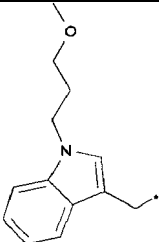
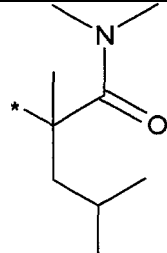
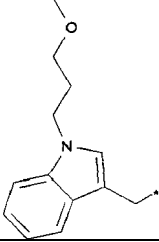
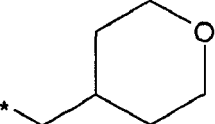
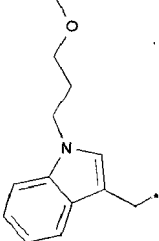
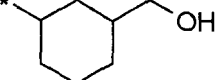
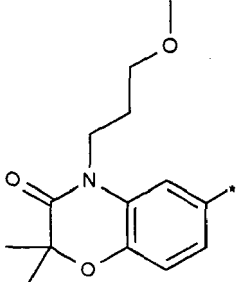
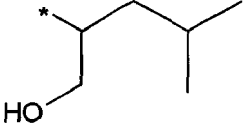
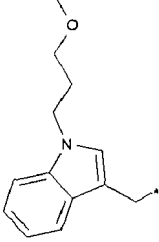
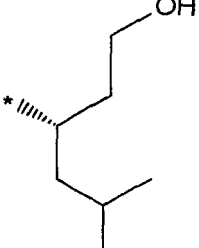
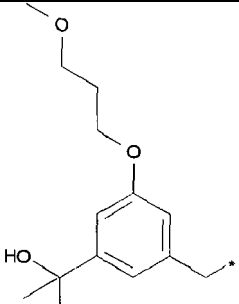
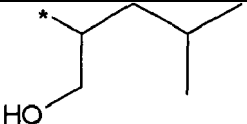
51			H	
52			H	
53			H	
54			H	
55			H	
56			H	
57			H	

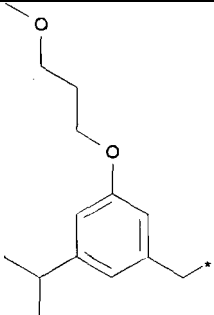
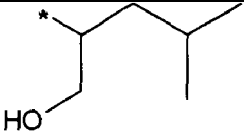
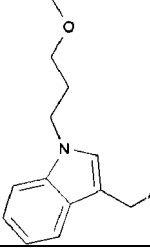
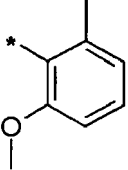
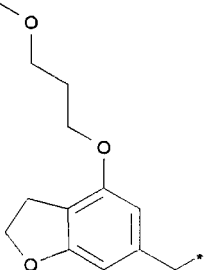
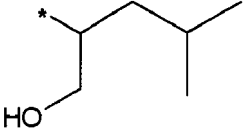
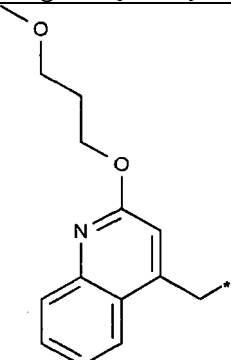
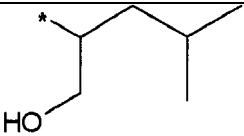
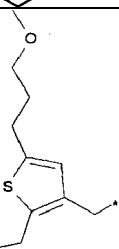
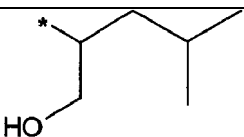
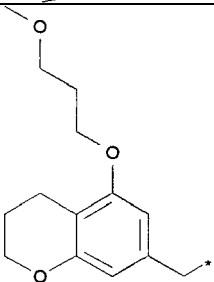
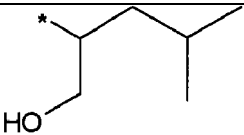
58			H	
59			H	
60			H	
61			H	
62			H	
63			H	

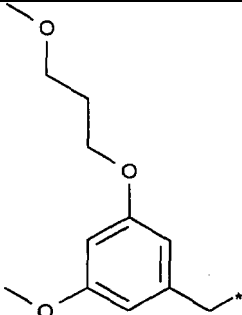
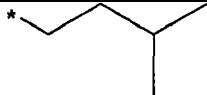
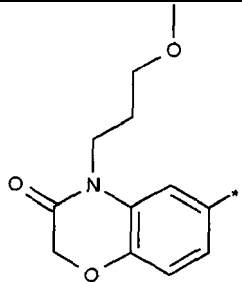
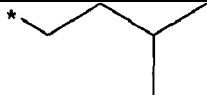
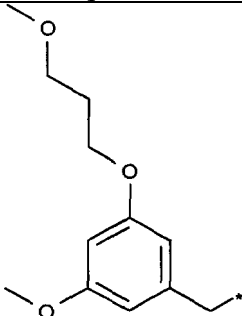
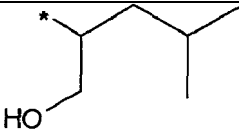
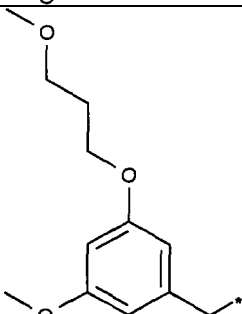
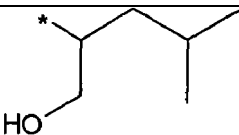
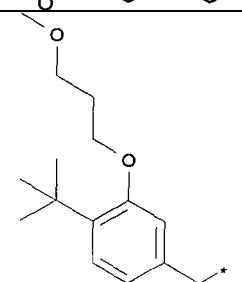
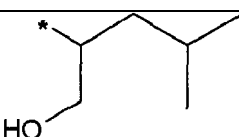
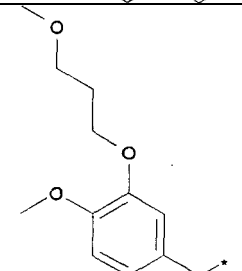
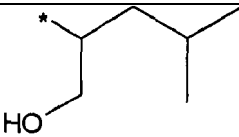
64			H	
65			H	
66			H	
67			H	
68			H	
69			H	
70			H	

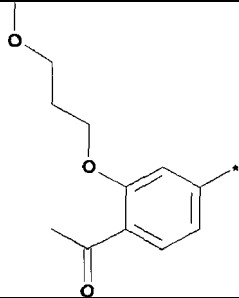
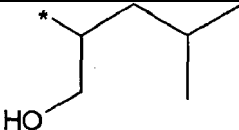
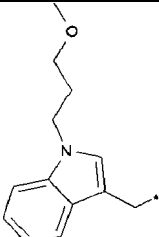
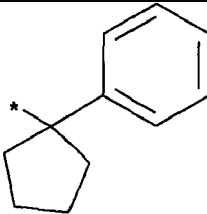
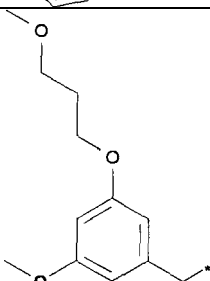
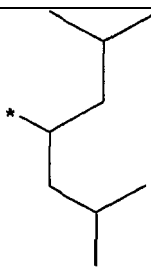
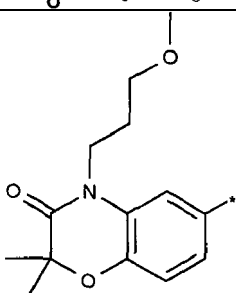
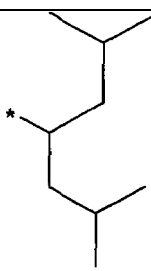
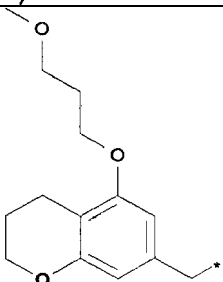
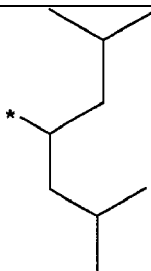
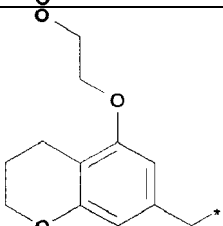
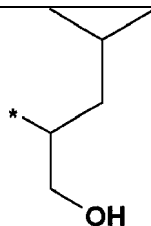
71			H	
72			H	
73			H	
74			H	
75			H	
76			H	
77			H	

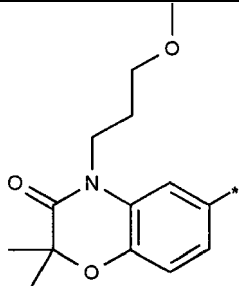
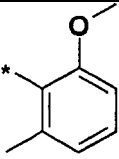
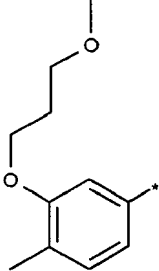
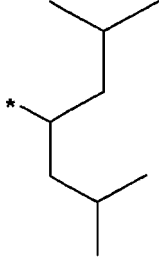
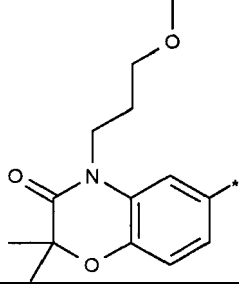
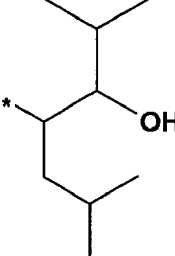
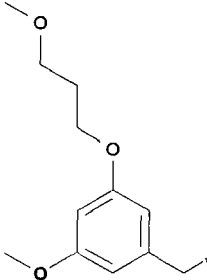
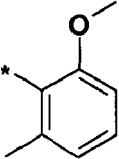
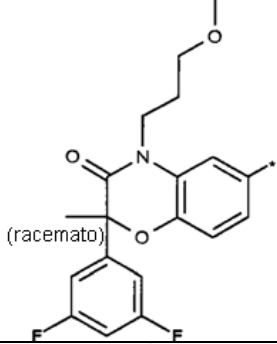
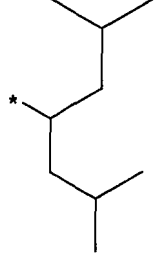
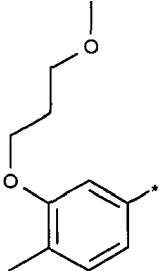
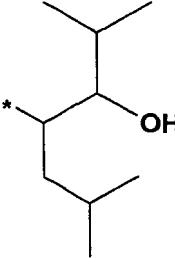
78			H	
79			H	
80			H	
81			H	
82			H	
83			H	

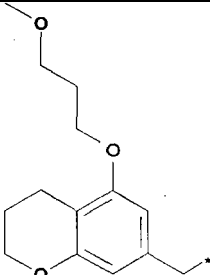
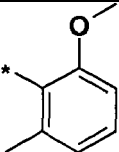
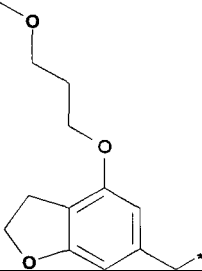
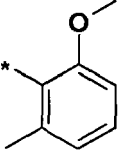
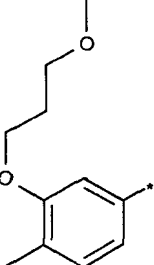
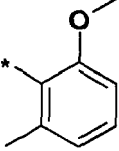
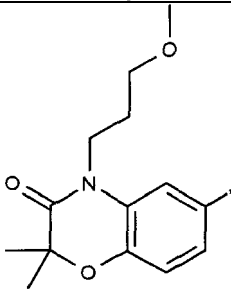
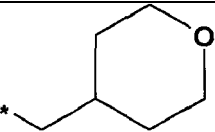
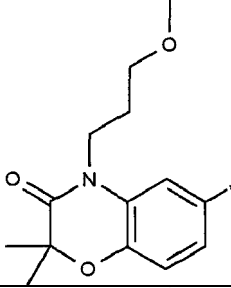
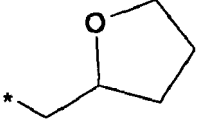
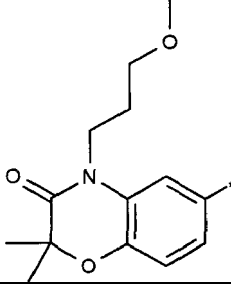
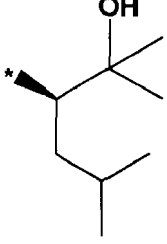
84			H	
85			H	
86			H	
87			H	
88			H	
89			H	

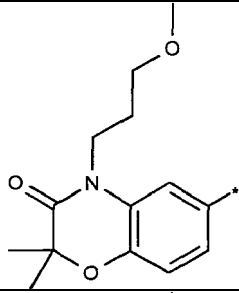
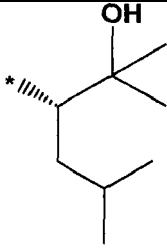
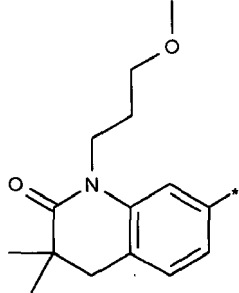
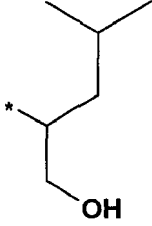
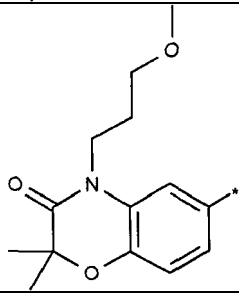
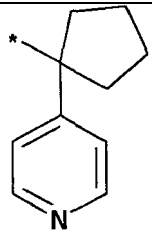
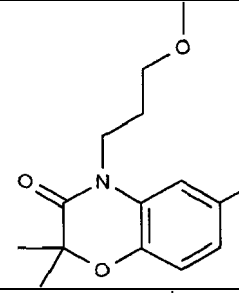
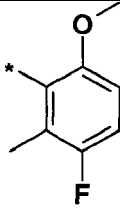
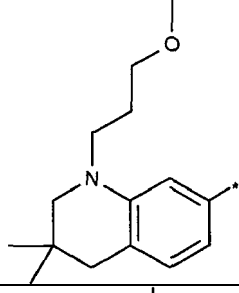
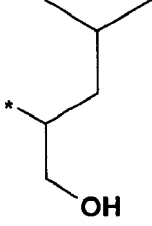
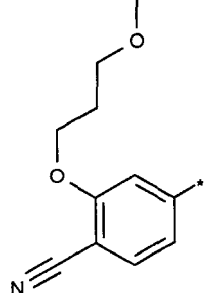
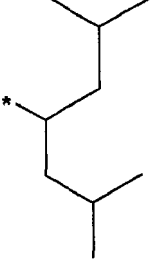
90			H	
91			H	
92			H	
93			H	
94			H	
95			H	

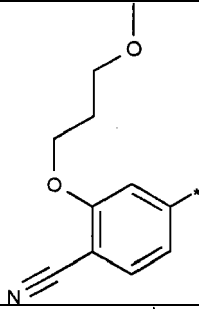
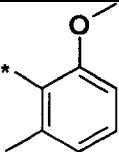
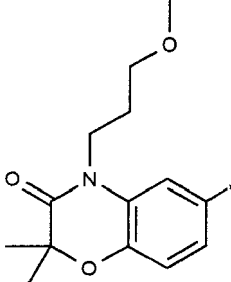
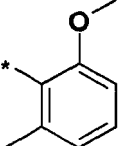
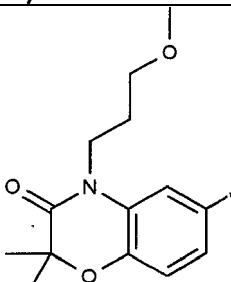
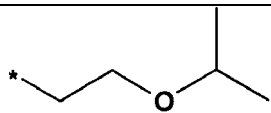
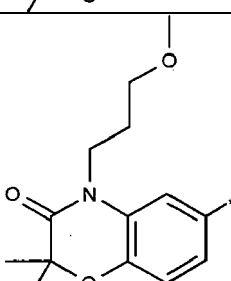
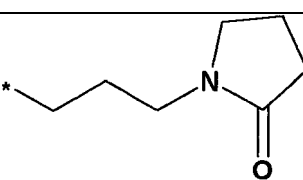
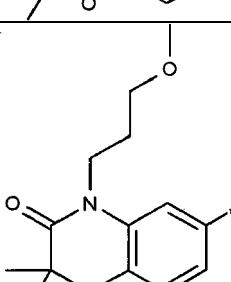
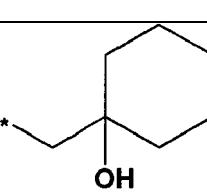
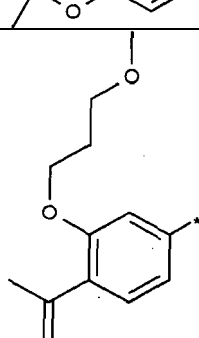
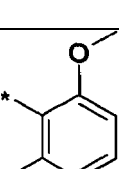
96			H	
97			H	
98			H	
99			H	
100			H	
101			H	

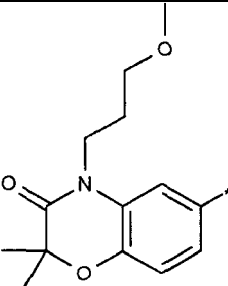
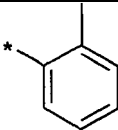
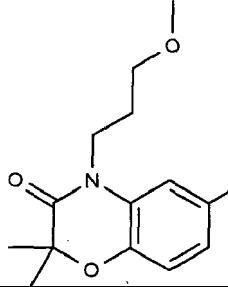
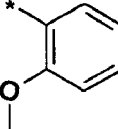
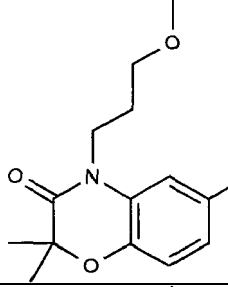
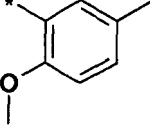
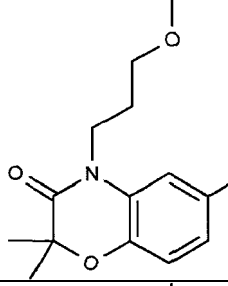
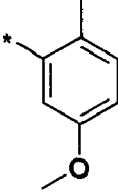
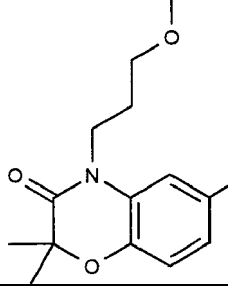
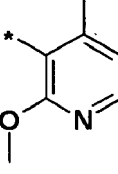
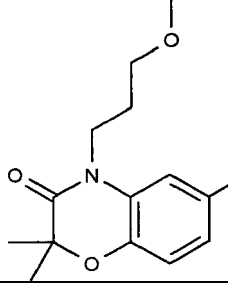
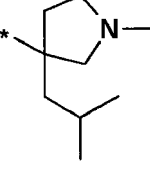
102			H	
103			H	
104			H	
105			H	
106			H	
107			H	

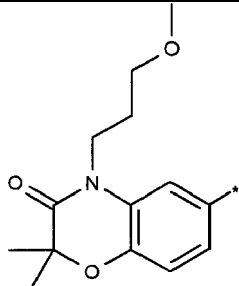
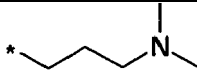
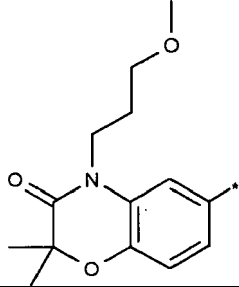
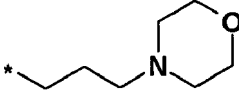
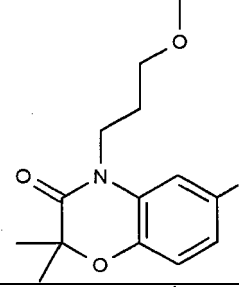
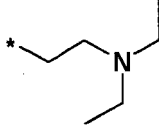
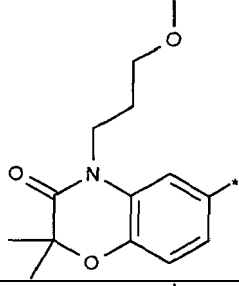
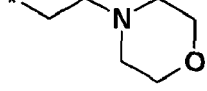
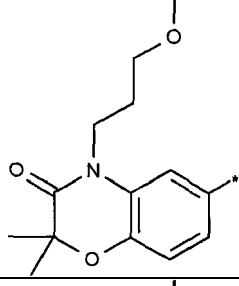
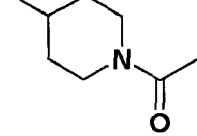
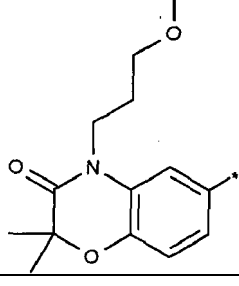
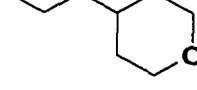
108			H	
109			H	
110			H	
111			H	
112			H	
113			H	

