

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 319**

51 Int. Cl.:

C07D 207/26 (2006.01)

C07D 211/76 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.04.2005 E 05747202 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014 EP 1747199**

54 Título: **Derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa**

30 Prioridad:

07.05.2004 EP 04101991

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

22.12.2014

73 Titular/es:

**JANSSEN PHARMACEUTICA NV (100.0%)
TURNHOUTSEWEG 30
2340 BEERSE, BE**

72 Inventor/es:

**JAROSKOVA, LIBUSE;
LINDERS, JOHANNES, THEODORUS, MARIA;
BUYCK, CHRISTOPHE, FRANCIS, ROBERT,
NESTOR;
VAN DER VEKEN, LOUIS, JOZEF, ELISABETH;
DIMITROV, VLADIMIR, DIMITCHEV y
NIKIFOROV, THEO, TEOFANOV**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 525 319 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

Derivados de pirrolidin-2-ona y piperidin-2-ona como inhibidores de 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa

5 El síndrome metabólico es una enfermedad con prevalencia creciente no solo en el mundo occidental sino también en Asia y países en desarrollo. Se caracteriza por obesidad, en particular obesidad central y visceral, diabetes de tipo 2, hiperlipidemia, hipertensión, arteriosclerosis, enfermedades cardíacas coronarias y finalmente insuficiencia renal crónica (C.T. Montague y col. (2000), *Diabetes*, 49, 883-888).

10 Se sabe que los glucocorticoides y la 11 β -HSD1 son factores importantes en la diferenciación de las células estromales adiposas en adipocitos maduros. En las células estromales viscerales de pacientes obesos, el nivel de ARNm de 11 β -HSD1 es mayor comparado con el tejido subcutáneo. Además, la expresión en exceso en el tejido adiposo de la 11 β -HSD1 en ratones transgénicos está asociada con niveles de corticoesterona mayores en el tejido adiposo, obesidad visceral, sensibilidad a la insulina, diabetes de tipo 2, hiperlipidemia e hiperfagia (H. Masuzaki y col. (2001), *Science*, 294, 2166-2170). Por lo tanto, lo más probable es que la 11 β -HSD1 esté implicada en el desarrollo de obesidad visceral y el síndrome metabólico.

20 La inhibición de la 11 β -HSD1 produce una disminución de la diferenciación y un aumento de la proliferación de las células estromales adiposas. Además, la deficiencia de glucocorticoides (adrenalectomía) potencia la capacidad de la insulina y la leptina para promover anorexia y pérdida de peso, y este efecto se invierte mediante la administración de glucocorticoides (P.M. Stewart y col. (2002), *Trends Endocrin. Metabol*, 13, 94-96). Estos datos sugieren que la reactivación potenciada de cortisona por la 11 β -HSD1 puede exacerbar la obesidad y puede ser beneficiosa para inhibir esta enzima en el tejido adiposo de pacientes obesos.

25 La obesidad también está conectada con riesgos cardiovasculares. Hay una relación significativa entre la tasa de excreción de cortisol y el colesterol HDL tanto en hombres como en mujeres, sugiriendo que los glucocorticoides regulan componentes clave del riesgo cardiovascular. De forma análoga, la rigidez aórtica también está asociada con adiposidad visceral en adultos mayores.

30 Glucocorticoides y glaucoma

Los glucocorticoides aumentan el riesgo de glaucoma al elevar la presión intraocular, cuando se administran de forma exógena y en determinadas afecciones con producción aumentada como en el síndrome de Cushing. La elevación inducida por corticosteroides de la presión intraocular es causada por una mayor resistencia al flujo acuoso debido a los cambios inducidos por glucocorticoides en la malla trabecular y su matriz intracelular. Zhou y col. (*Int. J. Mol. Med.* (1998) 1, 339-346) también referían que los corticosteroides aumentan las cantidades de fibronectina así como de colágeno de tipo I y de tipo IV en la malla trabecular de los segmentos anteriores bovinos de órganos cultivados.

40 La 11 β -HSD1 es expresada en células basales del epitelio corneal y células epiteliales no pigmentadas. El ARNm del receptor de glucocorticoides solo se ha detectado en la malla trabecular, mientras que en las células epiteliales no pigmentadas estaba presente el ARNm para el receptor de glucocorticoides, mineralocorticoides y 11 β -HSD1. La administración de carbenoxolona a pacientes dio como resultado una disminución significativa de la presión intraocular (S. Rauz y col. (2001), *Invest. Ophthalmol. Vis. Science*, 42, 2037-2042), sugiriendo una función para los inhibidores de la HSD1 en el tratamiento del glaucoma.

50 Por consiguiente, el problema subyacente para resolver por la presente invención, era identificar potentes inhibidores de la 11 β -HSD, con una alta selectividad por la 11 β -HSD1, y su uso en el tratamiento de patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol, tal como la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad y glaucoma. Como se muestra en lo sucesivo, se encontró que los derivados de 2-pirrolidinona sustituida en 3 de fórmula (I) eran útiles como una medicina, en particular en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol.

55 Blommaert A. y col. (*Heterocycles* (2001), 55(12), 2273-2278) proporcionan la preparación de armazones derivados de (R)-fenilglicinol soportado sobre polímero de tipo piperidina y pirrolidinona y en particular describen 1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-3-metil-3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona y 1-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletíl]-3-(fenilmetil)-2-pirrolidinona, (3R).

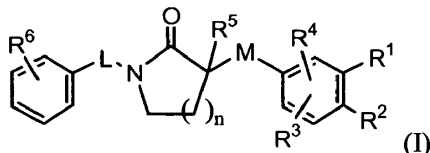
60 Baussane I. y col. (*Tetrahedron: Assymetry* (1998), 9(5), 797-804) proporcionan la preparación de pirrolidinonas sustituidas en 3 por α -alquilación de una γ -lactona quiral no racémica, y describen en particular 1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-3-bencilpirrolidin-2-ona.

65 Los documentos US 2001/034343; US 6.211.199; US 6.194.406; WO 97/22604 y WO 97/19074 son una serie de solicitudes de patente presentadas por Aventis Pharmaceuticals Inc. que proporcionan 4-(1H-bencimidazol-2-il)[1,4]-diazepanos útiles para el tratamiento de enfermedades alérgicas. En estas solicitudes, las pirrolidinonas sustituidas en 3 de la presente invención se describen como compuestos intermedios en la síntesis de dichos 4-(1H-bencimidazol-2-il)[1,4]-diazepanos. Estas solicitudes describen en particular 3-[(4-fluorofenil)metil]-1-[(1S)-1-feniletíl]-

2-pirrolidinona, y 3-[(4-fluorofenil)-metil]-1-[(1R)-1-feniletil]-2-pirrolidinona.