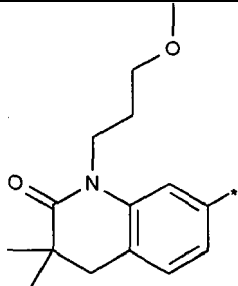
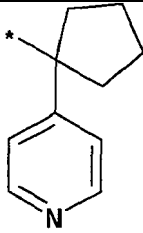
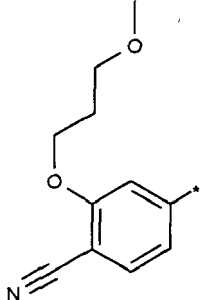
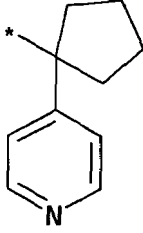
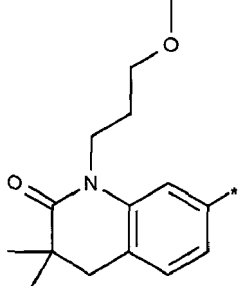
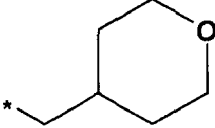
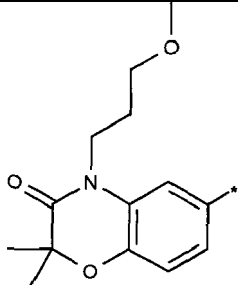
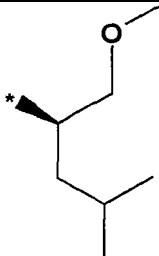
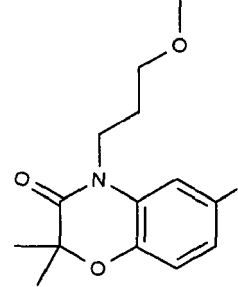
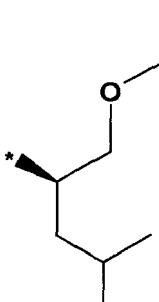
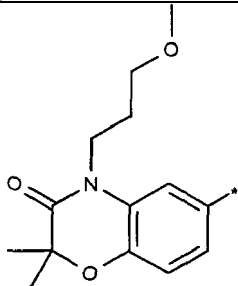
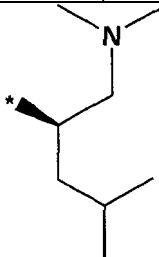
114			H	
115			H	
116			H	
117			H	
118			H	
119			H	

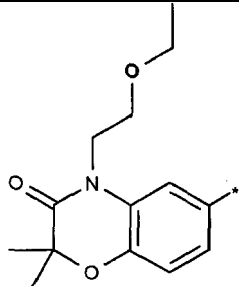
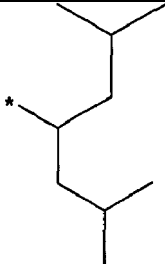
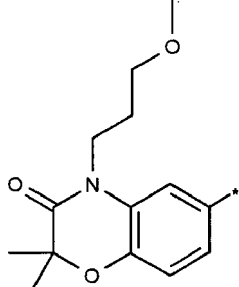
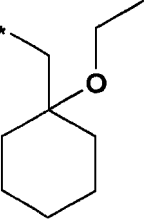
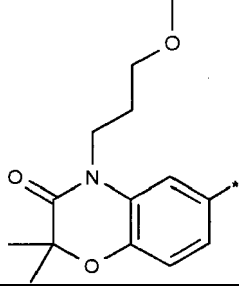
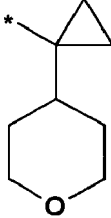
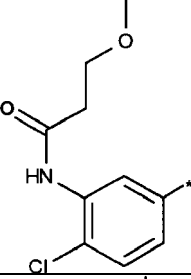
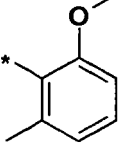
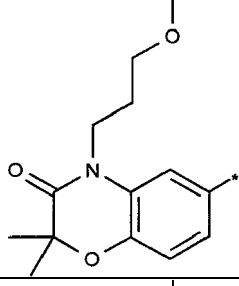
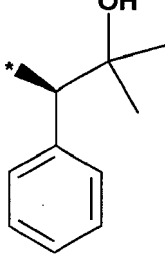
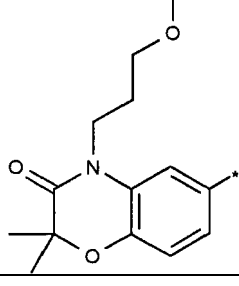
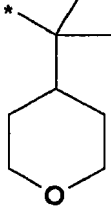
120			H	
121			H	
122			H	
123			H	
124			H	
125			H	

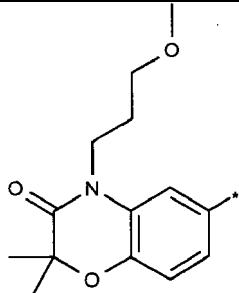
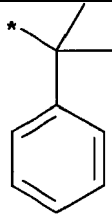
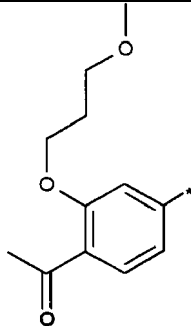
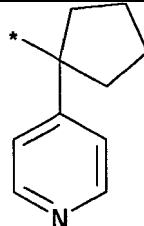
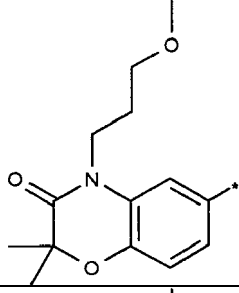
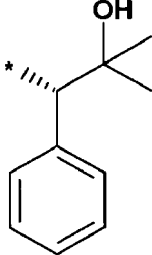
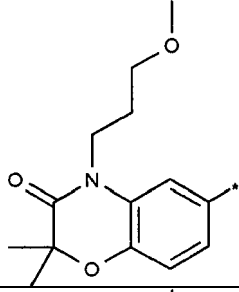
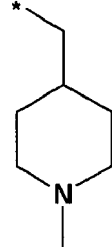
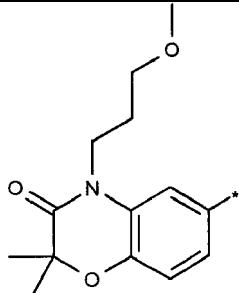
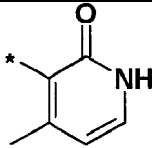
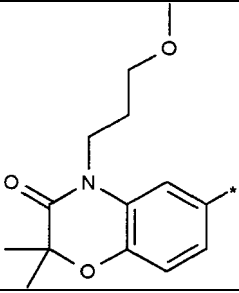
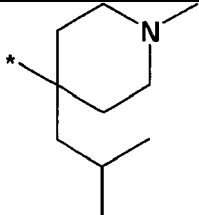
126			H	
127			H	
128			H	
129			H	
130			H	
131			H	

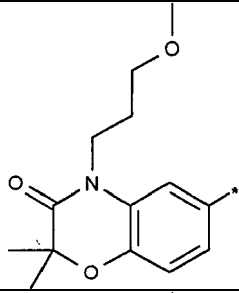
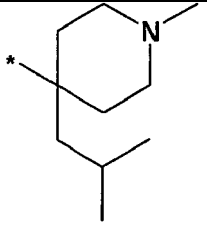
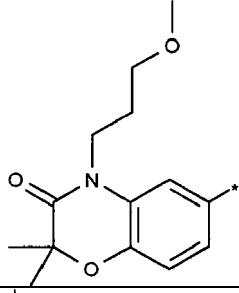
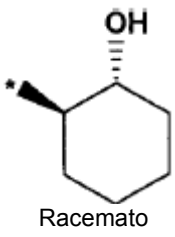
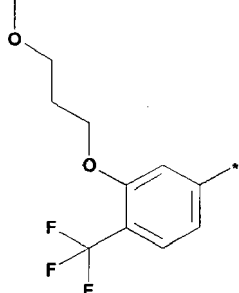
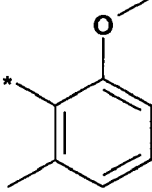
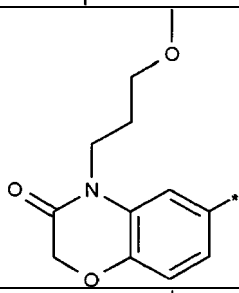
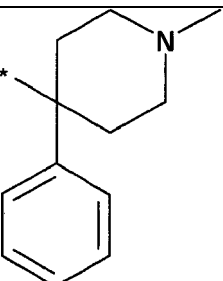
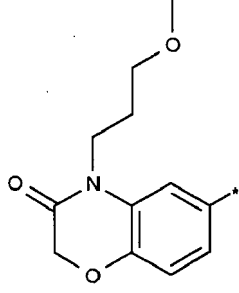
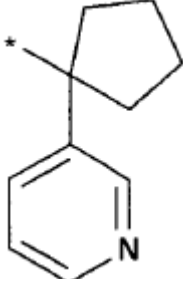
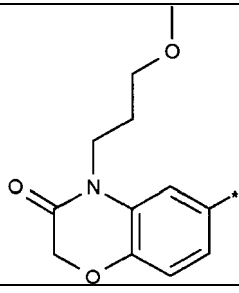
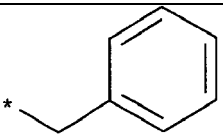
132			H	
133			H	
134			H	
135			H	
136			H	
137			H	

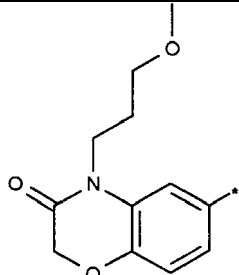
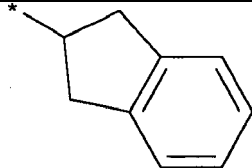
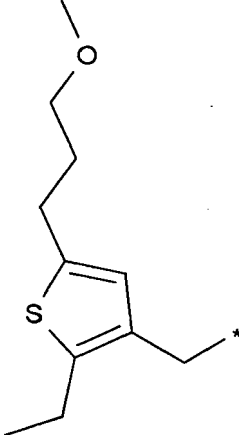
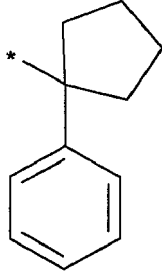
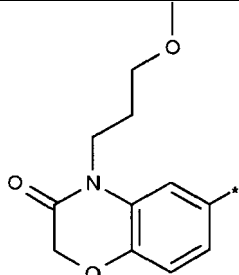
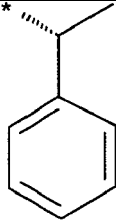
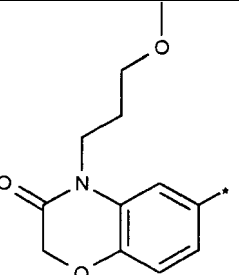
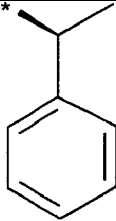
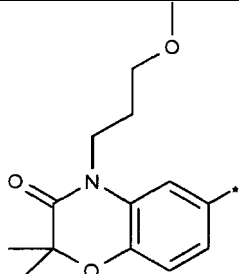
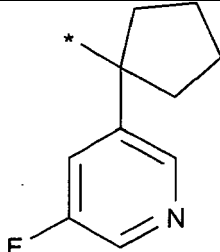
138			H	
139			H	
140			H	
141			H	
142			H	
143			H	

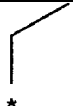
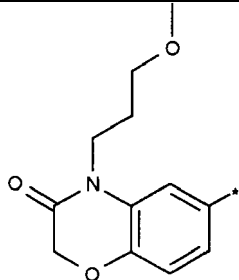
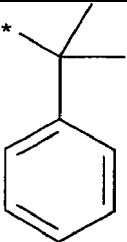
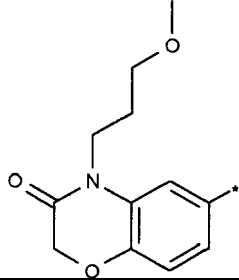
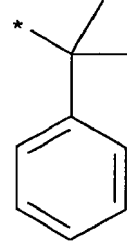
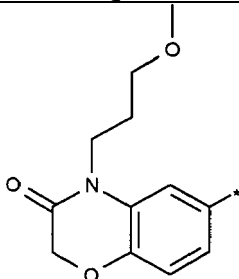
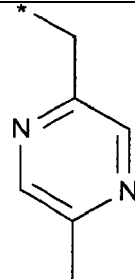
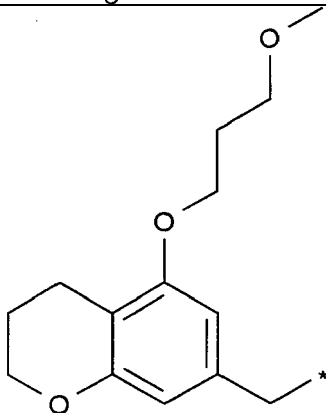
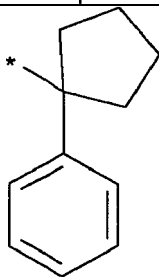
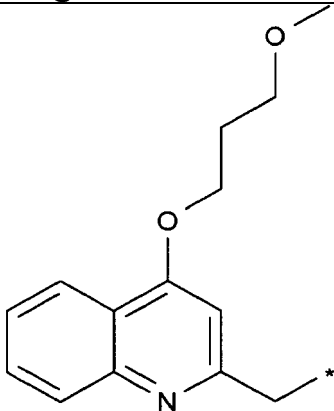
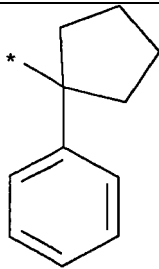
144			H	
145			H	
146			H	
147			H	
148			H	
149			H	

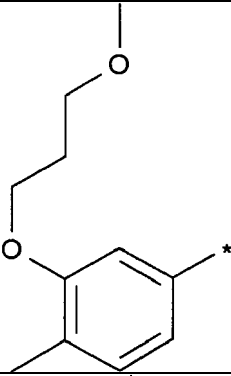
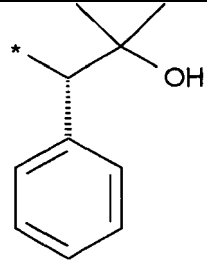
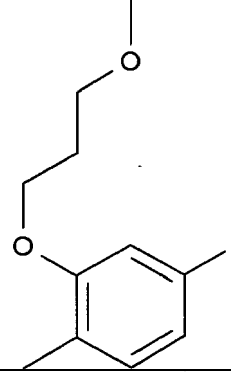
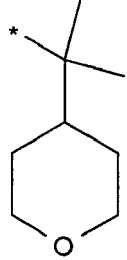
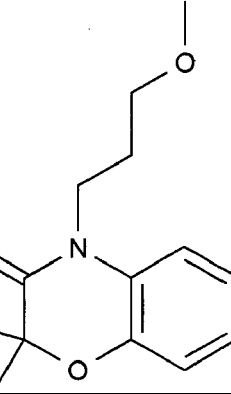
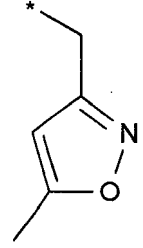
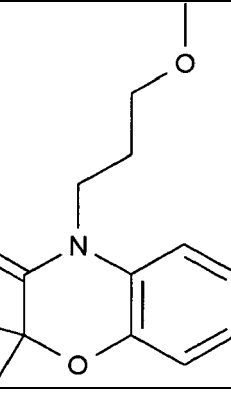
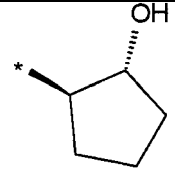
150			H	
151			H	
152			H	
153			H	
154			H	
155			H	

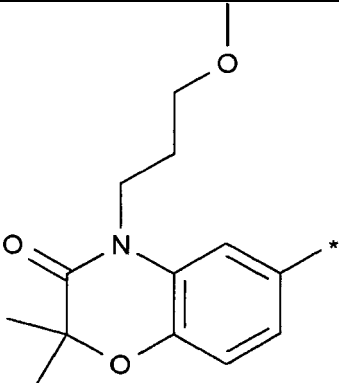
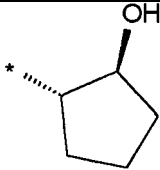
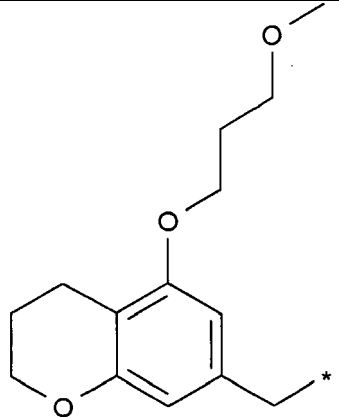
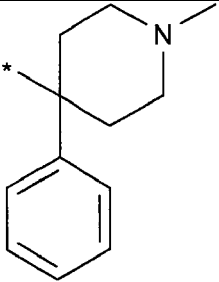
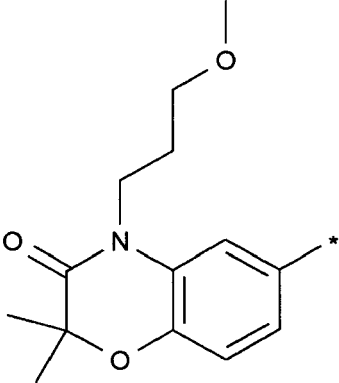
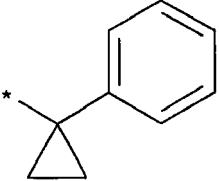
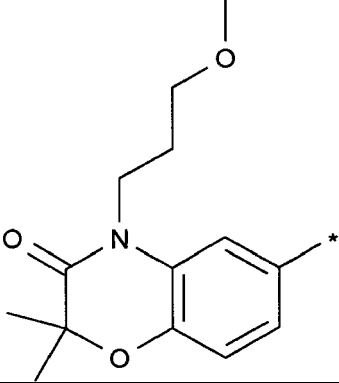
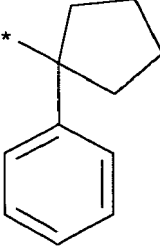
156			H	
157			H	
158			H	
159			H	
160			H	
161			H	