La síntesis general y configuración absoluta de 1-[1'-(S)-feniletil]-2-pirrolidinonas sustituidas en 3 diastereoisómeras, la proporcionan Nikiforov T. T. y Simeonov E. E. en *Doklady Bolgarskoi Akademii Nauk* (1986), 39(3), 73-76. Ilustran la síntesis de 3-metil-3-[(4-metilfenil)metil]-1-(1-feniletil)-2-pirrolidinona, [S-(R*,R*)]; 3-metil-3-[(4-metilfenil)metil]-1-(1-feniletil)-2-pirrolidinona, [S-(R*,S*)]; 3-[(4-metilfenil)metil]-1-(1-feniletil)-2-pirrolidinona, [S-(R*,R*)] y, 3-[(4-metilfenil)metil]-1-(1-feniletil)-2-pirrolidinona, [S-(R*,S*)].

Sin embargo, en ninguno de los documentos citados, se ha descrito la aplicación terapéutica de los derivados de 2-pirrolidinona sustituida en 3 de la presente invención. Por consiguiente, en un primer aspecto, esta invención se refiere a compuestos de fórmula (I) para usar como una medicina



15 las sales de adición farmacéuticamente aceptables y las formas estereoquímicas isómeras de los mismos, en la que n es 1 o 2;

L representa un conector C₁ sustituido con 1 o 2 alquilo C₁₋₄;

M representa un enlace directo o un conector alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

R¹ y R² cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno,

alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible 2 o 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Ar¹ y halógeno;

o R¹ y R² considerados junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman naftilo o 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho naftilo o 1,3-benzodioxolilo están opcionalmente sustituidos con halógeno;

R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano o hidroxilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano o hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar²-alquilo(C₁₋₄);

R⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

Ar¹ y Ar² cada uno independientemente representa fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo(C₁₋₄).

Como se usa en las definiciones anteriores y en lo sucesivo, halógeno es genérico para flúor, cloro, bromo y yodo; alquilo C₁₋₃ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, 1-metiletilo y similares; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 4 átomos de carbono, tales como, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo, 1-metiletilo, 2-metilpropilo, 2,2-dimetiletilo y similares; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados lineales o ramificados, que tienen de 1 a 3 átomos de carbono tales como metoxi, etoxi, propiloxi, 1-metiletiloxi y similares; alquilo C₁₋₄ define radicales hidrocarbonados saturados lineales o ramificados, que tienen de 1 a 4 átomos de carbono tales como metoxi, etoxi, propiloxi, butiloxi, 1-metiletiloxi, 2-metilpropiloxi y similares.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas en lo que antecede se pretende que comprendan las formas de sales de adición de ácido no tóxicas, terapéuticamente activas, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Estas últimas se pueden obtener de forma conveniente tratando la forma de base con dicho ácido adecuado. Los ácidos adecuados comprenden, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrohálicos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico; sulfúrico; nítrico; fosfórico y ácidos similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácidos acético, propanoico, hidroxiacético, láctico, pirúvico, oxálico, malónico, succínico (es decir, ácido butanodioico), maleico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico,

bencenosulfónico, *p*-toluenosulfónico, ciclámico, salicílico, *p*-aminosalicílico, pamoico y similares.

Las sales de adición farmacéuticamente aceptables mencionadas en lo que antecede se pretende que comprendan las formas de sales de adición de base no tóxicas, terapéuticamente activas, que son capaces de formar los compuestos de fórmula (I). Los ejemplos de dichas formas de sales de adición de base son, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, y también las sales con aminas farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, amoniaco, alquilaminas, benzatina, *N*-metil-D-glucamina, hidrabamina, aminoácidos, por ejemplo arginina, lisina.

A la inversa, dichas formas de sales se pueden convertir por tratamiento con una base o ácido adecuados en la forma de ácido o base libres.

La expresión sal de adición como se usa en lo que antecede, también comprende los solvatos que pueden formar los compuestos de fórmula (I), así como las sales de los mismos. Dichos solvatos son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.

La expresión formas isómeras estereoquímicas como se usa en lo que antecede define las diferentes posibles formas isómeras así como conformaciones que puedan tener los compuestos de fórmula (I). Salvo que se mencione o indique otra cosa, la designación química de los compuestos indica la mezcla de todas las posibles formas isómeras estereoquímicas y conformacionales, conteniendo dichas mezclas todos los diastereoisómeros, enantiómeros y/o confórmeros de la estructura molecular básica. Todas las formas isómeras estereoquímicas de los compuestos de fórmula (I), tanto en forma pura como en mezcla entre sí, se pretende que estén abarcadas dentro del alcance de la presente invención.

Un grupo interesante de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I), en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(i) *n* es 1 o 2; en particular *n* es 1

(ii) *L* representa un conector C_1 sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo C_{1-4} , preferiblemente un conector C_1 sustituido con metilo;

(iii) *M* representa un enlace directo o un alcanodiilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} ; en particular *M* representa un alcanodiilo C_{1-2} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} ; preferiblemente *M* representa un conector C_1 opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

(iv) R^1 representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} , o alquiloxi C_{1-4} sustituido con halógeno;

(v) R^2 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} o Ar^1 -alquiloxi(C_{1-4});

(vi) R^3 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} , alquiloxi C_{1-4} o ciano;

(vii) R^4 representa hidrógeno, halógeno, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} ;

(viii) R^5 representa hidrógeno, alquilo C_{1-4} o Ar^2 -alquilo(C_{1-4}); en particular hidrógeno;

(ix) R^6 representa hidrógeno, halógeno o alquiloxi C_{1-4} ; en particular hidrógeno, cloro, fluoro, bromo o metoxi;

(x) Ar^1 representa fenilo;

(xi) Ar^2 representa fenilo o naftilo;

Otro grupo de compuestos consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(i) *n* es 1

(ii) *M* representa un conector alcanodiilo C_{2-3} opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} ;

(iii) R^5 representa Ar^2 -alquilo(C_{1-4});

(iv) R^6 representa halógeno, alquilo C_{1-4} o alquiloxi C_{1-4} .

Otro grupo de compuestos interesantes consiste en los compuestos de fórmula (I) en la que se aplica una o más de las siguientes restricciones:

(i) n es 1;

(ii) L representa un conector C₁ sustituido con etilo o metilo;

5

(iii) M representa un conector C₁ opcionalmente sustituido con metilo;

(iv) R¹ y R² representan alquiloxi C₁₋₄, en particular metoxi, o R¹ y R² considerados junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman 1,3-benzodioxolilo sustituido con halógeno;

10

(v) R³ representa cloro, fluoro, metilo o hidrógeno;

(vi) R⁴ representa cloro, fluoro o metilo;

15

(vii) R⁵ representa hidrógeno;

(viii) R⁶ representa hidrógeno.

20

Otro grupo interesante de compuestos son los compuestos de fórmula (I) en la que L representa un conector C₁ sustituido con alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo(C₁₋₄), en el que dicho alquilo C₁₋₄, alquiloxi(C₁₋₄)-alquilo(C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo(C₁₋₄) está en la configuración S.

En una realización preferida, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

25

3-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-(1-fenilpropil)-2-pirrolidinona;

3-[(2,6-Difluorofenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

30

3-[(2,6-Dimetilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-piperidinona;

3-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

3-[1-(2-Metilfenil)etil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

35

3-[(2-Cloro-3,4-dimetoxifenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

3-[(2,6-Dimetilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-piperidinona, o

3-[(2-Metilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona,

40

los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables o una forma estereoquímica isómera de los mismos.