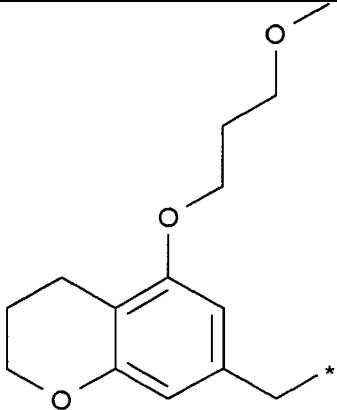
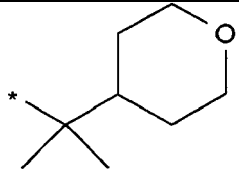
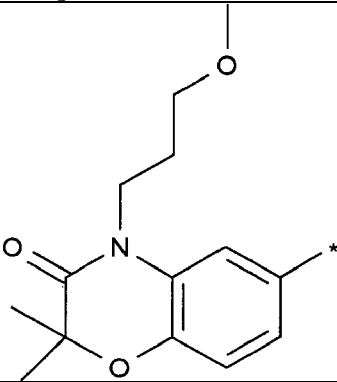
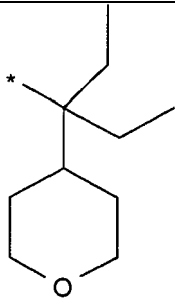
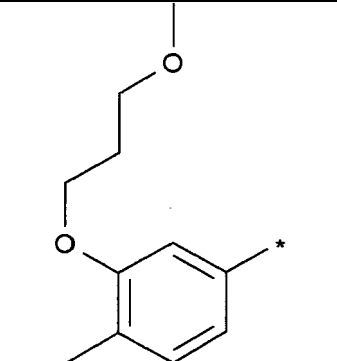
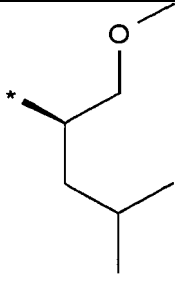
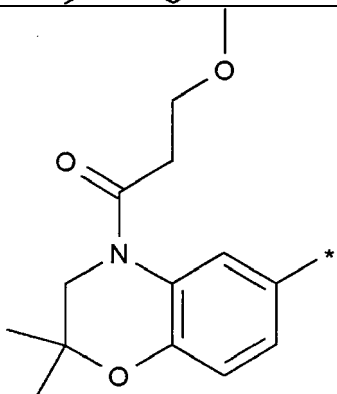
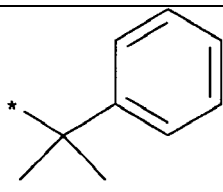
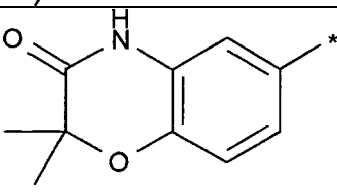
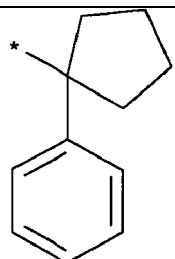
162			H	
163			H	 Racemato
164			H	
165			H	
166			H	 Racemato
167			H	

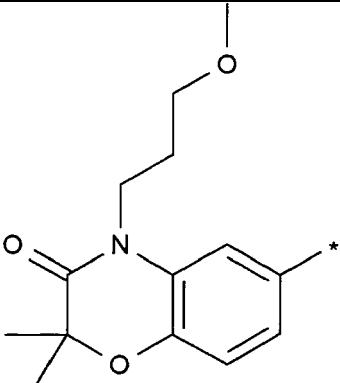
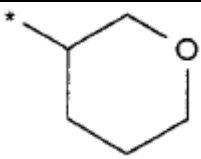
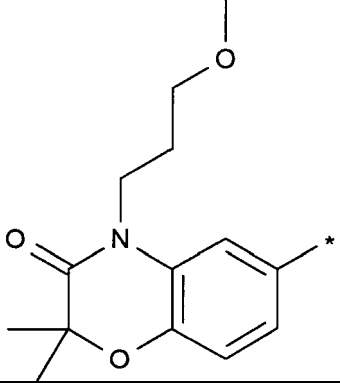
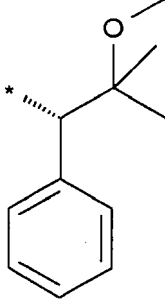
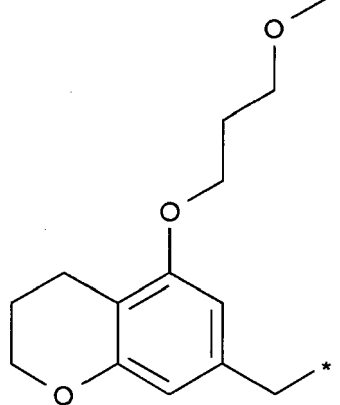
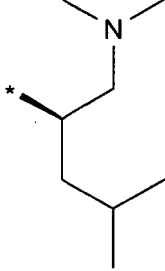
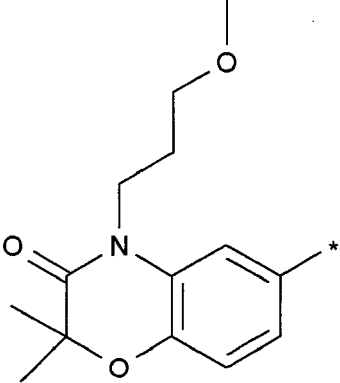
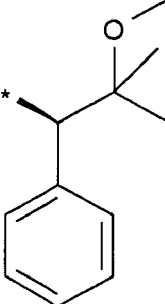
168			H	
169			H	
170			H	
171			H	
172			H	

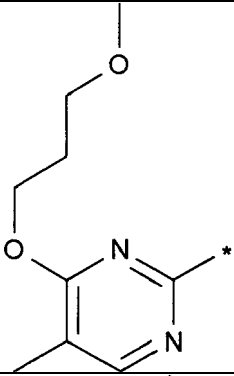
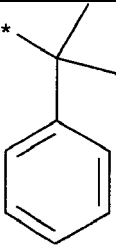
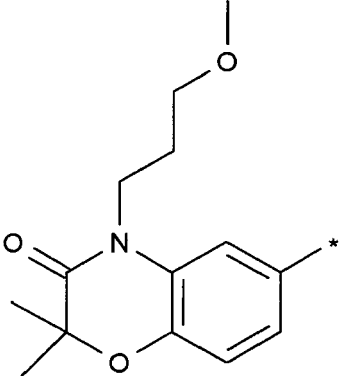
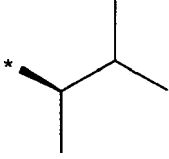
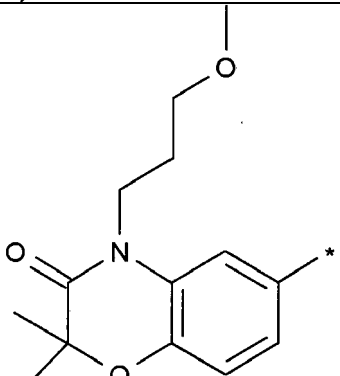
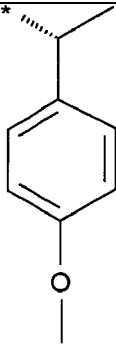
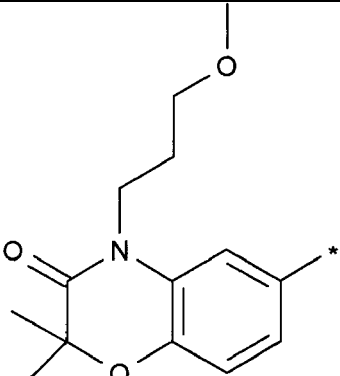
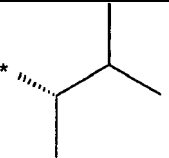
173			H	
174			H	
175			H	
176			H	
177			H	

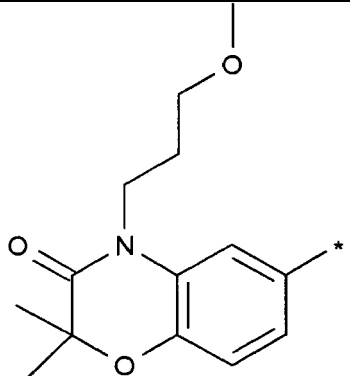
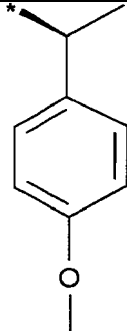
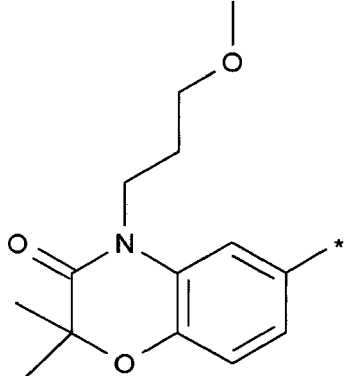
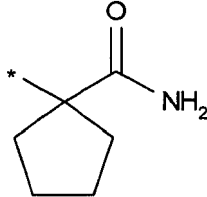
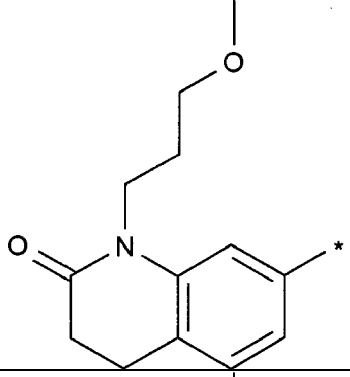
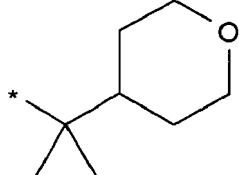
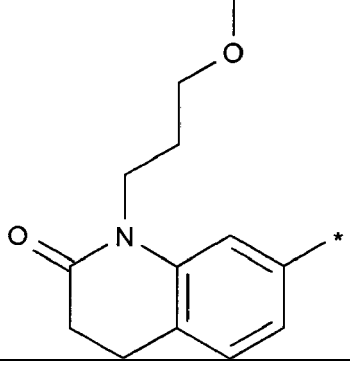
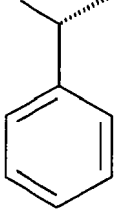
178			H	
179			H	
180			H	
181			H	

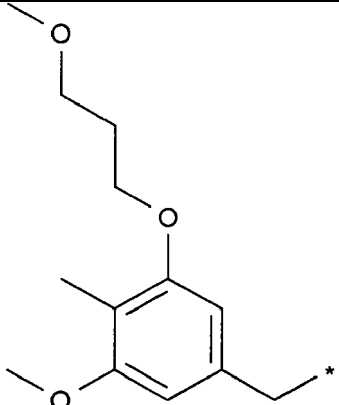
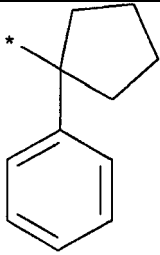
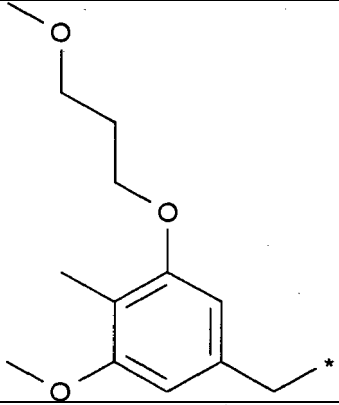
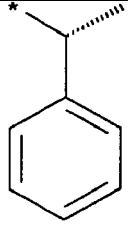
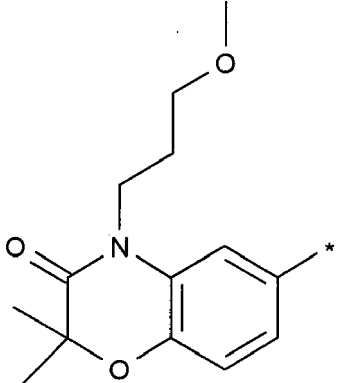
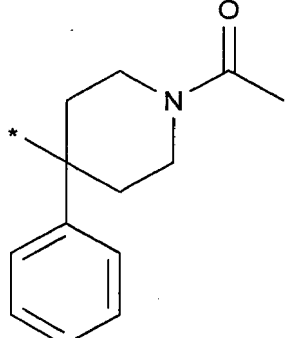
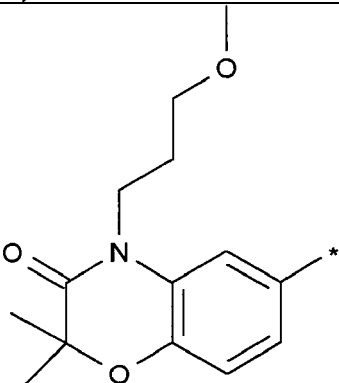
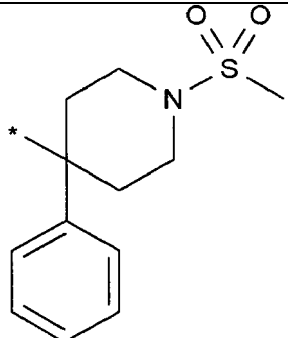
182			H	
183			H	
184			H	
185			H	

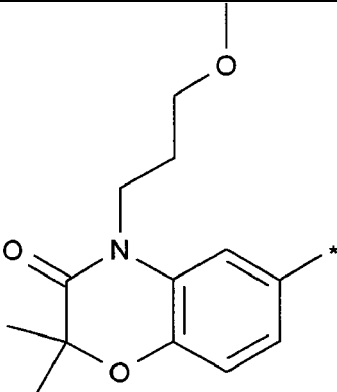
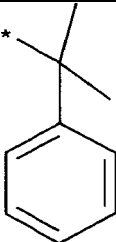
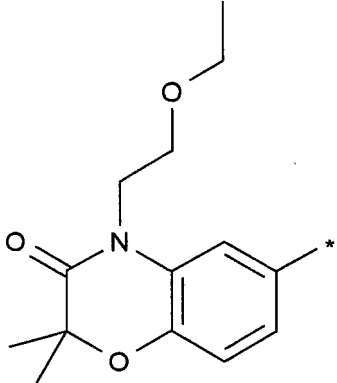
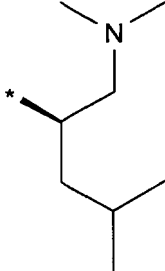
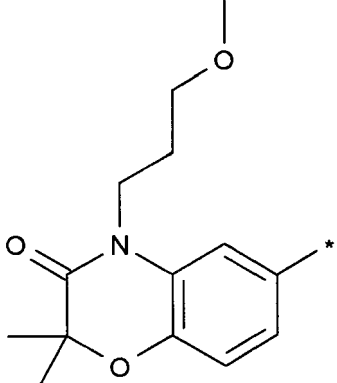
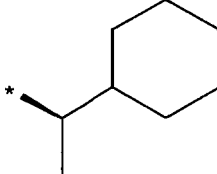
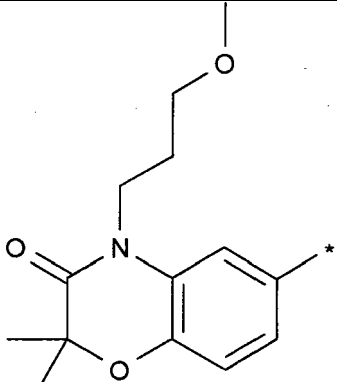
186			H	
187			H	
188			H	
189			H	
190			H	

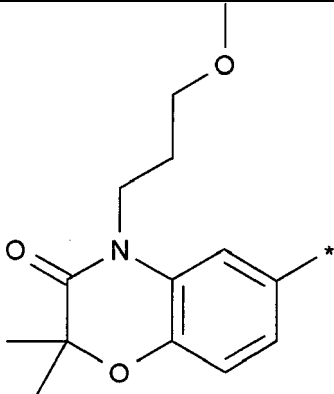
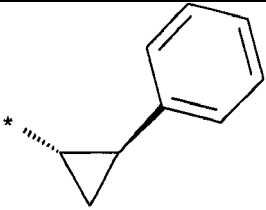
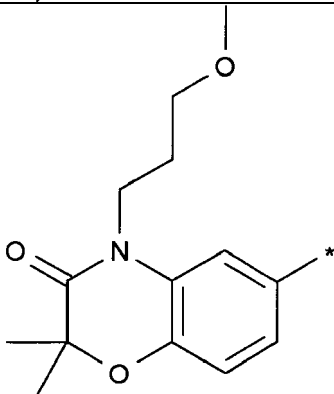
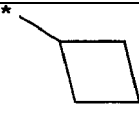
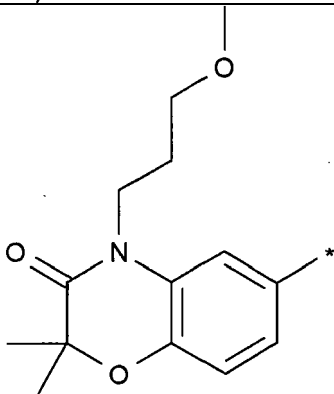
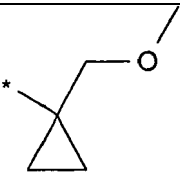
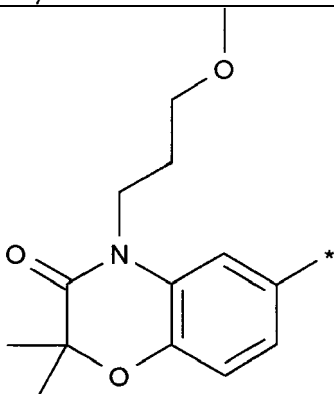
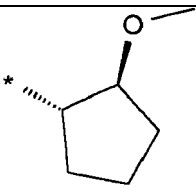
191			H	 racemato
192			H	
193			H	
194			H	

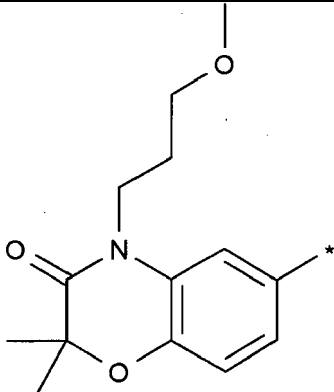
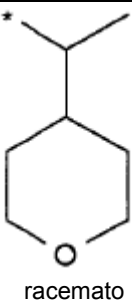
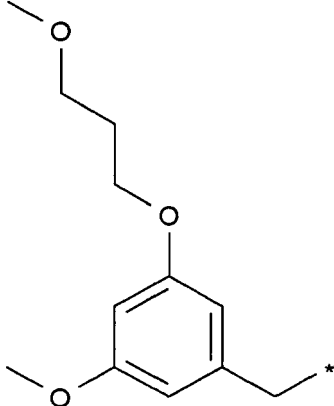
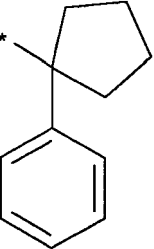
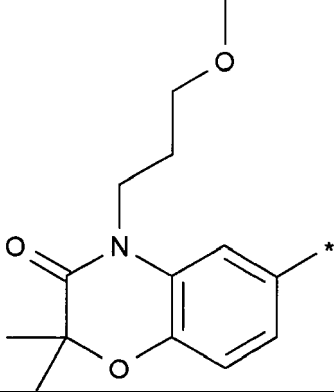
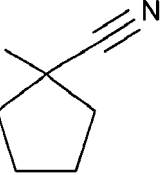
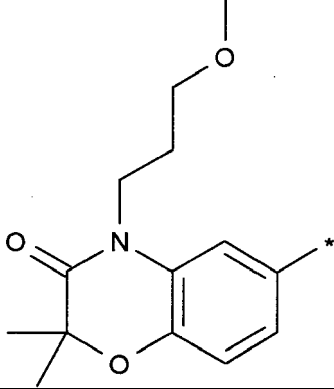
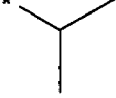
195			H	
196			H	
197			H	
198			H	

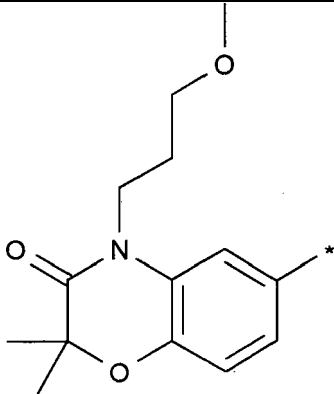
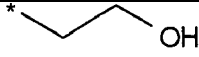
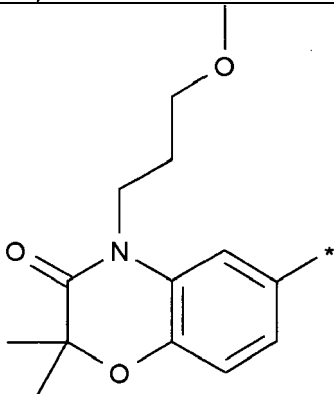
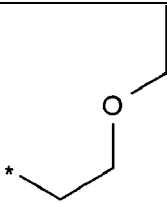
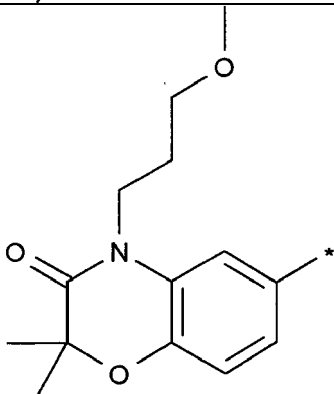
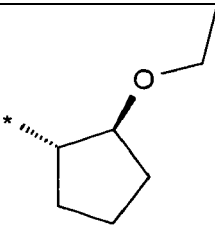
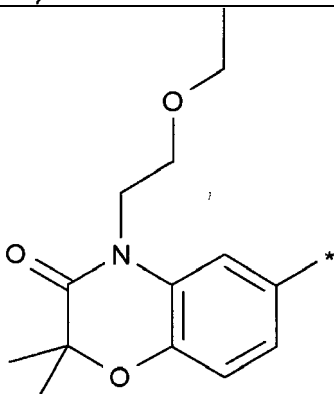
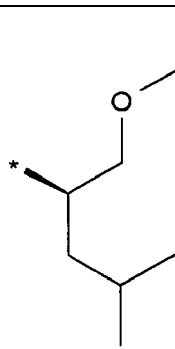
199			H	
200			H	
201			H	
202			H	