En una realización más preferida, los compuestos de fórmula (I) se seleccionan del grupo que consiste en:

45

3-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-(1-fenilpropil)-2-pirrolidinona;

3-[(2,6-Difluorofenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

50

3-[(2,6-Dimetilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-piperidinona;

3-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

3-[1-(2-Metilfenil)etil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

55

3-[(2-Metilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona,

los N-óxidos, sales de adición farmacéuticamente aceptables o una forma estereoquímica isómera de los mismos.

60

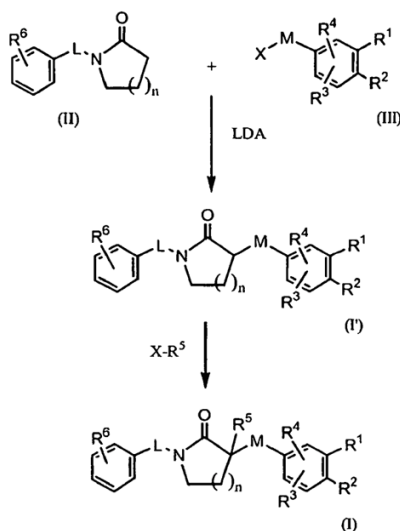
En un aspecto adicional, la presente invención proporciona cualquiera de los grupos de compuestos mencionados antes, para usar como una medicina. En particular, en el tratamiento o prevención de patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol, tales como la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad y glaucoma.

65

Los derivados de 1,3-pirrolidinina de la presente invención, se preparan en general por alquilación de la lactama (II) adecuada con un haluro de alquilo (III) adecuado en presencia de una base tal como, por ejemplo, (diisopropilamino)litio (LDA) o *sec*-butil-litio, opcionalmente en presencia de un codisolvente tal como, por ejemplo,

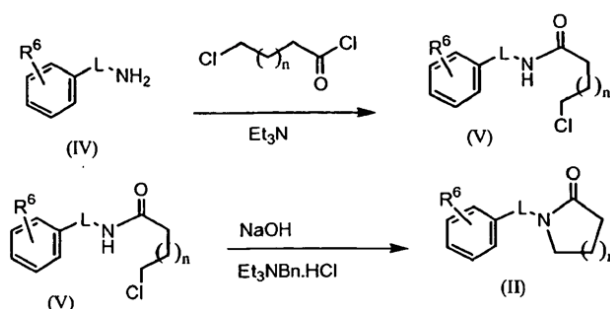
- 5 N,N',N"-hexametilfosforamida (HMPA) o una sal tal como por ejemplo LiBr (esquema 1). Esta reacción normalmente se lleva a cabo en un disolvente inerte tal como, por ejemplo, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o cloruro de metileno. La temperatura de reacción y el tiempo de reacción se pueden alterar dependiendo del material de partida o reactivos, pero normalmente se lleva a cabo en un par de horas a temperaturas bajas (-50°C - -90°C). En algunos casos, la reacción de acoplamiento es lenta y la mezcla debe mantenerse hasta completarse. En estos casos, la temperatura puede elevarse hasta (-10°C - -30°C).

Esquema 1



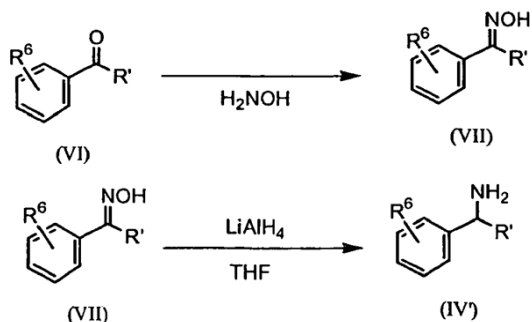
- 10 La lactama de fórmula (II) adecuada anterior, en general se prepara haciendo reaccionar aminas de fórmula (IV) conocidas con cloruro de 4-clorobutanoilo o cloruro de 5-cloropentanoilo en presencia de una base, tal como por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato sódico o hidrogenocarbonato sódico, en un disolvente adecuado tal como, por ejemplo, diclorometano, éter diisopropílico, tetrahidrofurano o cloruro de metileno (esquema 2). La reacción típicamente se lleva a cabo en dos etapas, en las que, en una primera etapa se añade el cloruro de 4-clorobutanoilo o cloruro de 5-cloropentanoilo a la amina de fórmula (IV) en condiciones básicas, usando, por ejemplo, trietilamina en diclorometano, para formar la amida de fórmula (V). En la segunda etapa, tras la adición de una base fuerte tal como hidróxido sódico, una reacción de adición nucleófila interna proporciona la lactama de fórmula (II).
- 15

Esquema 2



- 20 Las aminas de fórmula (IV) se preparan en general usando técnicas conocidas en la materia, véase, por ejemplo en: "Introduction to organic chemistry" Streitwieser and Heathcock - Macmillan Publishing Co., Inc. - Segunda edición - New York - Sección 24.6 pág. 742-753, y comprenden la síntesis a través de alquilación indirecta de los haluros de (hetero)arilo adecuados, en particular por síntesis de Gabriel, por reducción de los correspondientes compuestos nitro o nitrilo, por aminación reductora usando, por ejemplo, la reacción de Eschweiler-Clarke y por la reducción de oximas (VI) que se pueden preparar a partir de aldehídos o cetonas (VII) por reacción con hidroxilamina (esquema 3). En este último caso, las oximas se reducen con hidruro de litio y aluminio o hidrogenación catalítica, usando un catalizador adecuado tal como níquel Raney, llevándose a cabo dicha reducción en un disolvente anhidro inerte tal como éter o tetrahidrofurano (THF).
- 25
- 30

Esquema 3



En el que R' representa alquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₃)-alquilo(C₁₋₄), hidroxialquilo C₁₋₄, alquilo(C₁₋₃) o fenil-alquilo(C₁₋₄) y R⁶ es como se ha definido para los compuestos de fórmula (I). Se proporcionan ejemplos adicionales para la síntesis de compuestos de fórmula (I) usando cualquiera de los procedimientos de síntesis mencionados antes, en la parte experimental en lo sucesivo.

Cuando sea necesario o conveniente, se puede llevar a cabo una cualquiera o más de las siguientes etapas adicionales en cualquier orden:

- (i) eliminación de cualquier grupo o grupos protectores que queden;
- (ii) conversión de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en otro compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (iii) conversión de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo en una sal, una amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (iv) conversión de una sal de amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo, en un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (v) conversión de una sal de amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo, en otra sal de adición farmacéuticamente aceptable de amina cuaternaria o un solvato de un compuesto de fórmula (I) o una forma protegida del mismo;
- (vi) cuando el compuesto de fórmula (I) se obtiene como una mezcla de enantiómeros (R) y (S), resolución de la mezcla para obtener el enantiómero deseado.

Los expertos en la materia apreciarán que en el procedimiento descrito antes, puede ser necesario bloquear los grupos funcionales de los compuestos intermedios mediante grupos protectores.