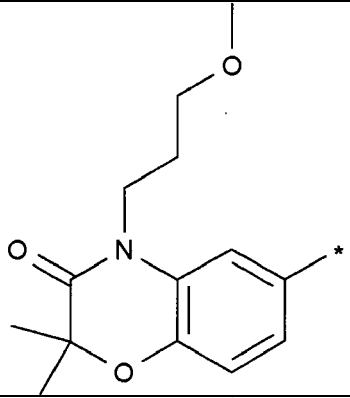
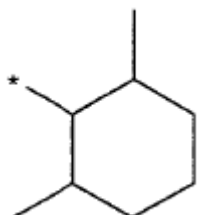
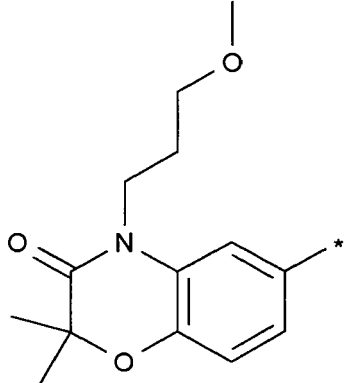
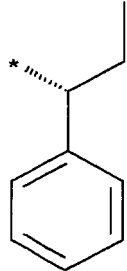
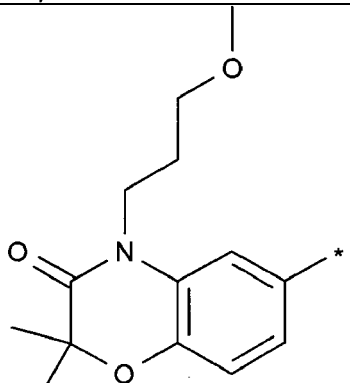
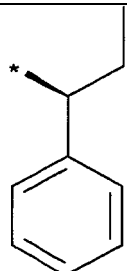
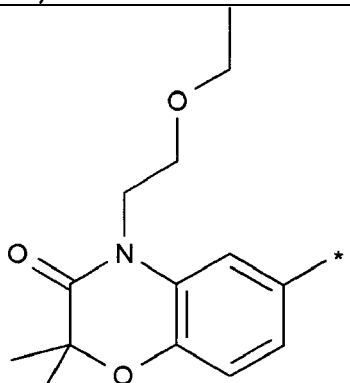
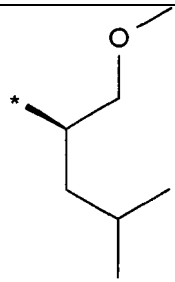
203			H	
204			H	
205			H	
206			H	

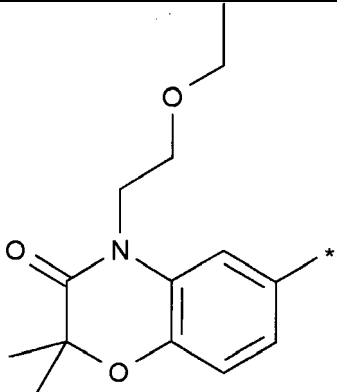
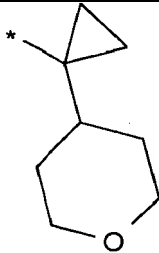
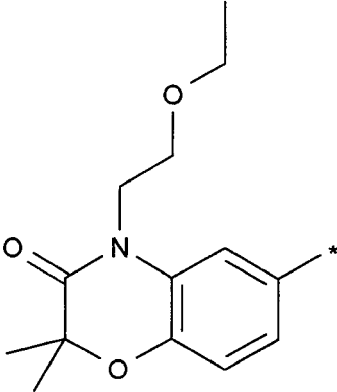
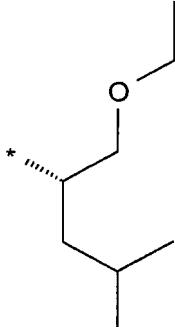
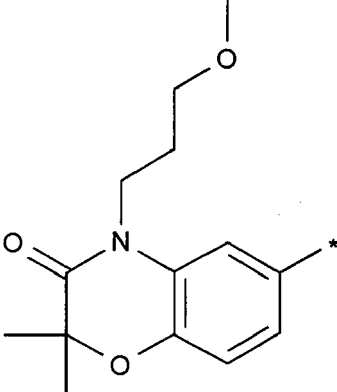
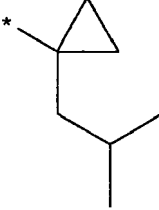
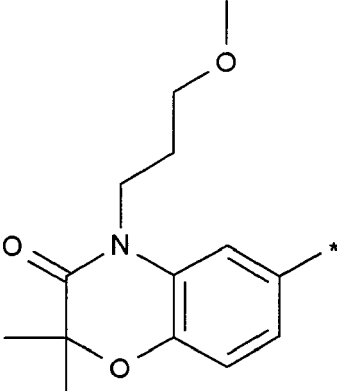
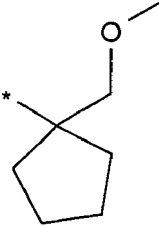
207			H	
208			H	
209			H	
210			H	

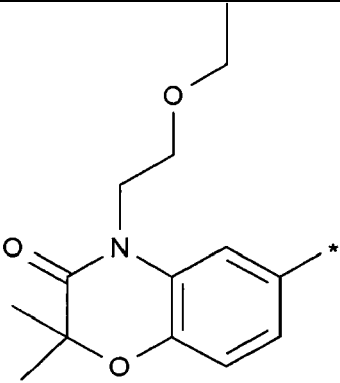
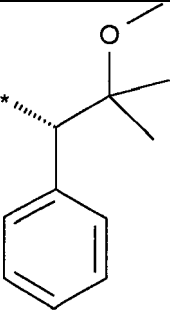
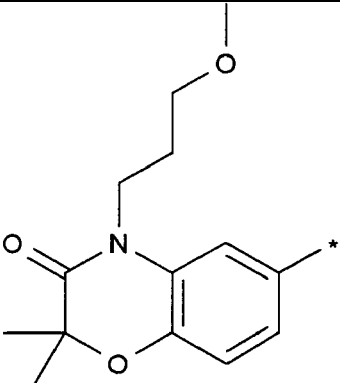
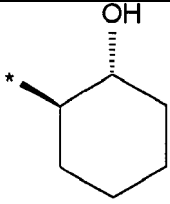
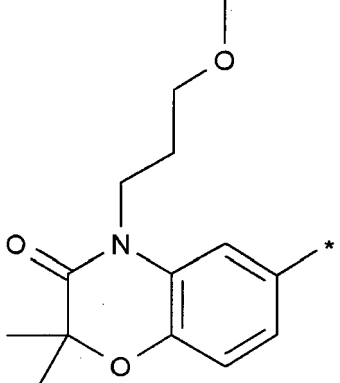
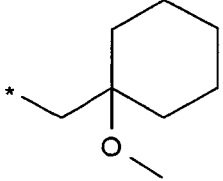
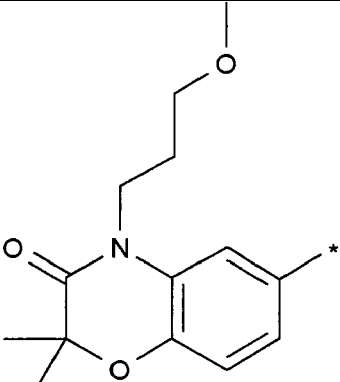
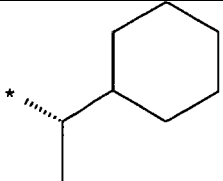
211			H	
212			H	
213			H	
214			H	

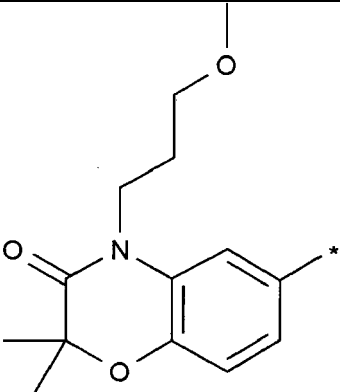
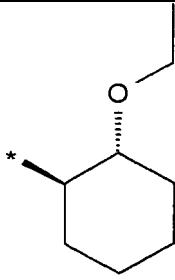
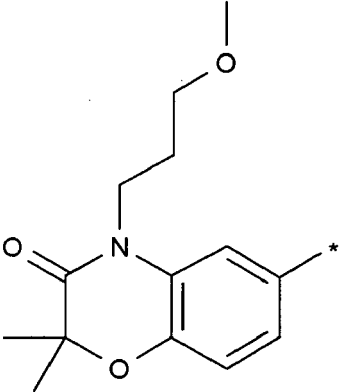
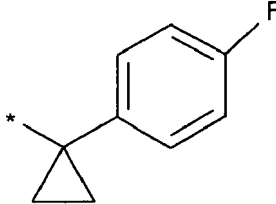
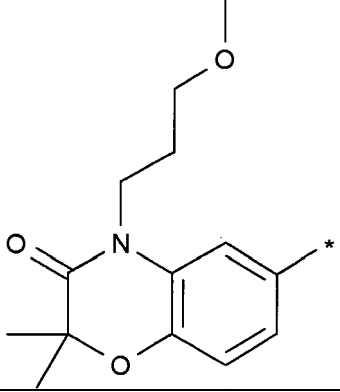
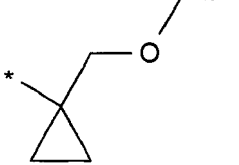
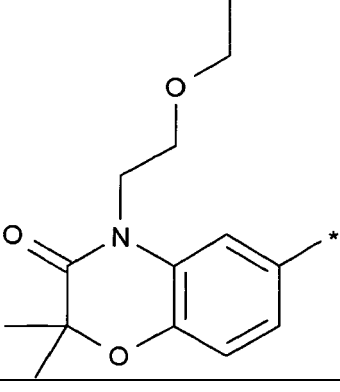
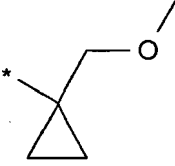
215			H	 racemato
216			H	
217			H	
218			H	

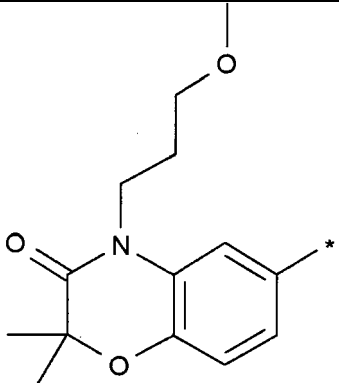
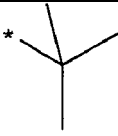
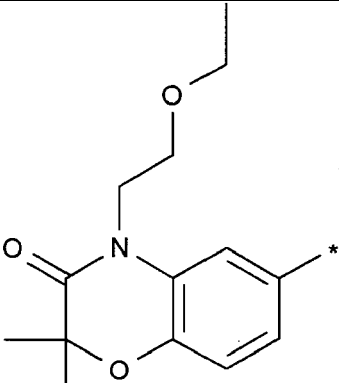
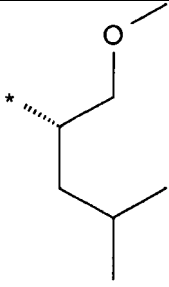
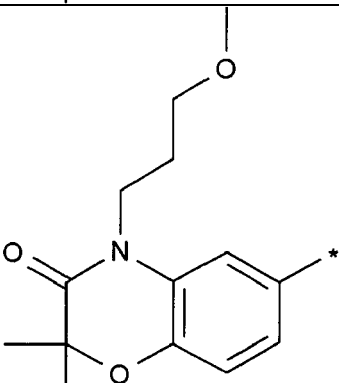
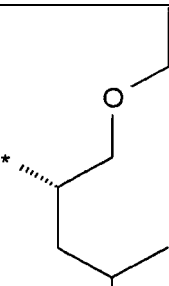
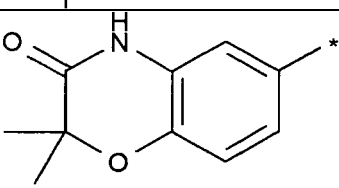
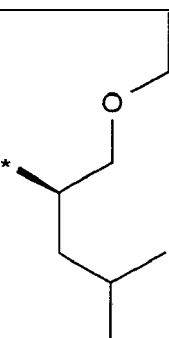
219			H	
220			H	
221			H	
222			H	

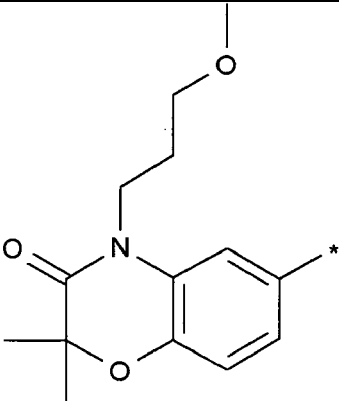
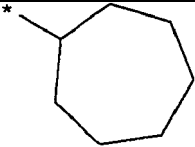
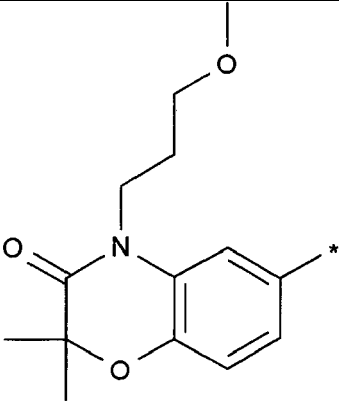
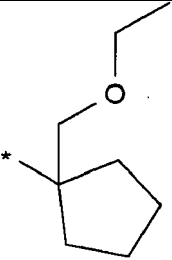
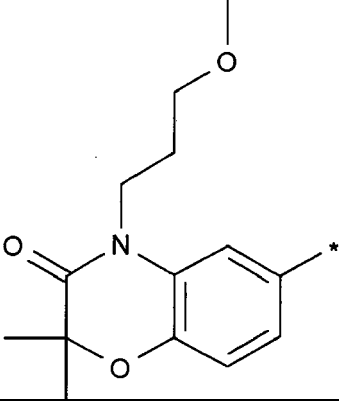
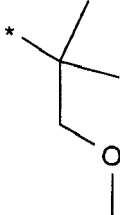
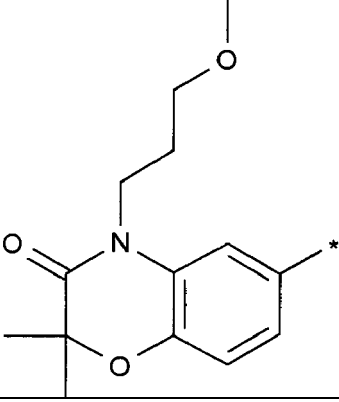
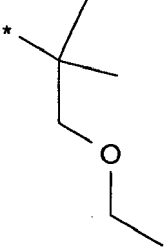
223			H	 mezcla cis-trans
224			H	
225			H	
226			H	

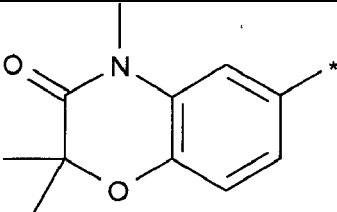
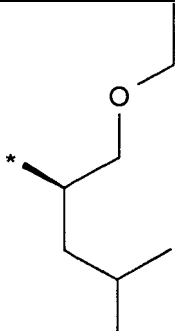
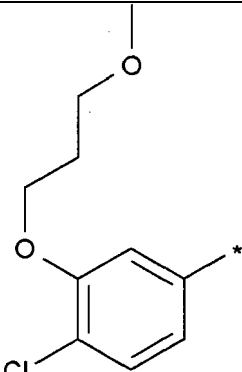
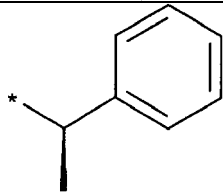
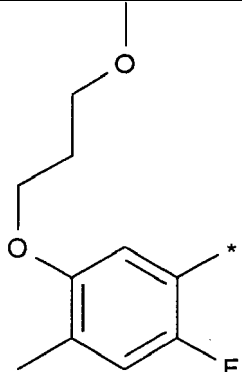
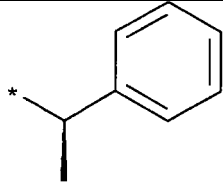
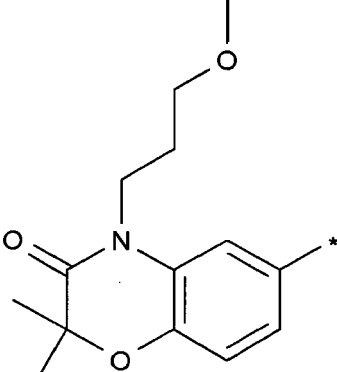
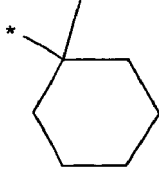
227			H	
228			H	
229			H	
230			H	

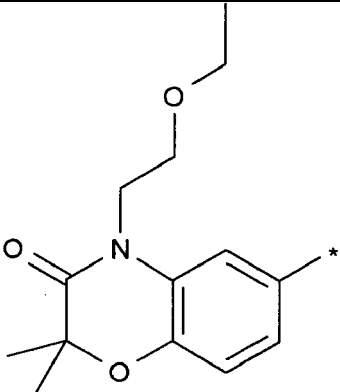
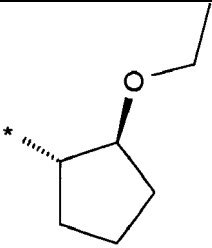
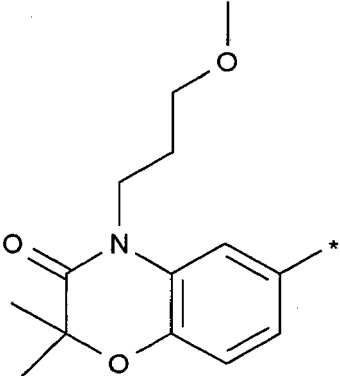
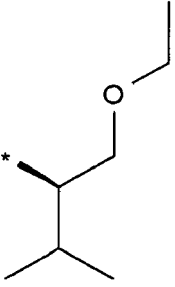
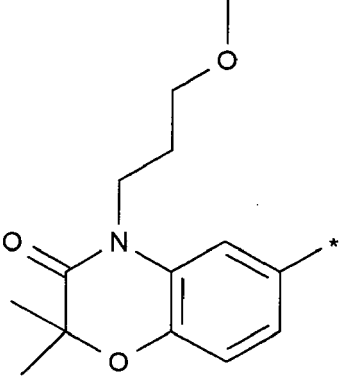
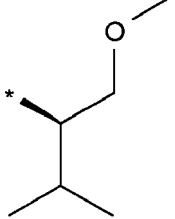
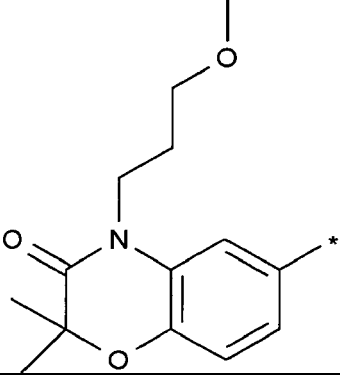
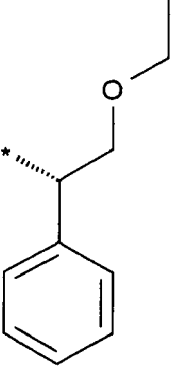
231			H	
232			H	
233			H	
234			H	