Los grupos funcionales que es conveniente proteger incluyen hidroxilo, amino y ácido carboxílico. Los grupos protectores adecuados para hidroxilo incluyen grupos trialquililililo (por ejemplo terc-butildimetilsililo, terc-butildifenilsililo o trimetilsililo), bencilo y tetrahidropiranilo. Los grupos protectores adecuados para amino incluyen terc-butiloxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Los grupos protectores adecuados para ácido carboxílico incluyen ésteres de alquilo C₍₁₋₆₎ o bencilo.

La protección y desprotección de grupos funcionales puede tener lugar antes o después de una etapa de reacción.

El uso de grupos protectores se describe con detalle en "Protective Groups in Organic Synthesis" 2nd edition, T W Greene & P G M Wutz, Wiley Interscience (1991).

Adicionalmente, los átomos de N en compuestos de fórmula (I) se pueden metilar por procedimientos conocidos en la materia, usando CH₃-I en un disolvente adecuado, tal como, por ejemplo, 2-propanona, tetrahidrofurano o dimetilformamida.

Los compuestos de fórmula (I), también se pueden convertir unos en otros siguiendo procedimientos conocidos en la materia de transformación de grupos funcionales, de los cuales se mencionan algunos ejemplos en lo sucesivo.

Las formas isómeras estereoquímicas de los compuestos de fórmula (I), se pueden obtener por aplicación de procedimientos conocidos en la materia. Los diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución contracorriente, cromatografía líquida, y similares.

Algunos de los compuestos de fórmula (I) y algunos de los compuestos intermedios en la presente invención, pueden contener un átomo de carbono asimétrico. Las formas estereoquímicas isómeras puras de dichos compuestos y dichos compuestos intermedios se pueden obtener por aplicación de procedimientos conocidos en la materia. Por ejemplo, los diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos físicos tales como cristalización selectiva y técnicas cromatográficas, por ejemplo, distribución contracorriente, cromatografía líquida, y procedimientos similares. Los enantiómeros se pueden obtener a partir de mezclas racémicas convirtiendo primero dichas mezclas racémicas con agentes de resolución adecuados tales como, por ejemplo, ácido quirales, en mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros, después separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros; después separando físicamente dichas mezclas de sales o compuestos diastereoisómeros, por ejemplo, por cristalización selectiva o técnicas cromatográficas, por ejemplo, cromatografía líquida y procedimientos similares; y finalmente convirtiendo dichas sales o compuestos diastereoisómeros en los correspondientes enantiómeros. Las formas isómeras estereoquímicas puras también se pueden obtener a partir de formas isómeras estereoquímicas puras de los compuestos intermedios y materiales de partida adecuados, con la condición de que las reacciones intermedias se produzcan de forma estereoespecífica.

Una forma alternativa de separar las formas enantiómeras de los compuestos de fórmula (I) y compuestos intermedios, implica cromatografía líquida, en particular cromatografía líquida usando una fase estacionaria quiral.

Algunos de los compuestos intermedios y materiales de partida usados en los procedimientos de reacción mencionados en lo que antecede son compuestos conocidos y pueden estar disponibles en el comercio o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos conocidos en la materia.

Los compuestos de la presente invención son útiles porque tienen propiedades farmacológicas. Por lo tanto, se pueden usar como medicinas, en particular para tratar patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol, tales como por ejemplo, la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad y glaucoma.

Como se describe en la parte experimental en lo sucesivo, el efecto inhibitorio de los presentes compuestos en la actividad de la 11 β -HSD1-reductasa (conversión de cortisona en cortisol) se ha demostrado in vitro, en un ensayo enzimático usando la enzima 11 β -HSD1 recombinante, midiendo la conversión de cortisona en cortisol, usando procedimientos de purificación y cuantificación por HPLC. La inhibición de la 11 β -HSD1-reductasa también se demostró in vitro, en un ensayo basado en células, que comprende poner en contacto las células que expresan 11 β -HSD1 con los compuestos a ensayar y evaluar el efecto de dichos compuestos en la formación de cortisol en el medio celular de estas células. Las células usadas preferiblemente en un ensayo de la presente invención, se seleccionan del grupo que consiste en células de fibroblasto de ratón 3T3-L1, células HepG2, células renales de cerdo, en particular células LCC-PK1 y hepatocitos de rata.

Por consiguiente, la presente invención proporciona compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas isómeras estereoquímicas farmacéuticamente aceptables para usar en terapia. Más en particular, en el tratamiento o prevención de patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol, tales como la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad y glaucoma. Los compuestos de fórmula (I) y sus N-óxidos, sales de adición, aminas cuaternarias y formas isómeras estereoquímicas farmacéuticamente aceptables pueden denominarse en lo sucesivo, por lo tanto, compuestos de acuerdo con la invención.

En vista de la utilidad de los compuestos de acuerdo con la invención, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un animal, por ejemplo, un mamífero incluyendo seres humanos, que padecen una patología asociada con el exceso de formación de cortisol, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la presente invención. Dicho procedimiento comprende la administración sistémica o tópica de una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la invención, a animales de sangre caliente, incluyendo seres humanos.

Por lo tanto, un objeto de la presente invención es proporcionar un compuesto de acuerdo con la presente invención para usar como una medicina. En particular, para usar el compuesto de acuerdo con la presente invención en la fabricación de un medicamento para tratar patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol, tales como por ejemplo la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad y glaucoma.

La cantidad de un compuesto de acuerdo con la presente invención, también denominado aquí el principio activo, que se requiere para conseguir un efecto terapéutico variará, por supuesto, con el compuesto particular, la vía de administración, la edad y el estado de la persona recibidora, y el trastorno o enfermedad particular que se va a tratar. Una dosis diaria adecuada sería de 0,001 mg/kg a 500 mg/kg de peso corporal, en particular de 0,005 mg/kg a 100 mg/kg de peso corporal. Un procedimiento de tratamiento también puede incluir administrar el principio activo en un régimen de entre 1 y 4 tomas al día.

Aunque se puede administrar el principio activo solo, se prefiere presentarlo como una composición farmacéutica.

Por consiguiente, la presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la presente invención, junto con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. El vehículo o diluyente debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la composición y no ser perjudicial para las personas receptoras del mismo.