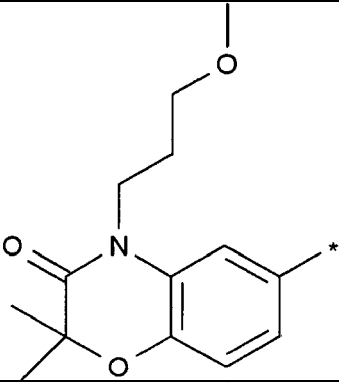
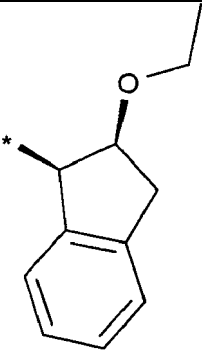
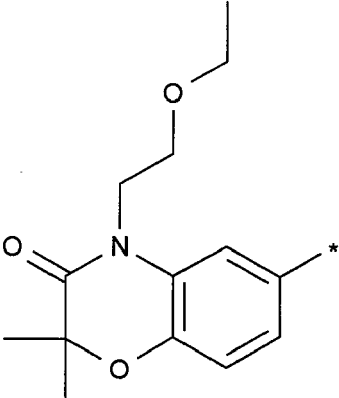
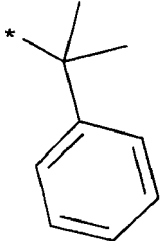
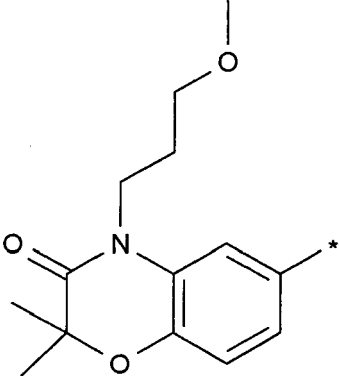
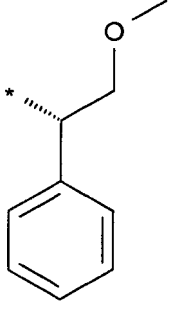
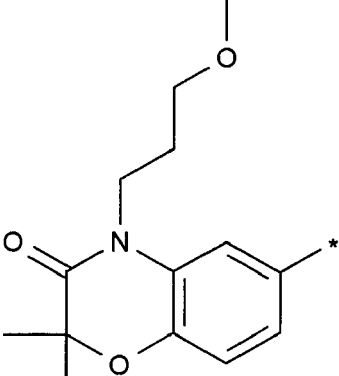
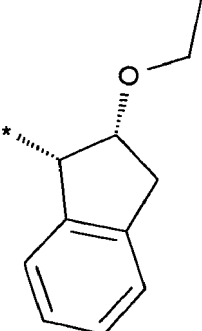
235			H	
236			H	
237			H	
238			H	

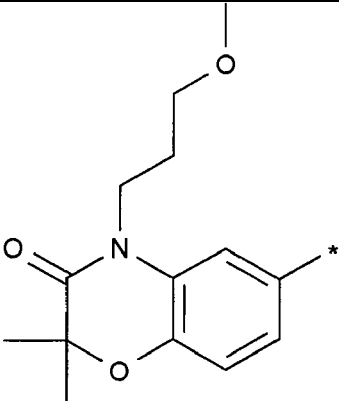
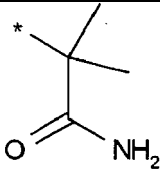
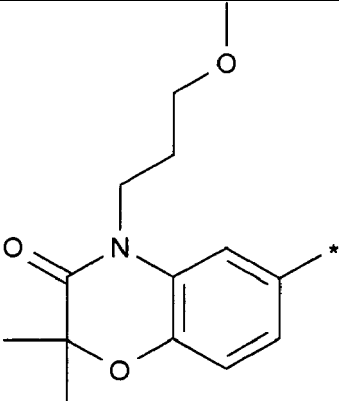
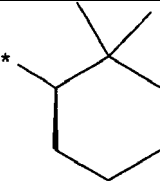
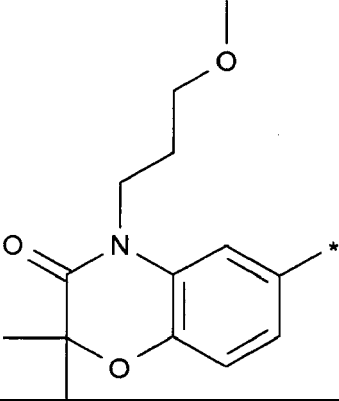
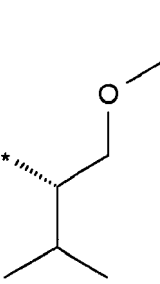
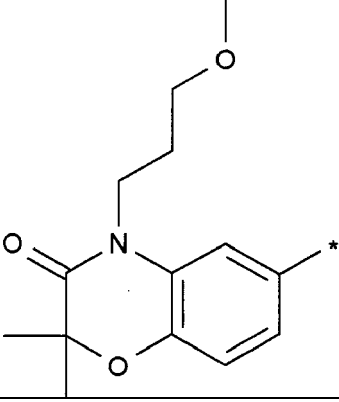
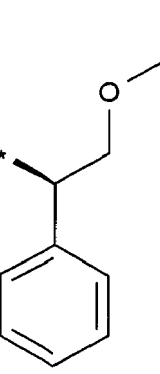
239			H	
240			H	
241			H	
242			H	

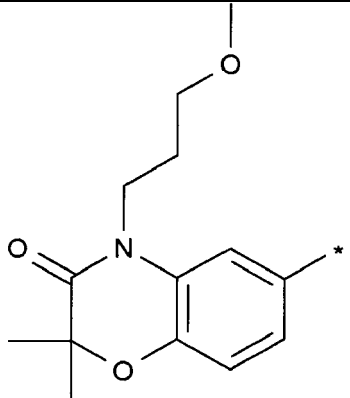
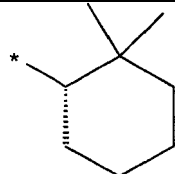
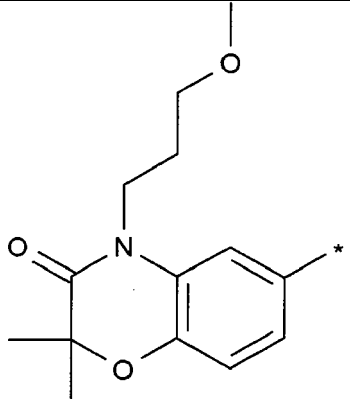
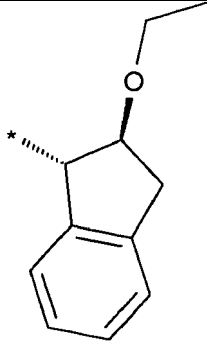
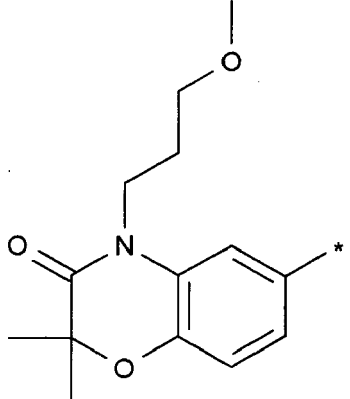
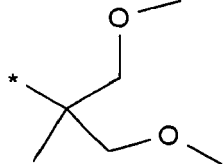
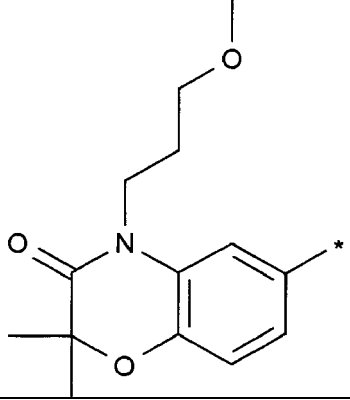
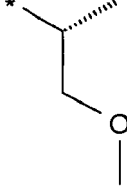
243			H	
244			H	
245			H	
246			H	

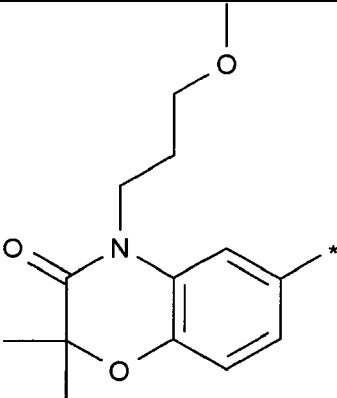
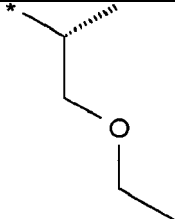
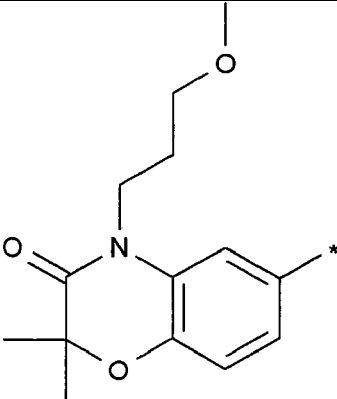
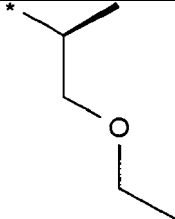
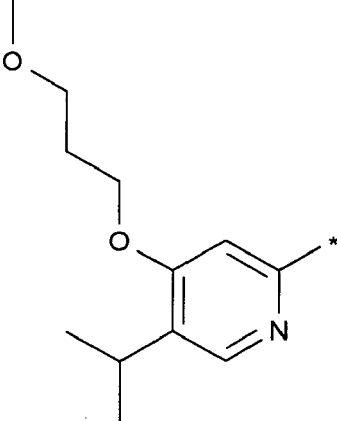
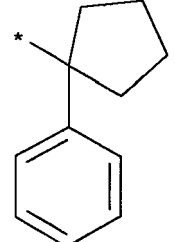
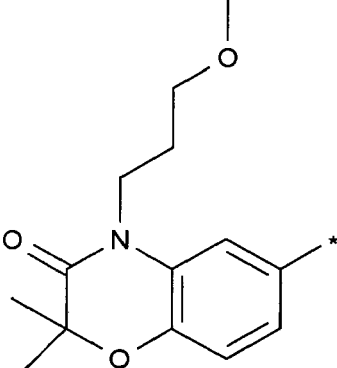
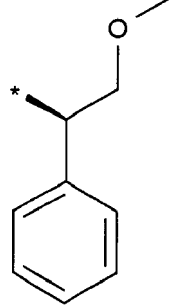
247			H	
248			H	
249			H	
250			H	

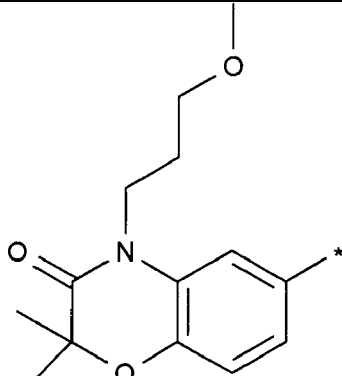
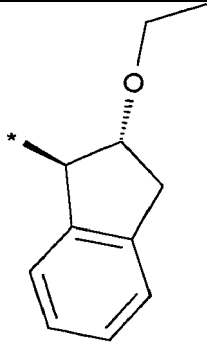
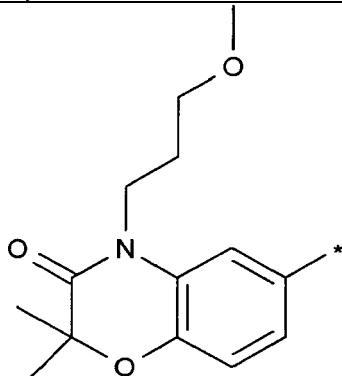
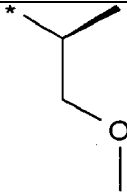
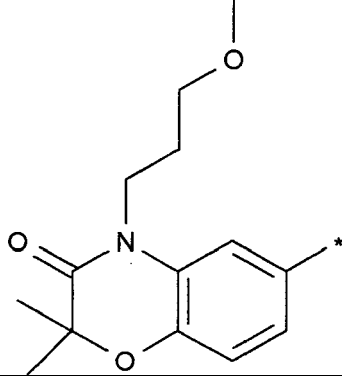
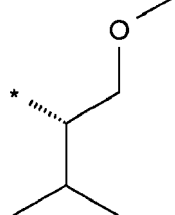
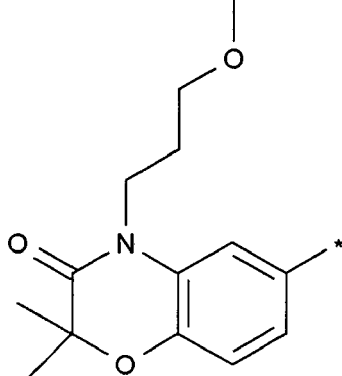
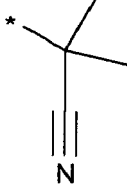
251			H	
252			H	
253			H	
254			H	

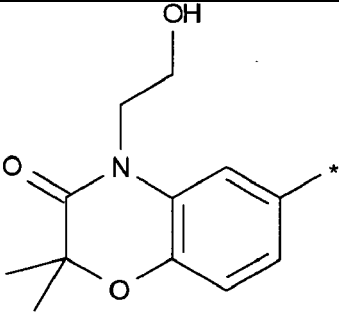
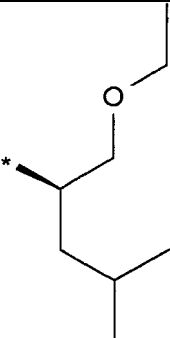
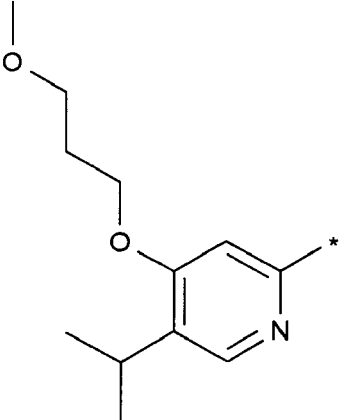
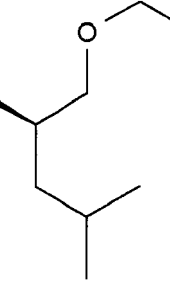
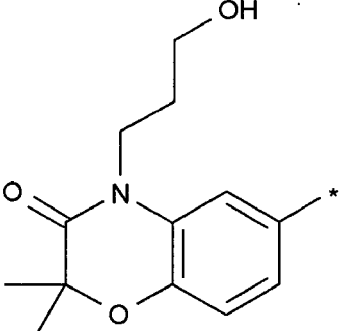
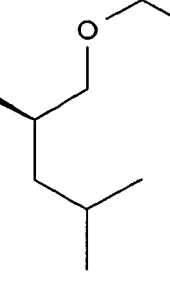
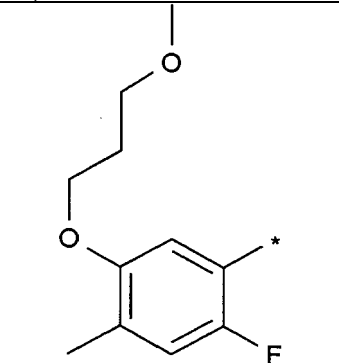
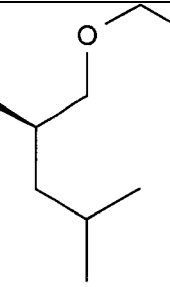
255			H	
256			H	
257			H	
258			H	

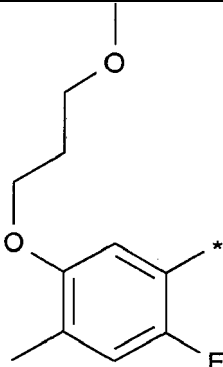
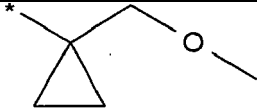
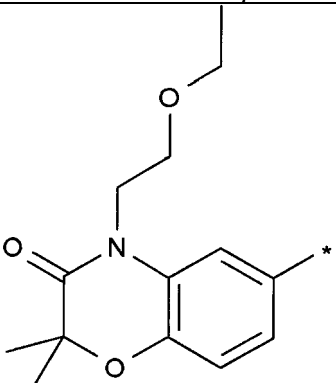
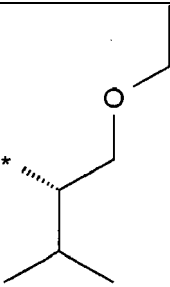
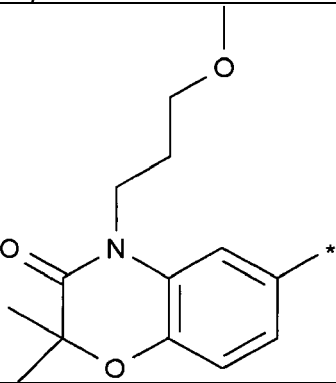
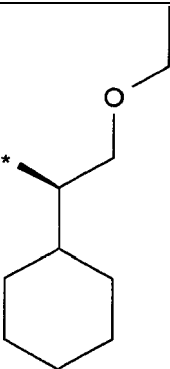
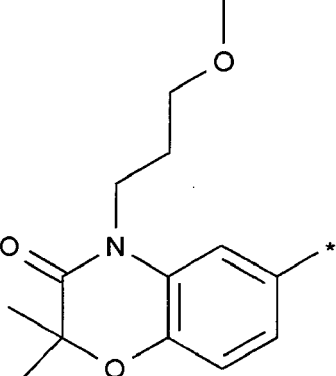
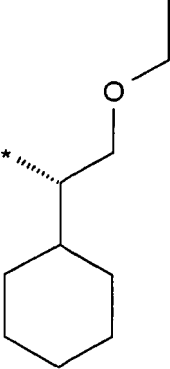
259			H	
260			H	
261			H	
262			H	

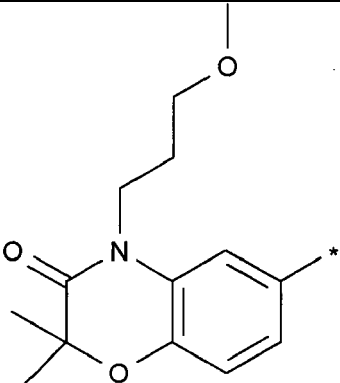
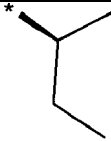
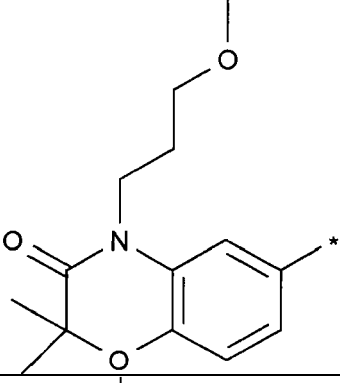
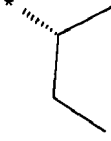
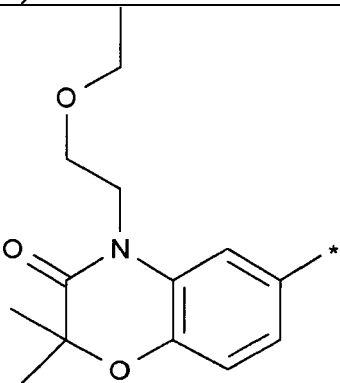
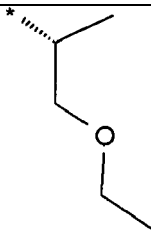
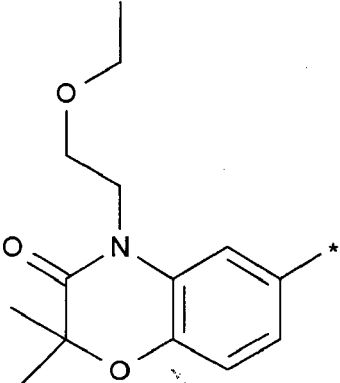
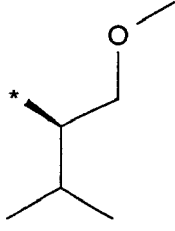
263			H	
264			H	
265			H	
266			H	