5 Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden preparar por cualquier procedimiento bien conocido en la materia de la farmacia, por ejemplo, usando procedimientos tales como los descritos en Gennaro y col. Remington's Pharmaceutical Sciences (18th ed., Mack Publishing Company, 1990, véase en especial la Parte 8: Pharmaceutical preparations and their Manufacture). Se combina una cantidad terapéuticamente eficaz del
10 compuesto particular, en forma de base o forma de sal de adición, como principio activo, en mezcla íntima con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Estas composiciones farmacéuticas están convenientemente en una forma farmacéutica unitaria adecuada, preferiblemente, para la administración sistémica, tal como administración oral, percutánea o parenteral; o administración tópica tal como por inhalación, un pulverizador nasal, gotas oculares
15 o mediante una crema, gel, champú o similares. Por ejemplo, en la preparación de las composiciones en forma farmacéutica oral, se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales, tales como por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el caso de preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, jarabes, elixires y soluciones; y vehículos sólidos tales como almidones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agentes disgregantes y similares en el caso de polvos, píldoras, cápsulas y comprimidos. Debido a su facilidad de
20 administración, los comprimidos y las cápsulas representan la forma farmacéutica unitaria oral más ventajosa, en cuyo caso se usan obviamente vehículos farmacéuticos sólidos. Para composiciones parenterales, el vehículo normalmente comprenderá agua estéril, al menos en gran parte, aunque se pueden incluir otros ingredientes, por ejemplo, para ayudar a la solubilidad. Se pueden preparar soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el vehículo comprende solución salina, solución de glucosa o una mezcla de solución salina y de glucosa. También se
25 pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden usar vehículos líquidos, agentes de suspensión y similares, adecuados. En las composiciones adecuadas para la administración percutánea, el vehículo comprende opcionalmente un agente de potenciación de la penetración y/o un agente humectable adecuado, opcionalmente combinado con aditivos adecuados de cualquier naturaleza en proporciones minoritarias, cuyos aditivos no causan ningún efecto perjudicial significativo en la piel. Dichos aditivos pueden facilitar la administración en la piel y/o
30 pueden ser útiles para preparar las composiciones deseadas. Estas composiciones se pueden administrar de diferentes formas, por ejemplo, como un parche transdérmico, como formulaciones aplicadas con cuentagotas o como una pomada. Como composiciones adecuadas para la aplicación tópica, se pueden citar todas las composiciones usadas normalmente para la administración tópica de fármacos, por ejemplo, cremas, geles, apósitos, champús, tinturas, pastas, pomadas, bálsamos, polvos y similares. La aplicación de dichas composiciones
35 puede ser por aerosol, por ejemplo, con un propulsor tal como nitrógeno, dióxido de carbono, un freón, o sin un propulsor tal como un pulverizador con bomba, gotas, lociones o un semisólido tal como una composición espesada que se puede aplicar mediante una torunda. En particular, se usarán convenientemente composiciones semisólidas tales como bálsamos, cremas, gelatinas, pomadas y similares.

40 Es especialmente ventajoso formular las composiciones farmacéuticas mencionadas antes en forma farmacéutica unitaria para la facilidad de la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria como se usa en la memoria descriptiva y reivindicaciones en el presente documento, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de principio activo, calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico
45 requerido. Los ejemplos de dichas formas farmacéuticas unitarias son comprimidos (incluyendo comprimidos ranurados o recubiertos), cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, pastillas, soluciones o suspensiones inyectables, cucharaditas, cucharadas y similares, y múltiples separados de los mismos.

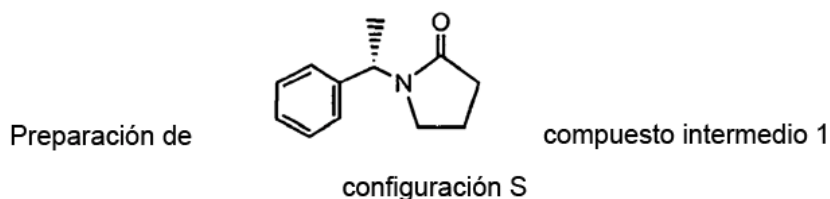
Con el fin de potenciar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones
50 farmacéuticas, puede ser ventajoso usar α -, β - o γ -ciclodextrinas o sus derivados. También codisolventes como alcoholes pueden mejorar la solubilidad y/o estabilidad de los compuestos de fórmula (I) en composiciones farmacéuticas. En la preparación de composiciones acuosas, obviamente las sales de adición de los presentes compuestos son más adecuadas debido a su mayor solubilidad en agua.

55 **Parte experimental**

En lo sucesivo, el término "t.a." significa temperatura ambiente. "THF" significa tetrahidrofurano, "Et₂O" significa éter dietílico, "DCM" significa diclorometano, "LDA" significa (diisopropilamino)lítico.

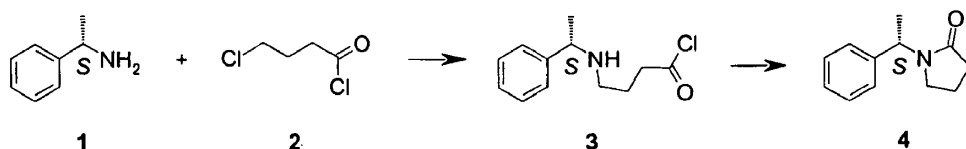
60 **A. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS INTERMEDIOS**

Ejemplo A1



5 A una disolución agitada de alfa-(S)-metilbencilamina (0,05 mol) y trietilamina (Et₃N) (0,055 mol) en DCM (200 ml) se añadió gota a gota una disolución de cloruro de 4-clorobutanoilo (0,055 mol) en DCM (100 ml) a -10°C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente hasta conversión total (control por TLC). La mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl 1 N. Se añadieron a la fase orgánica 100 ml de disolución de hidróxido sódico al 50% junto con cloruro de benciltriethylamonio (0,05 mol). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción así obtenida se lavó con HCl 1 N, solución de NaHCO₃ al 5%, agua y salmuera. La fase orgánica se separó, se secó sobre sulfato magnésico y se concentró para dar 9,5 g del compuesto intermedio 1 en forma de un aceite incoloro.

Alternativamente, el compuesto intermedio 1 se prepara de acuerdo con el siguiente esquema de reacción;

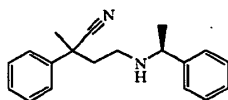


15 En una disolución agitada de 7 ml de Et₃N en 300 ml de CH₂Cl₂ se introdujo gota a gota en el espacio de 0,5 h una disolución de 6,00 g (0,0495 mol) del compuesto 1 en 100 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó a t.a. hasta que no se vio amina 1 de partida por TLC (eluido con Et₂O; la formación del compuesto intermedio 2 se podía controlar R_f=0,5). La mezcla se lavó con HCl 2 N (para separar la Et₃N todavía presente). Se introdujeron en la mezcla de reacción TEBA (cloruro de benciltriethylamonio) 1,13 g (0,00495 mol) y NaOH(ac.) (50 g en 60 ml de H₂O). La mezcla se agitó durante la noche, se separó la capa orgánica y se acidificó con HCl 2 N. Se lavó con NaHCO₃ (5%), H₂O y se secó (NaSO₄). Después de evaporar el disolvente, se aislaron 10,10 g de producto bruto. Se cromatografió (columna h = 260 mm, Ø = 46 mm, 195 g de gel de sílice de malla 230-400, eluyente Et₂O) para dar 1,43 g del compuesto intermedio 3 y 7,28 g del compuesto 4 (78%).

25 Datos de RMN para el compuesto 4: CDCl₃, 1,52 (d, 3H, CH₃); 1,93 (m, 2H, CH₂); 2,42 (m, 2H, CH₂); 2,99 y 3,31 (2x m, H^A y H^B, NCH₂); 5,50 (cuart., 1H, NCH); 7,32-7,48 (m, 5H-aromático).

Ejemplo A2

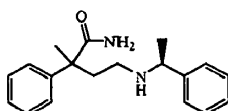
30 a) Preparación de



35 compuesto intermedio 5

40 Una mezcla de α-metil-α-(2-oxoetil)-bencenoacetnitrilo (0,0086 mol) y (S)-α-metil-bencenometanamina (0,009 mol) en metanol (50 ml) se hidrogenó durante la noche con paladio sobre carbono activado (0,5 g) como catalizador en presencia de una disolución de tiofeno (1 ml). Después de la absorción de hidrógeno (1 equiv.), el catalizador se separó por filtración y el filtrado se evaporó dando 2,2 g del compuesto intermedio 5.

b) Preparación de

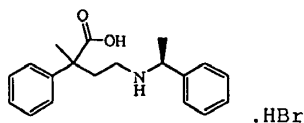


45 compuesto intermedio 6

50 Una mezcla del compuesto intermedio 5 (0,007 mol) en ácido sulfúrico (25 ml) se agitó a temperatura ambiente a lo largo del fin de semana. La mezcla de reacción se vertió sobre hielo, después se neutralizó con una disolución de NaOH (50%) y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se separó, se lavó, se secó, se filtró y el disolvente se

evaporó, dando 1,8 g (85,7 %) del compuesto intermedio 6.

c) Preparación de



5

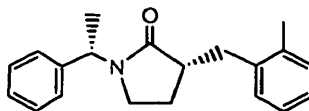
compuesto intermedio 7

Una mezcla del compuesto intermedio 6 (0,0057 mol) en ácido bromhídrico (48%) (50 ml) se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 1 h, después durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, dando 1,4 g del compuesto intermedio (7).

B. PREPARACIÓN DE LOS COMPUESTOS

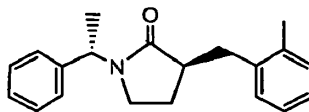
15 Ejemplo B1

Preparación de



20

compuesto 1 y de



25

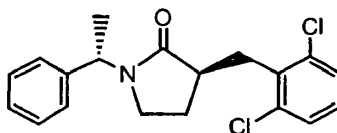
compuesto 2

A una disolución agitada de 0,60 g (3,17 mmol) del compuesto intermedio 1 en 15 ml de THF, enfriada a -80 °C, se añadieron 1,2 equivalentes de LDA (disolución 2 M en THF/heptano/etilbenceno) y la mezcla se agitó durante 30 - 45 min a -80 °C. Se añadió el correspondiente halogenuro de bencilo, es decir, el 1-metil-2-clorometilbenceno (1,05 equivalentes) a -80 °C y la mezcla de reacción se agitó 1 h a esta temperatura y 1 h adicional a -60 °C. La reacción se controló por TLC y se mantuvo a -60 °C hasta completarse. La mezcla de reacción así obtenida se hidrolizó con HCl 2 N, se extrajo con Et₂O, se lavó con disolución acuosa de NaHCO₃ al 5%, y se secó sobre Na₂SO₄. La purificación de los diastereoisómeros se realizó por cromatografía en columna en gel de sílice (malla 230-400) con éter de petróleo/Et₂O (de 2:1 a 4:1 dependiendo del correspondiente compuesto), dando los compuestos 1 y 2.

35

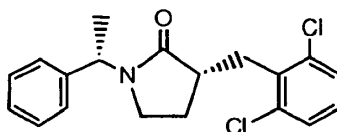
Ejemplo B2

Preparación de



40

compuesto 13 y de



45

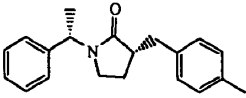
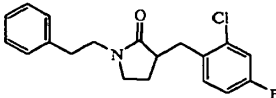
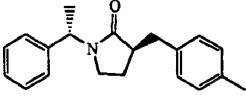
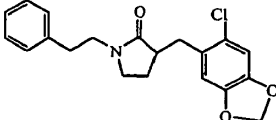
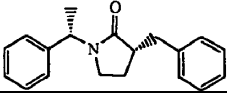
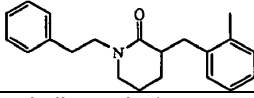
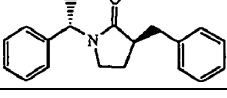
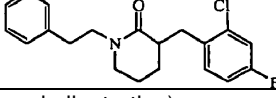
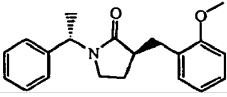
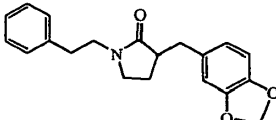
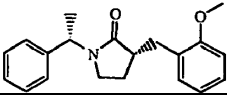
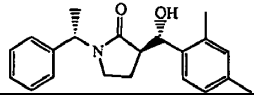
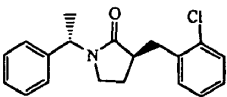
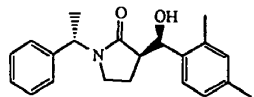
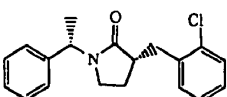
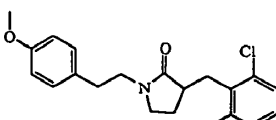
compuesto 14

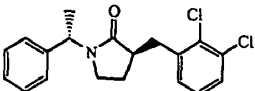
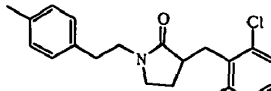
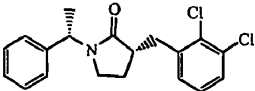
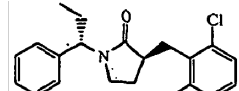
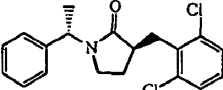
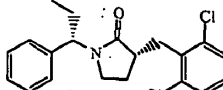
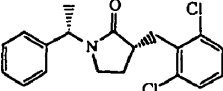
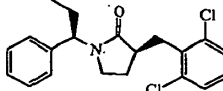
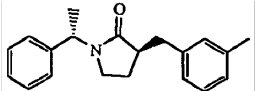
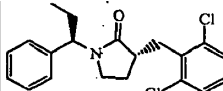
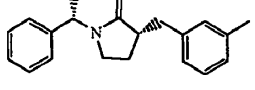
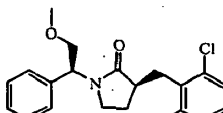
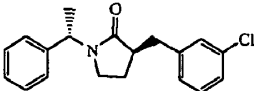
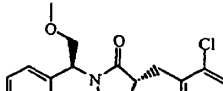
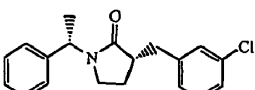
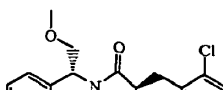
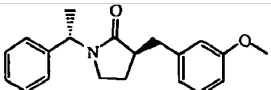
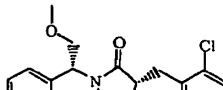
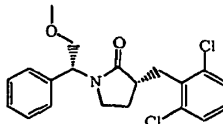
En un matraz Schlenk secado a la llama, se disolvieron 0,80 g (4,23 mmol) del compuesto intermedio 1 en 5 ml de THF y se enfriaron a -80 °C. Se introdujo LDA (1,3 equivalentes, 2,7 ml, disolución comercial aproximadamente 2 M