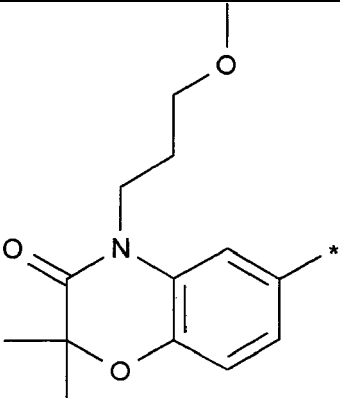
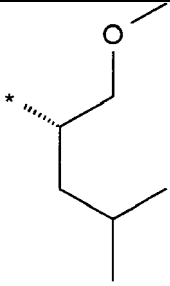
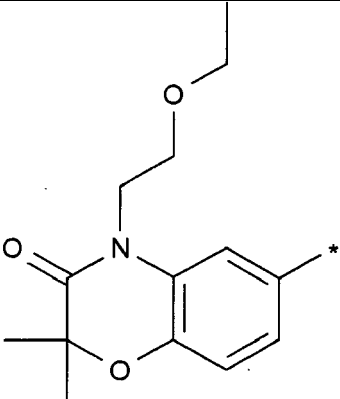
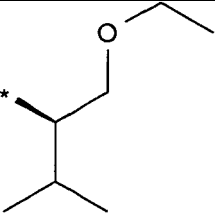
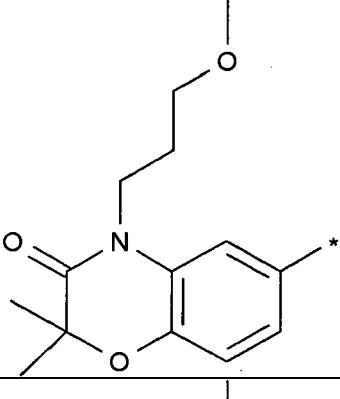
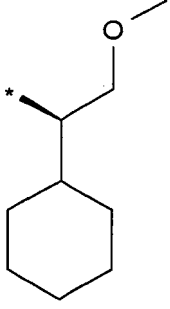
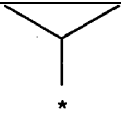
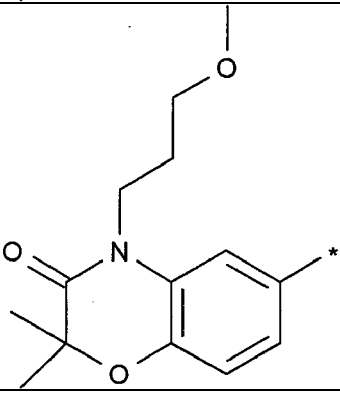
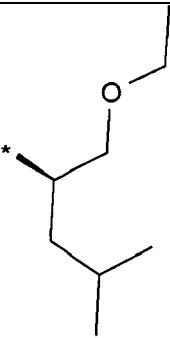
267			H	
268			H	
269			H	
270			H	

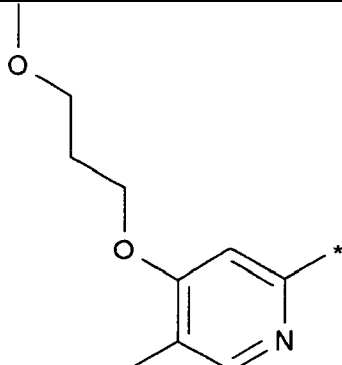
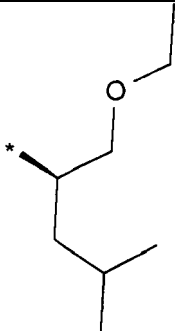
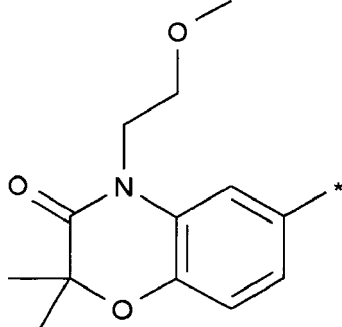
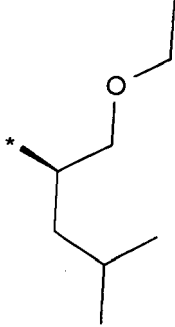
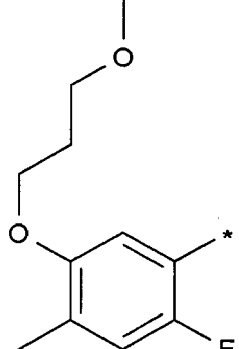
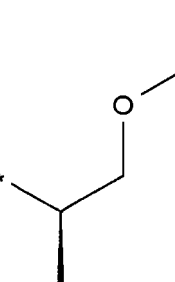
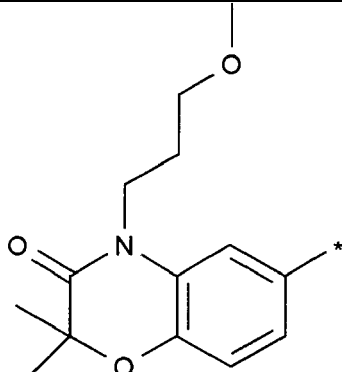
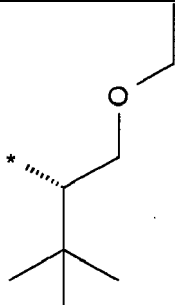
271			H	
272			H	
273			H	
274			H	

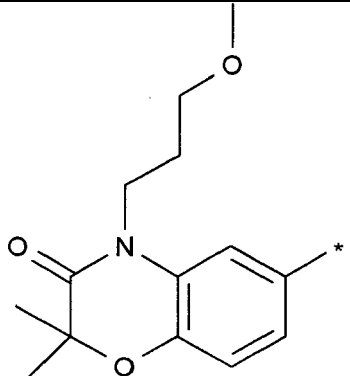
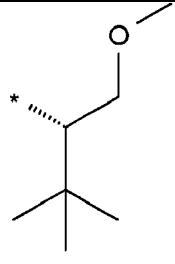
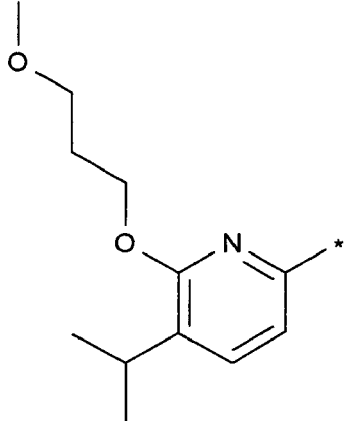
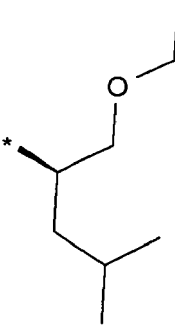
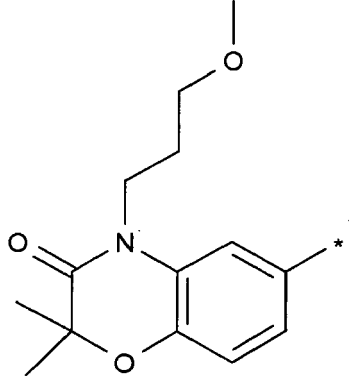
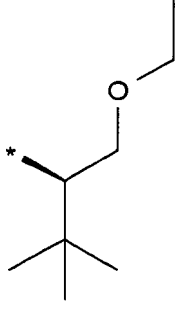
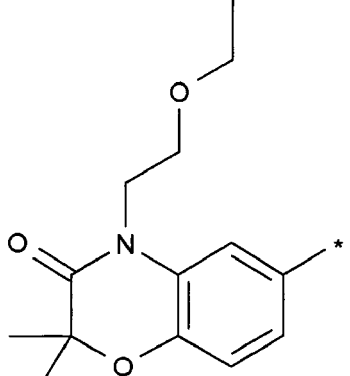
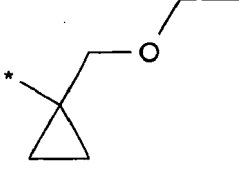
275			H	
276			H	
277			H	
278			H	

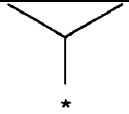
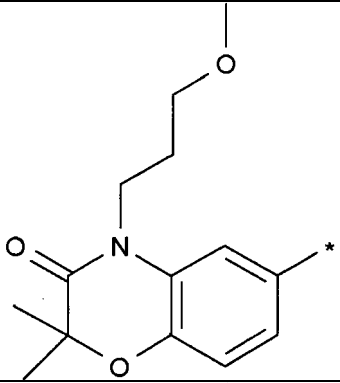
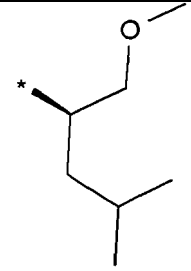
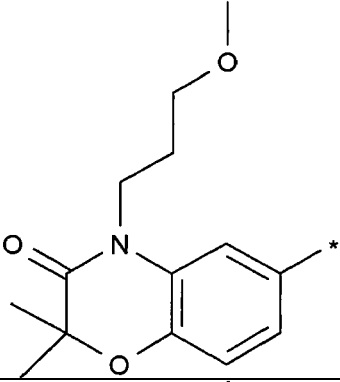
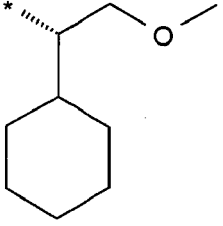
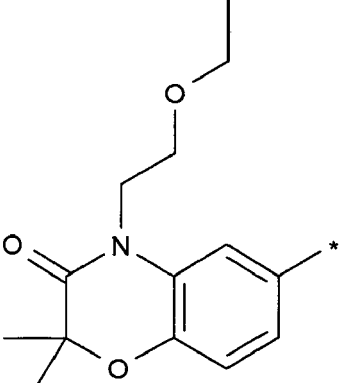
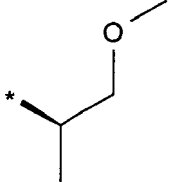
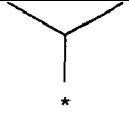
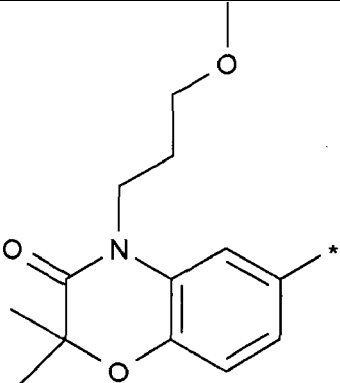
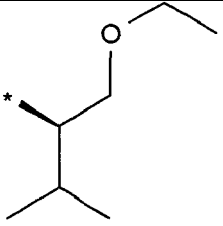
279			H	
280			H	
281			H	
282			H	

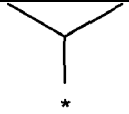
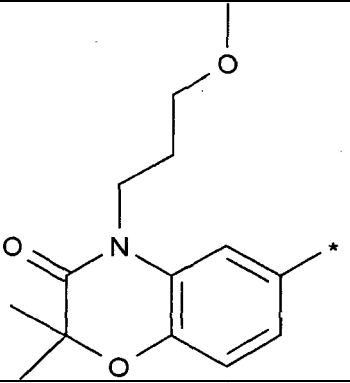
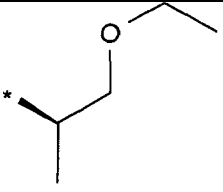
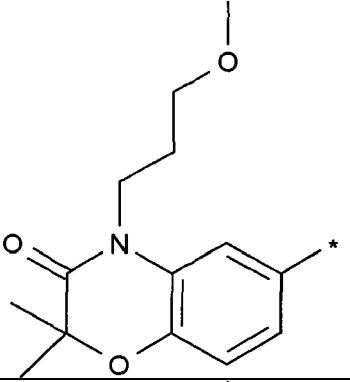
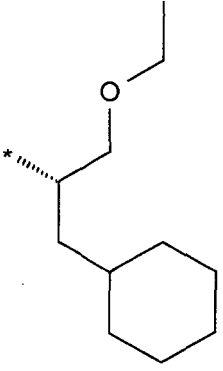
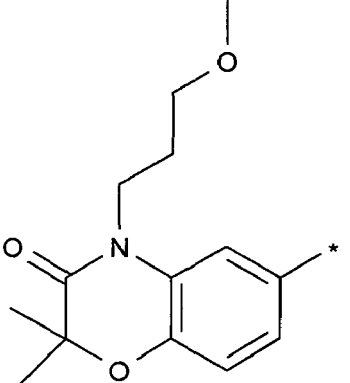
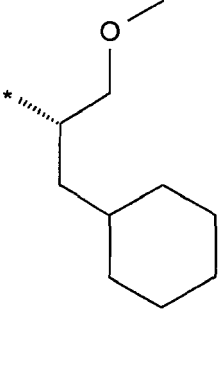
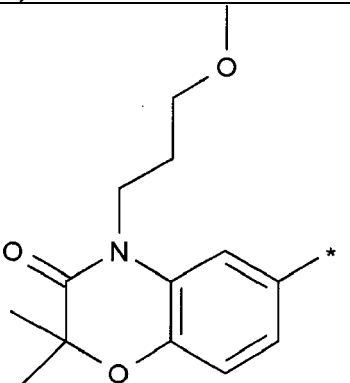
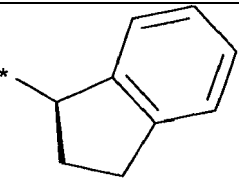
283			H	
284			H	
285			H	
286			H	

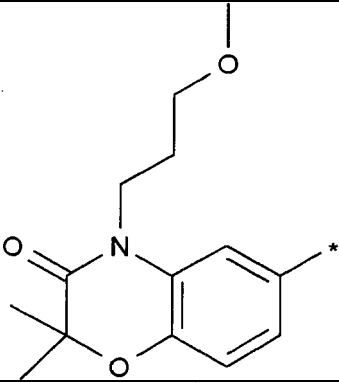
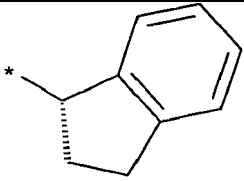
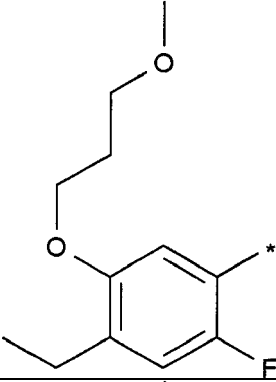
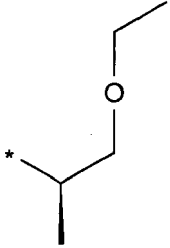
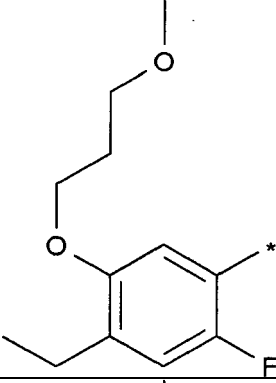
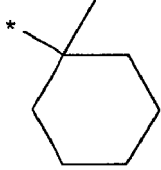
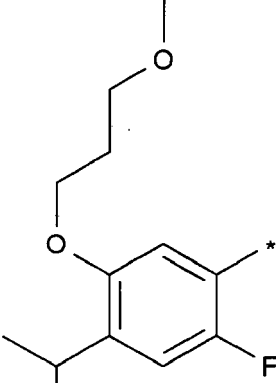
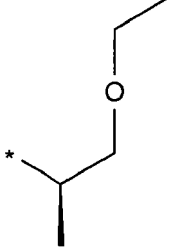
287			H	
288			H	
289			H	
290			H	

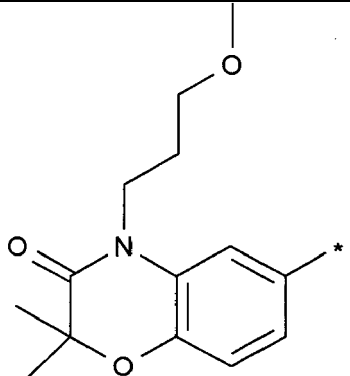
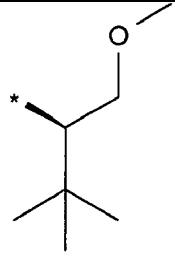
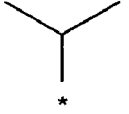
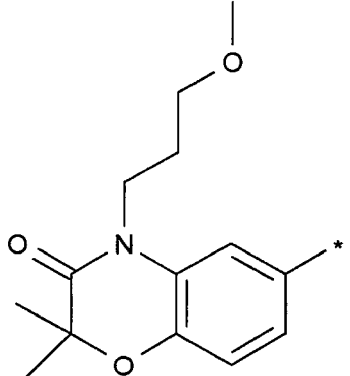
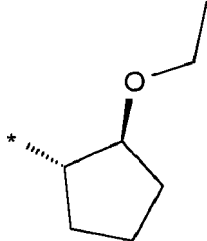
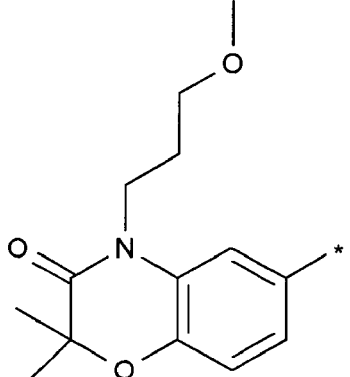
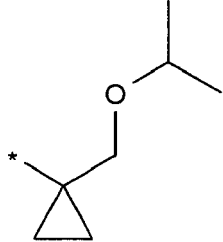
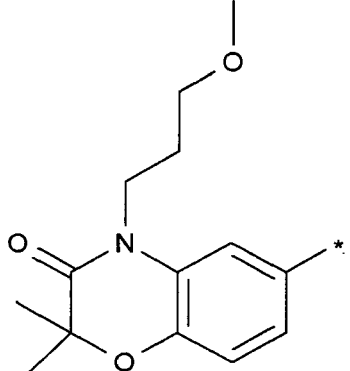
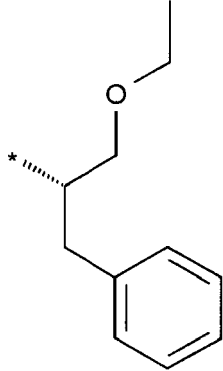
291			H	
292			H	
293			H	
294			H	

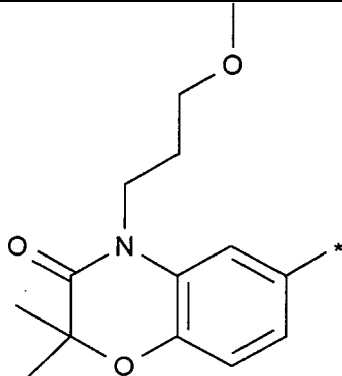
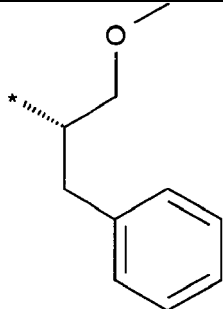
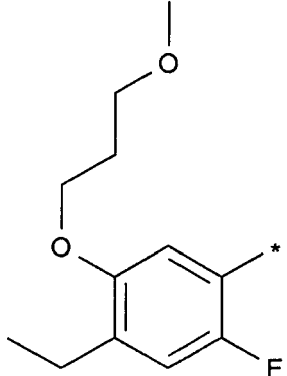
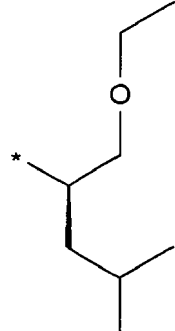
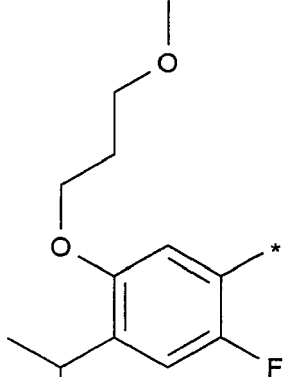
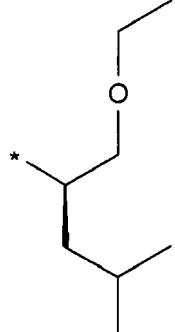
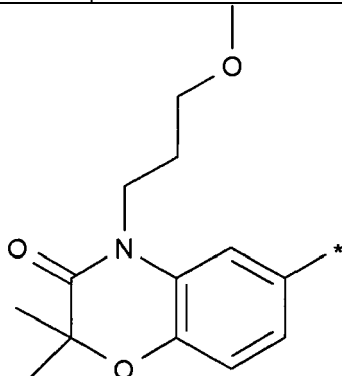
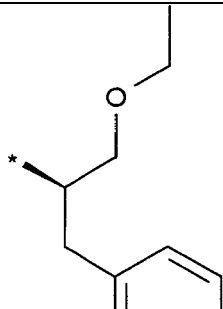
295			H	
296			H	
297			H	
298			H	