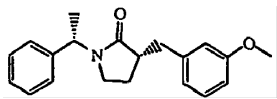
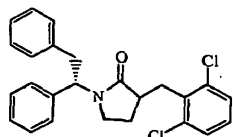
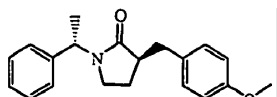
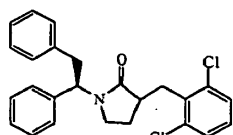
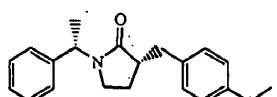
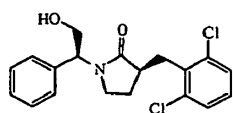
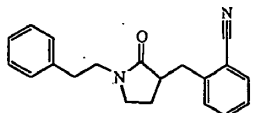
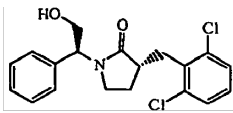
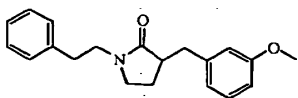
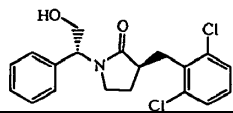
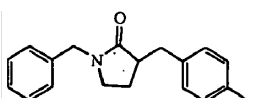
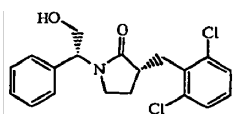
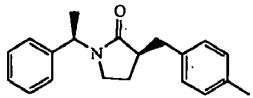
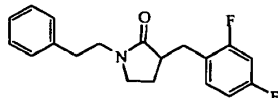
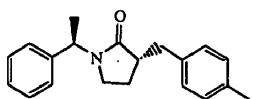
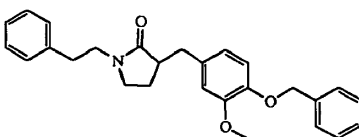
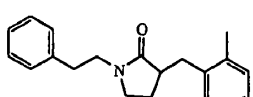
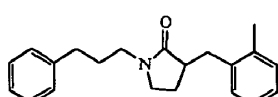
5 en THF/heptano/etilbenceno) mediante jeringa, y la mezcla se agitó durante 30 min a -80°C . Se introdujo bromuro de 2,6-diclorobencilo (1,42 g, 5,92 mmol) en forma sólida y la mezcla de reacción se agitó durante 30 min a -80°C hasta completarse la reacción (demostrado por TLC). La mezcla se inactivó con HCl 2 N, después se extrajo con Et_2O y la capa orgánica se lavó con NaHCO_3 (5% ac.), H_2O , y se secó con Na_2SO_4 . Después de evaporar el disolvente, se aislaron 1,81 g del producto bruto. Se cromatografió (columna h = 580 mm, \varnothing = 32 mm, 180 g de gel de sílice malla 230-400, eluyente éter de petróleo/ Et_2O = 5:1) para dar 0,61 g del compuesto 14 () (cristales incoloros, p.f. $75-76^{\circ}\text{C}$) y 0,75 g del compuesto 13 () (cristales incoloros, p.f. $98-99^{\circ}\text{C}$), que corresponde a 93% de rendimiento total.

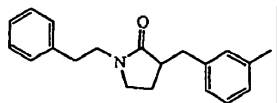
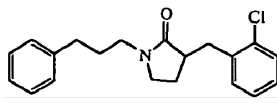
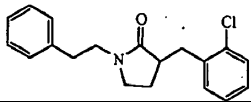
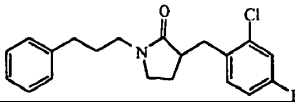
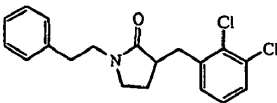
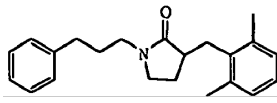
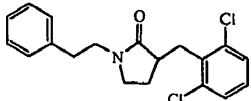
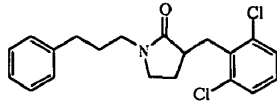
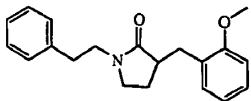
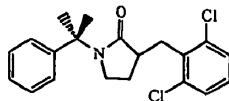
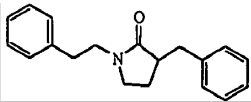
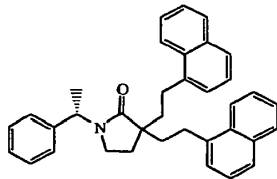
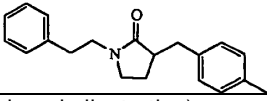
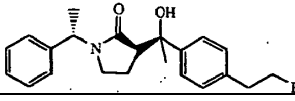
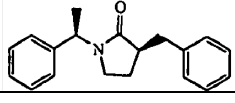
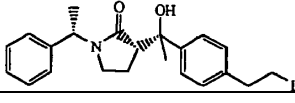
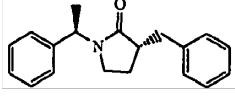
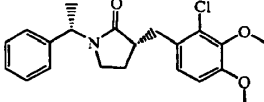
10 La tabla 1 lista los compuestos que se prepararon de acuerdo con los ejemplos anteriores.

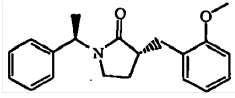
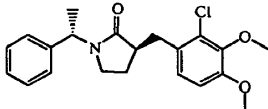
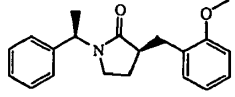
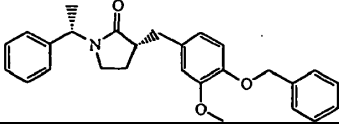
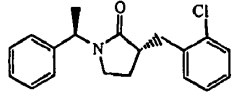
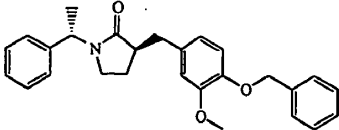
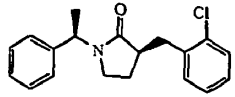
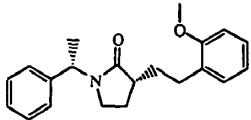
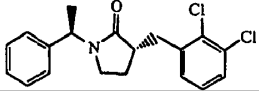
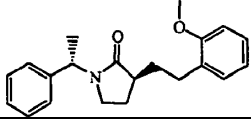
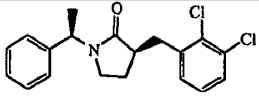
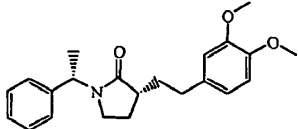
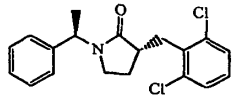
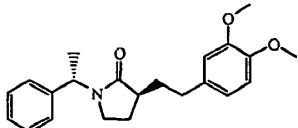
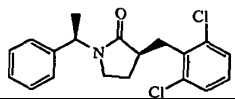
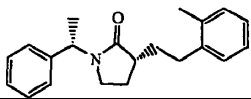
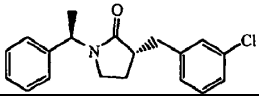
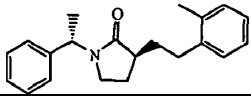
Tabla 1