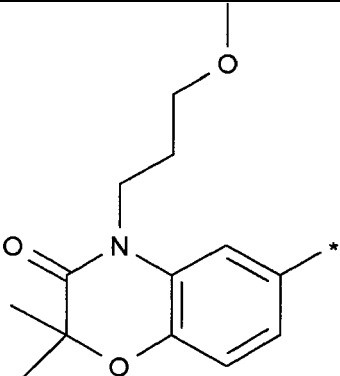
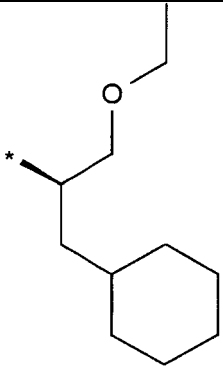
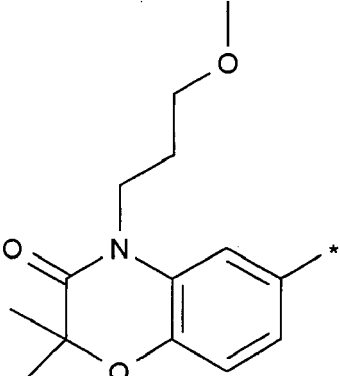
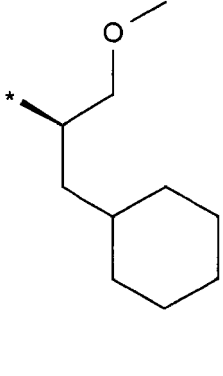
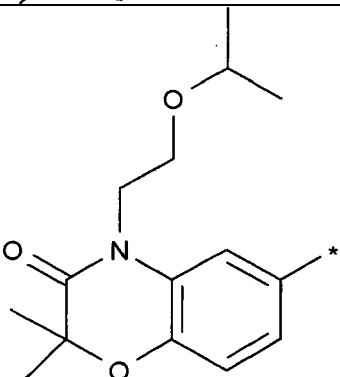
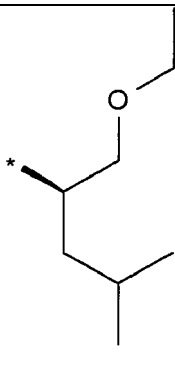
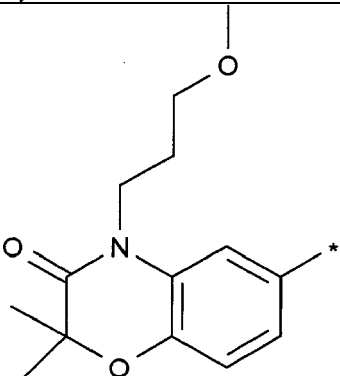
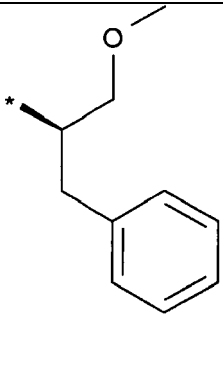
299			H	
300			H	
301			H	
302			H	

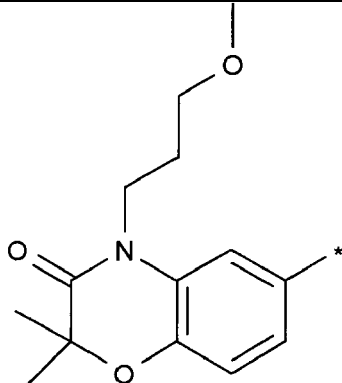
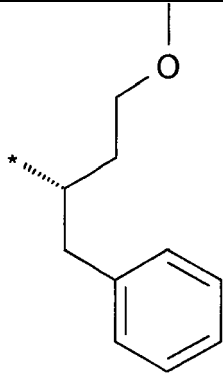
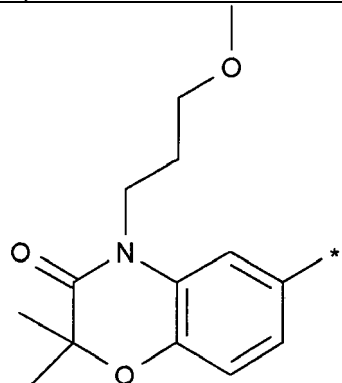
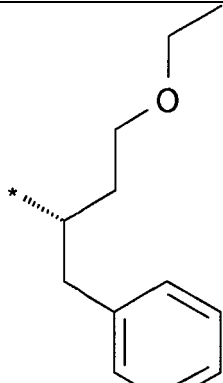
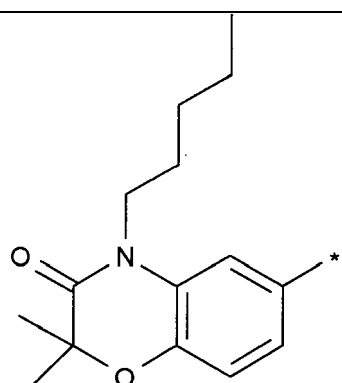
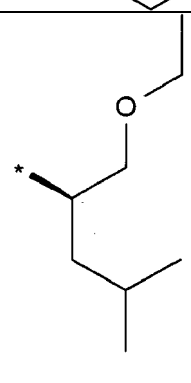
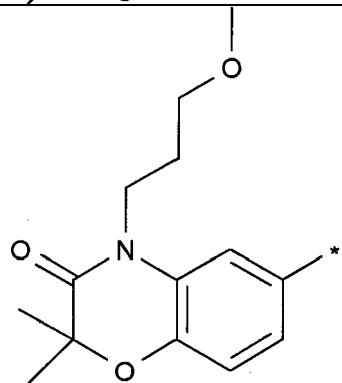
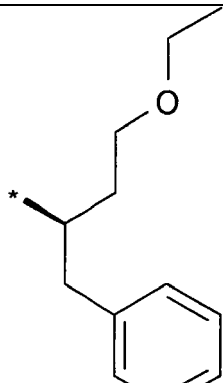
303			H	
304			H	
305			H	
306			H	

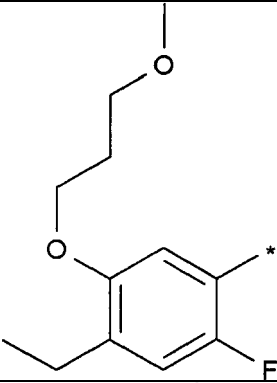
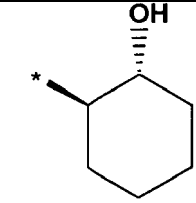
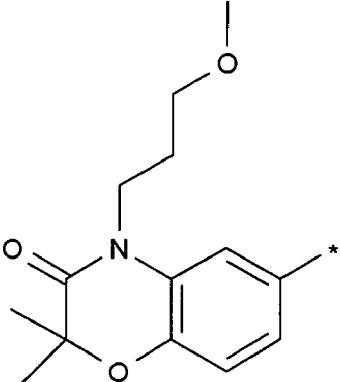
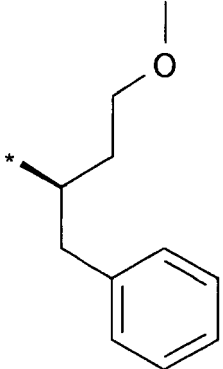
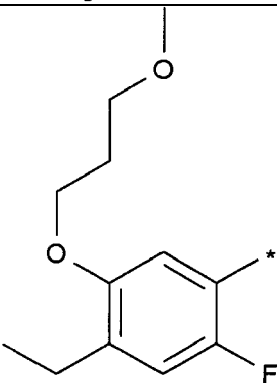
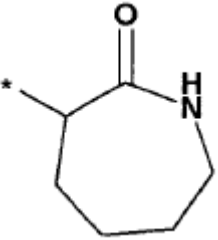
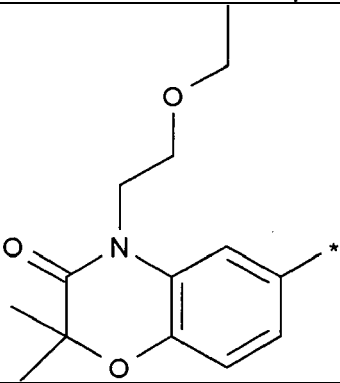
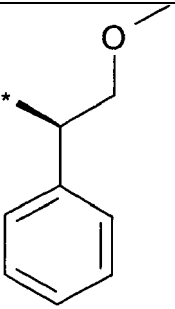
307			H	
308			H	
309			H	
310			H	

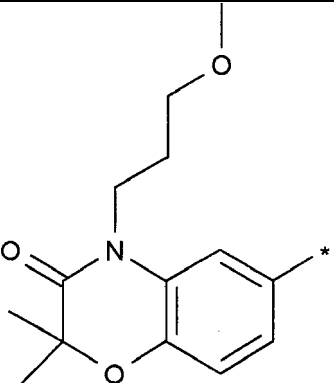
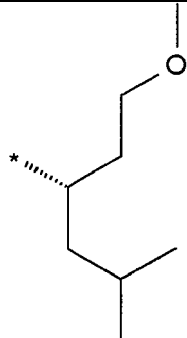
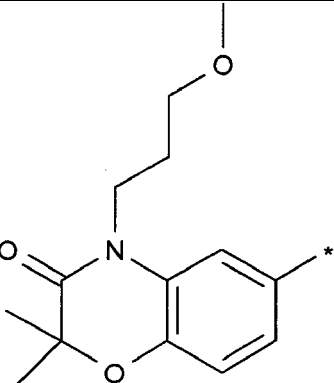
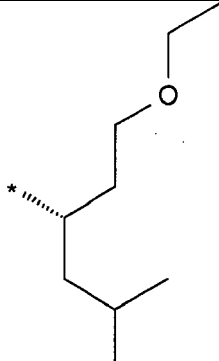
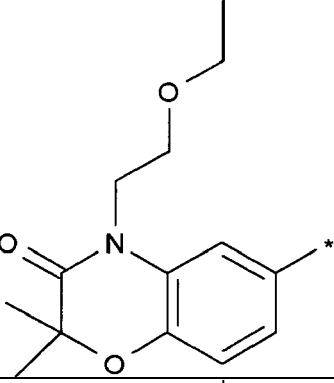
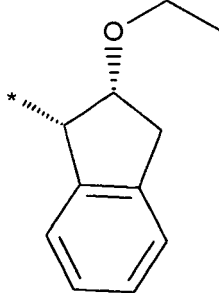
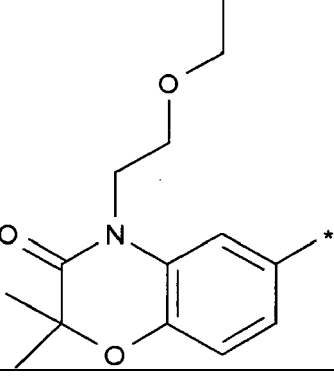
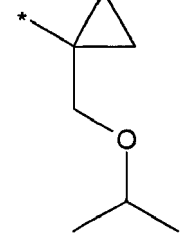
311			H	
312			H	
313			H	
314			H	

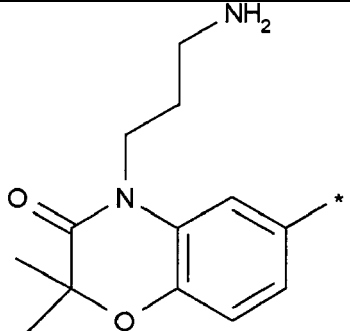
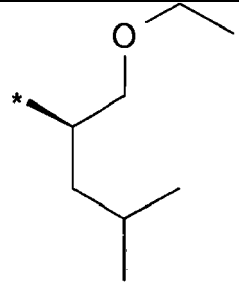
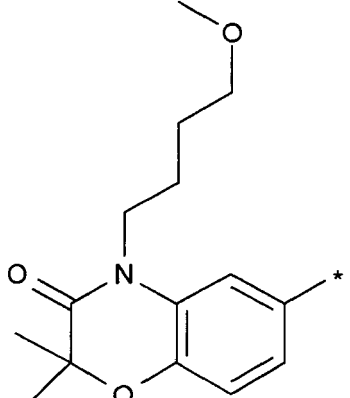
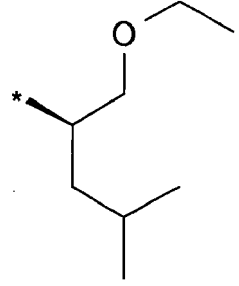
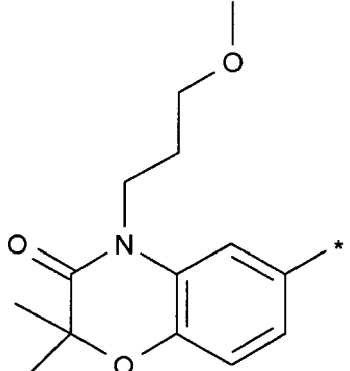
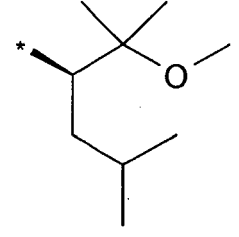
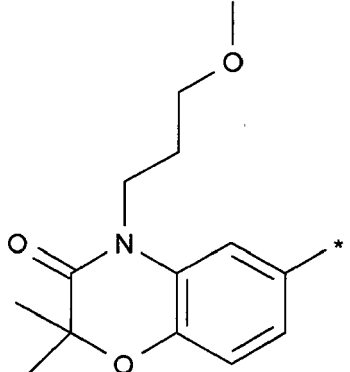
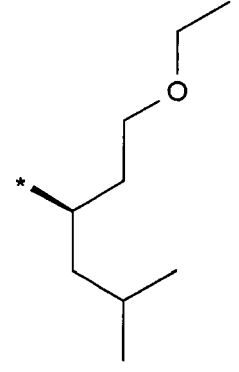
315			H	
316			H	
317			H	
318			H	

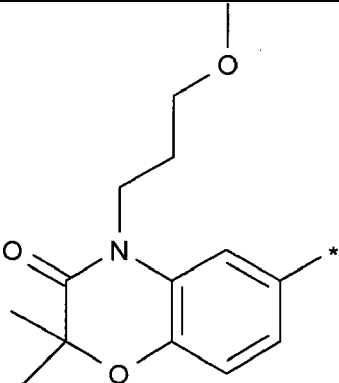
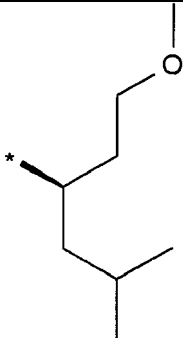
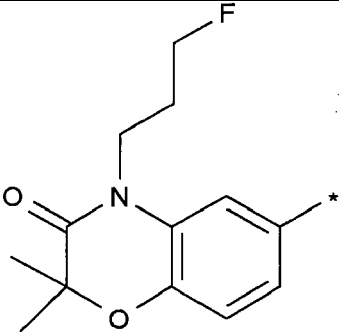
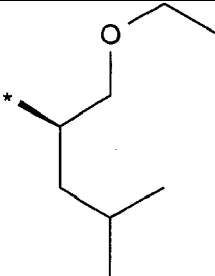
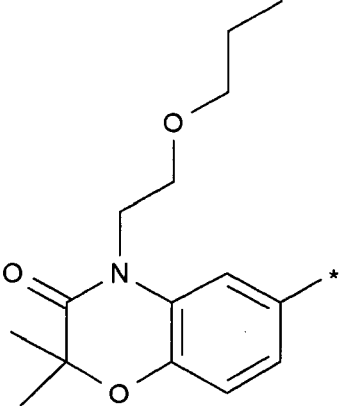
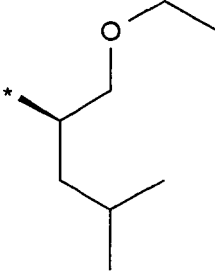
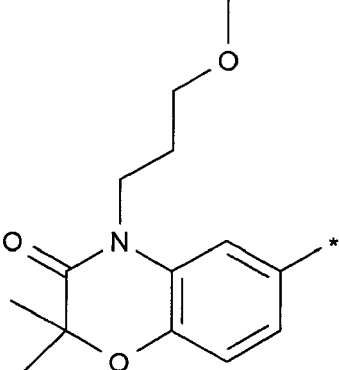
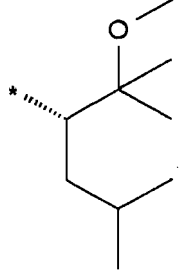
319			H	
320			H	
321			H	
322			H	

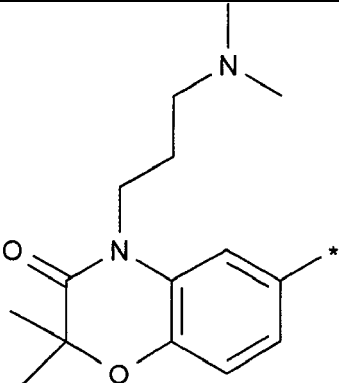
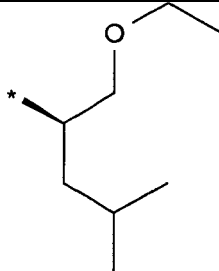
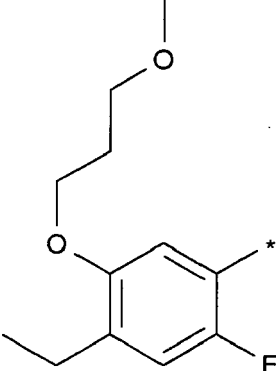
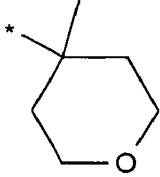
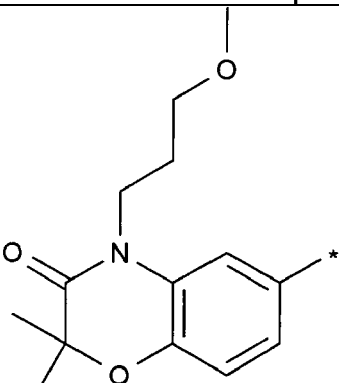
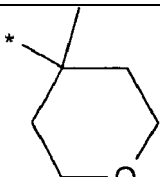
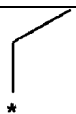
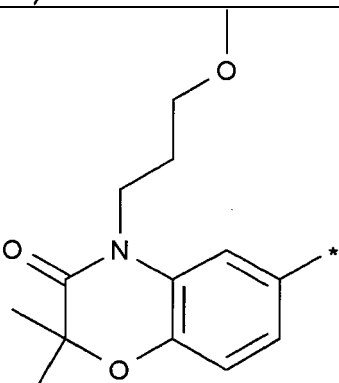
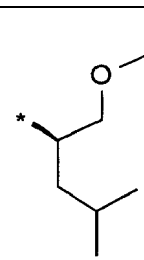
323			H	
324			H	
325			H	
326			H	

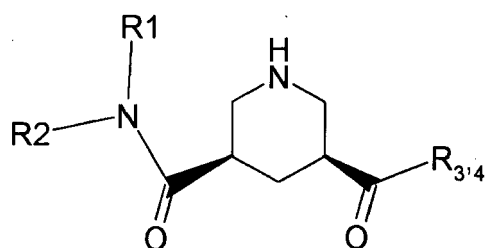
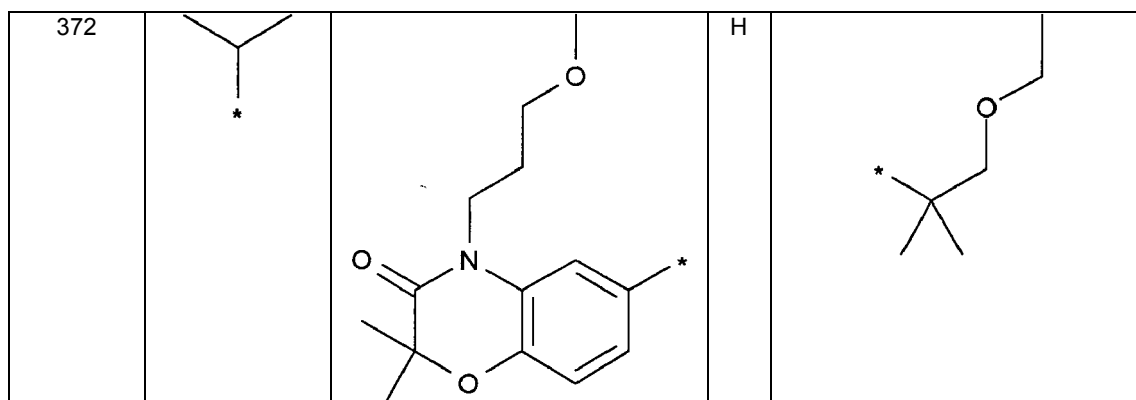
327			H	
328			H	
329			H	 racemato
330			H	

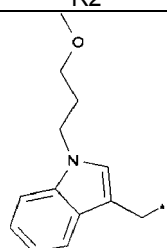
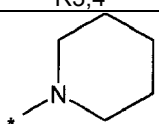
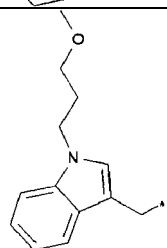
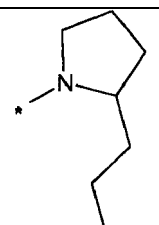
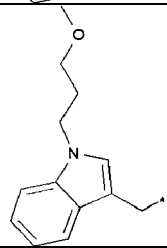
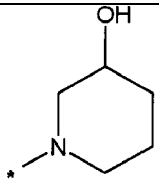
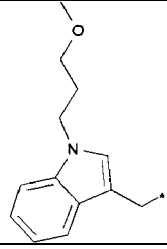
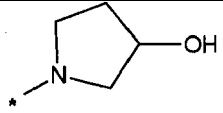
331			H	
332			H	
333			H	
334			H	

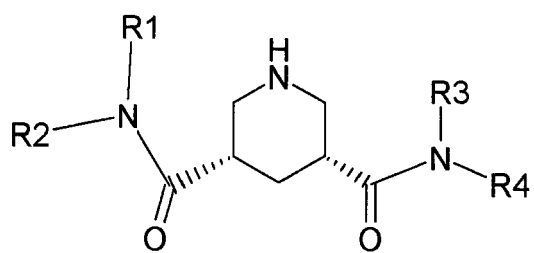
335			H	
336			H	
337			H	
338			H	

339			H	
340			H	
341			H	
342			H	

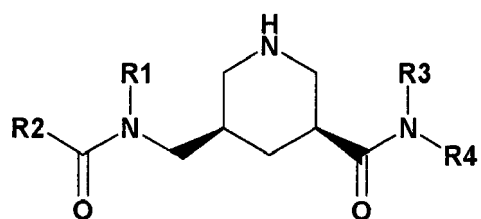
343			H	
369			H	
370			H	
371			H	



ejemplos	R1	R2	R3,4
344			
345			
346			
347			

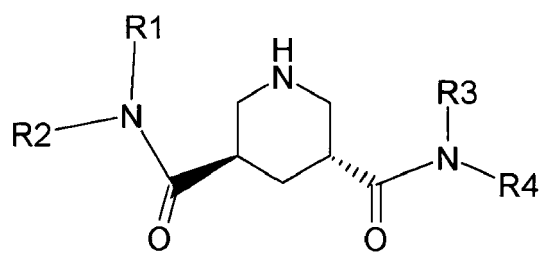


ejemplo	R1	R2	R3	R4
348			H	
349			H	
350			H	

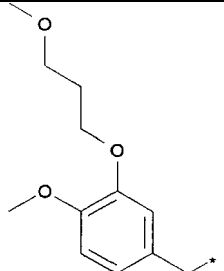


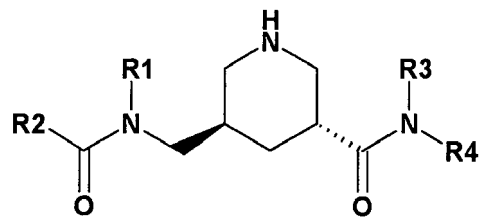
5

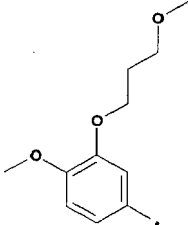
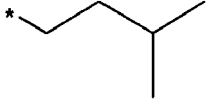
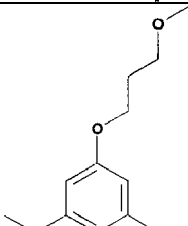
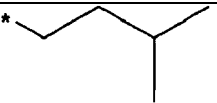
ejemplo	R1	R2	R3	R4
351			H	

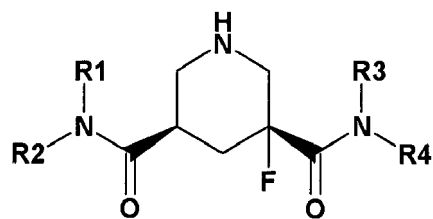


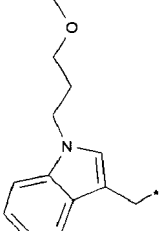
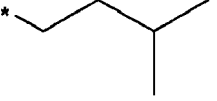
ejemplos	R1	R2	R3
352			H
353			H
354			H
355			H
356			H

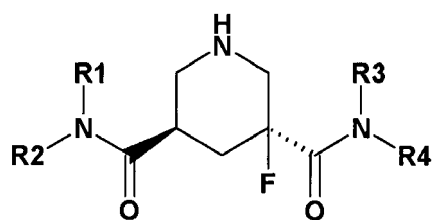
357			H
-----	---	--	---

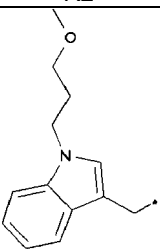
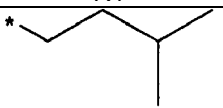


ejemplo	R1	R2	R3	R4
358			H	
359			H	



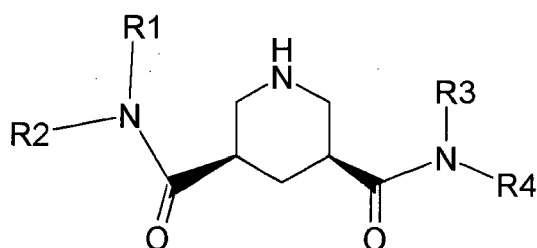
ejemplo	R1	R2	R3	R4
360			H	



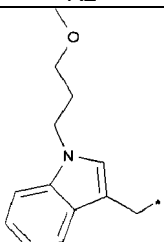
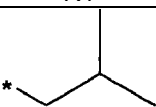
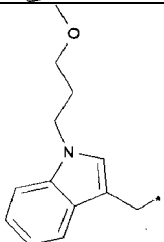
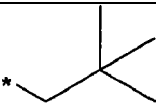
ejemplo	R1	R2	R3	R4
361			H	

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respectivamente.

- 5 16. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 12 seleccionado de los compuestos de la fórmula:

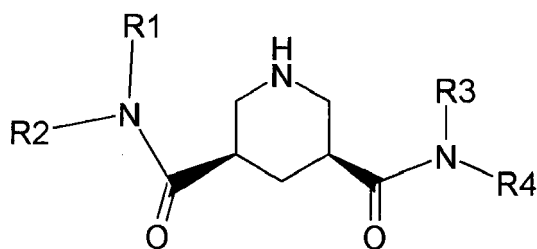


- 10 tal como se representa en la siguiente tabla:

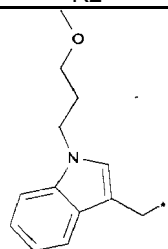
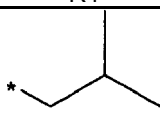
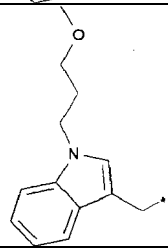
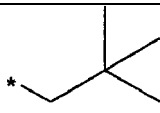
ejemplos	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos
1			H		EM: $[M+1]^+ = 469$ HPLC: $t_{Ret} = 2,75$
2			H		EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $t_{Ret} = 2,88$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respectivamente.

- 15 17. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1, 13 ó 14 seleccionado de los compuestos de la fórmula:



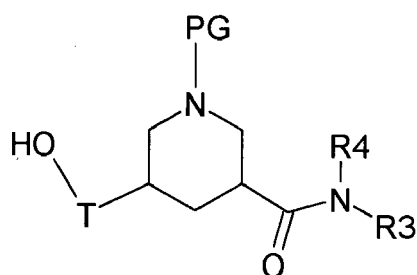
- 20 tal como se representa en la siguiente tabla:

ejemplos	R1	R2	R3	R4	Datos analíticos
1			H		EM: $[M+1]^+ = 469$ HPLC: $t_{Ret} = 2,75$
2			H		EM: $[M+1]^+ = 483$ HPLC: $t_{Ret} = 2,88$

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, respectivamente.

18. Compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso en el diagnóstico o el tratamiento terapéutico de un animal de sangre caliente.
19. Compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para su uso según la reivindicación 18 en el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de renina, especialmente hipertensión.
20. Compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 19 para su uso según la reivindicación 18 en el tratamiento de hipertensión.
21. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de una enfermedad que depende de la actividad de renina.
22. Uso de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según la reivindicación 21 para el tratamiento de hipertensión.
23. Formulación farmacéutica, que comprende un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19 y al menos un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.
24. Procedimiento para la fabricación de un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo dicho procedimiento

a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula II,



(II)

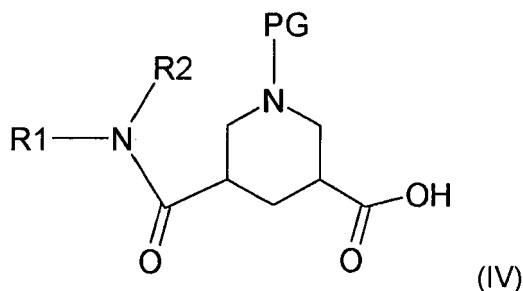
en donde T es metileno o preferiblemente carbonilo, PG es un grupo protector y R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula III,

R1-NH-R2 (III)

en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las

reivindicaciones 1 a 13; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula IV,



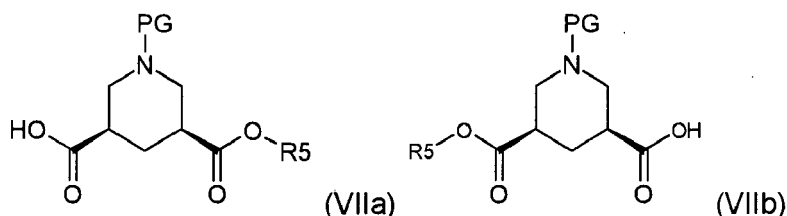
en donde PG es un grupo protector y R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula V,



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula IV; y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, convertir un compuesto se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en isómeros individuales;

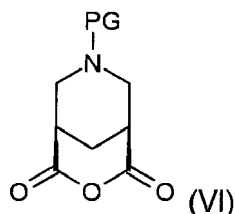
donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes, y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I, o una sal del mismo.

25. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula VIIa o VIIb:



en las que PG es un grupo protector, con un alcohol R5OH, en el que R5 es alquilo o alqueno no sustituido o sustituido, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, comprendiendo dicho procedimiento

hacer reaccionar un compuesto de la fórmula VI

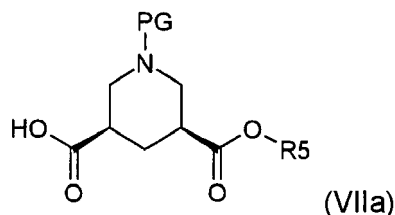


en donde PG es tal como se define en las fórmulas VIIa o VIIb, en presencia de un catalizador de amina quiral.

26. Procedimiento según la reivindicación 25 para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19.

27. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable

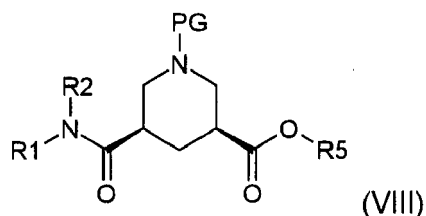
del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo dicho procedimiento hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIIa)



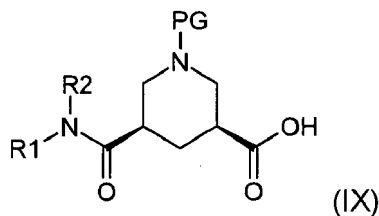
en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula III,



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener la amida deseada de la fórmula VIII



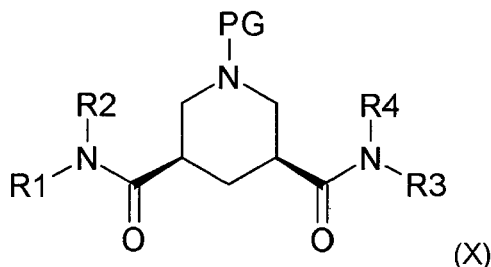
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de la fórmula IX



compuesto, o derivado activado del mismo, que puede a su vez hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula V,



en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener un compuesto de la fórmula X

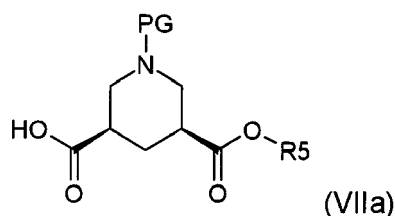


y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes, y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I, o una sal del mismo.

28. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo dicho procedimiento

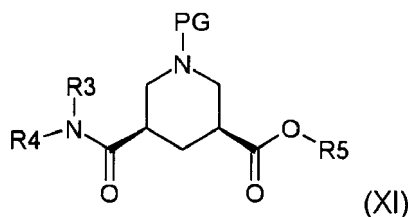
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIIa)



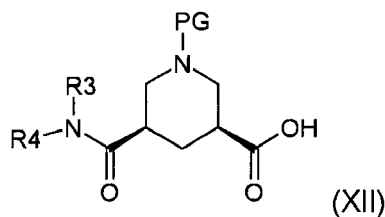
en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula V,



en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener la amida deseada de la fórmula XI



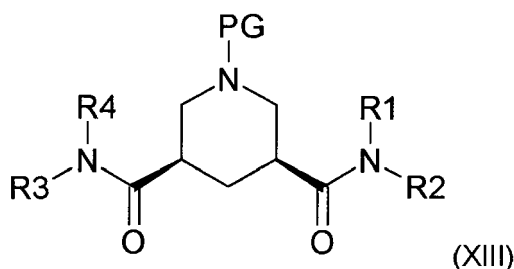
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de la fórmula XII



compuesto, o derivado activado del mismo, que puede a su vez hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III,



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener un compuesto de la fórmula XIII



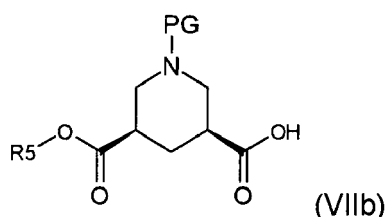
y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente,

convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes, y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I, o una sal del mismo.

29. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo dicho procedimiento

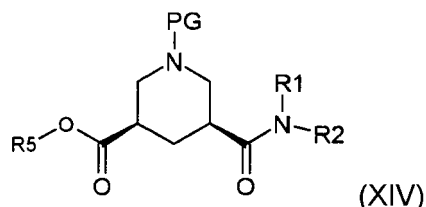
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIIb)



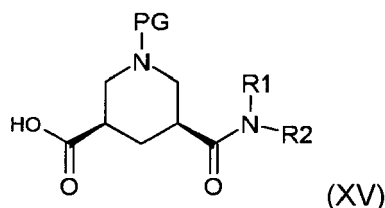
en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula III,



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener la amida deseada de la fórmula XIV



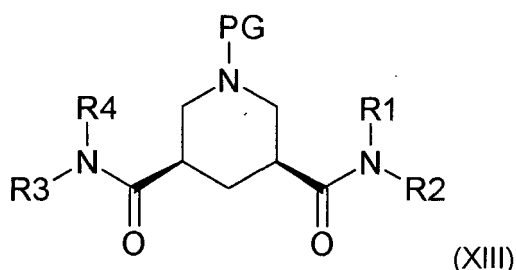
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de la fórmula XV



compuesto, o derivado activado del mismo, que puede a su vez hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula V,



en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener un compuesto de la fórmula XIII

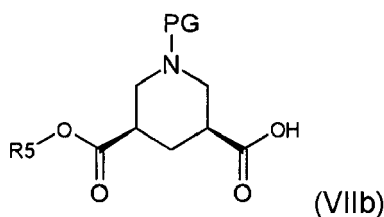


y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes, y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I, o una sal del mismo.

30. Procedimiento para la fabricación de un compuesto de la fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, comprendiendo dicho procedimiento

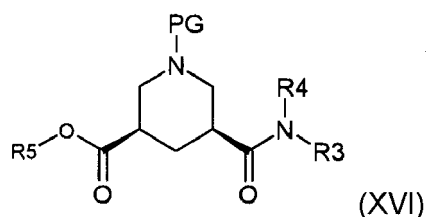
hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (VIIb)



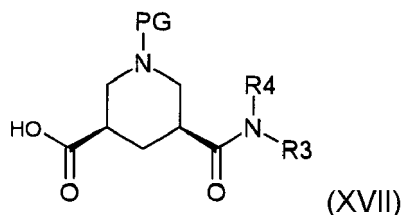
en donde PG es un grupo protector y R5 es alquilo o alquenilo no sustituido o sustituido con halógeno, o un derivado activado del mismo, con un compuesto de la fórmula V,



en donde R3 y R4 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener la amida deseada de la fórmula XVI



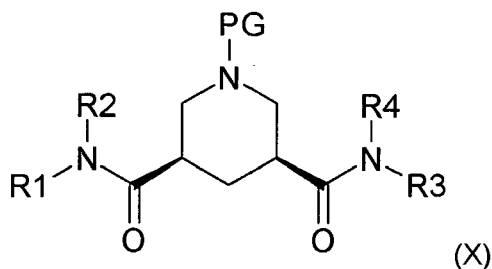
que se somete a hidrólisis del resto éster para obtener un compuesto de la fórmula XVII



compuesto, o derivado activado del mismo, que puede a su vez hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula III,



en donde R1 y R2 son tal como se definen para un compuesto de la fórmula I en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19; para obtener un compuesto de la fórmula X



y, si se desea, posteriormente a uno cualquiera o más de los procedimientos mencionados anteriormente, convertir un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I o una forma protegida del mismo en un compuesto diferente de la fórmula I, convertir una sal de un compuesto que se pueda obtener de la fórmula I en el compuesto libre o una sal diferente, convertir un compuesto libre que se pueda obtener de la fórmula I en una sal del mismo, y/o separar una mezcla que se pueda obtener de isómeros de un compuesto de la fórmula I en isómeros individuales;

donde en cualquiera de los materiales de partida, además de los grupos protectores específicos mencionados, puede haber grupos protectores adicionales presentes, y cualesquiera grupos protectores o resinas unidas se retiran en una etapa apropiada con el objeto de obtener un compuesto correspondiente de la fórmula I, o una sal del mismo.