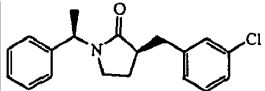
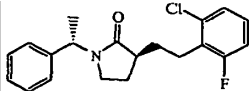
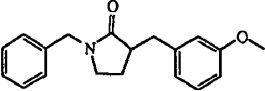
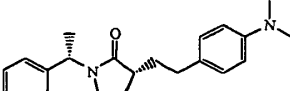
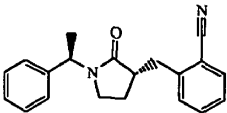
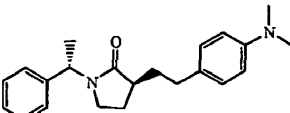
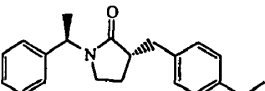
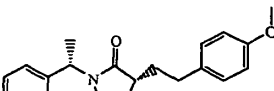
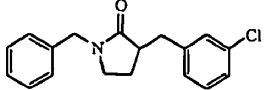
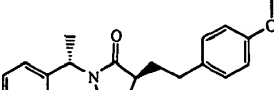
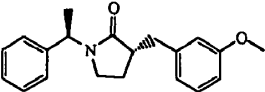
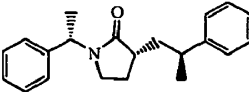
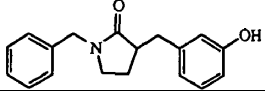
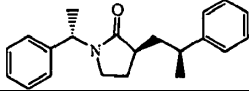
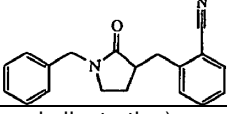
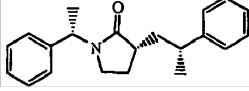
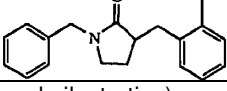
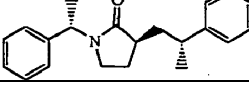
	
Comp. n° 3	Comp. n° 85 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 4	Comp. n° 86 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 5	Comp. n° 87 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 6	Comp. n° 88 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 7	Comp. n° 89 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 8	Comp. n° 90
	
Comp. n° 9	Comp. n° 91
	

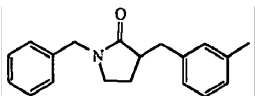
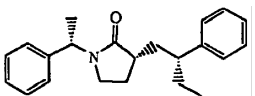
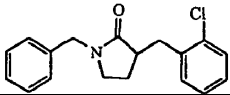
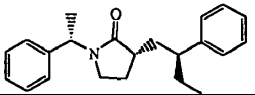
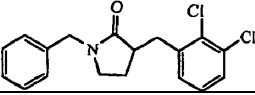
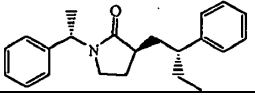
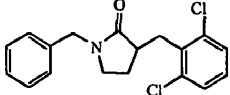
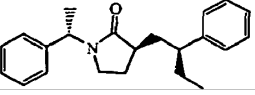
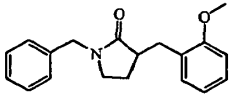
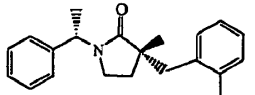
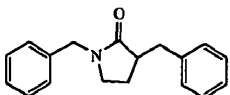
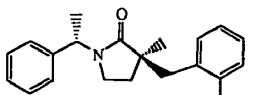
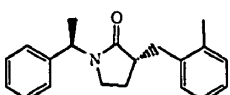
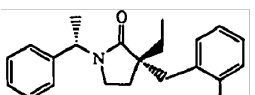
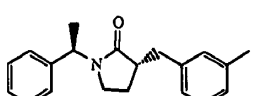
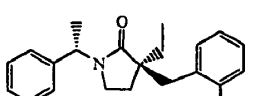
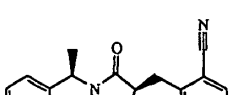
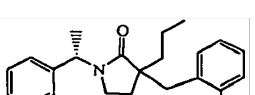
Comp. nº 10	Comp. nº 92 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. nº 11	Comp. nº 93 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. nº 12	Comp. nº 94
	
Comp. nº 13	Comp. nº 95
	
Comp. nº 14	Comp. nº 96
	
Comp. nº 15	Comp. nº 97
	
Comp. nº 16	Comp. nº 98
	
Comp. nº 17	Comp. nº 99
	
Comp. nº 18	Comp. nº 100
	
Comp. nº 19	Comp. nº 101
	

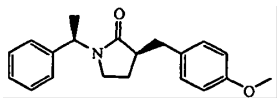
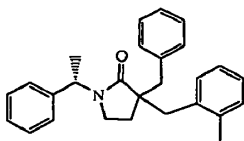
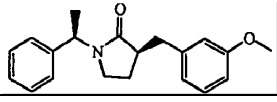
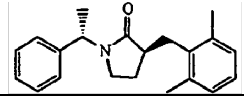
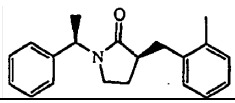
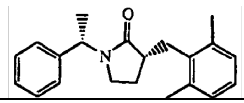
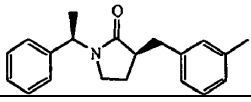
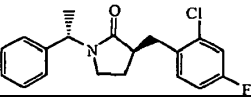
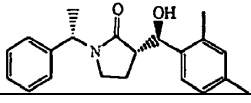
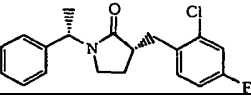
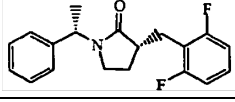
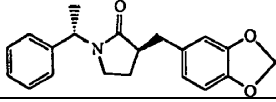
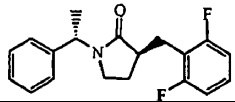
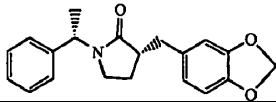
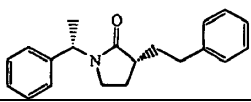
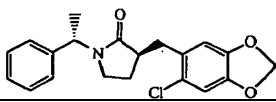
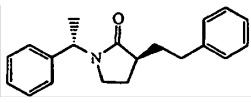
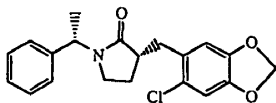
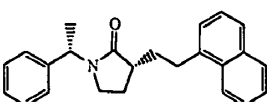
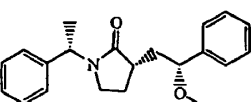
	
Comp. n° 20	Comp. n° 102
	
Comp. n° 21	Comp. n° 103
	
Comp. n° 22	Comp. n° 104
	
Comp. n° 23 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 105
	
Comp. n° 24 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 106
	
Comp. n° 25 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 107
	
Comp. n° 26	Comp. n° 108 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 27	Comp. n° 109 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 28 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 110 (ejemplo ilustrativo)

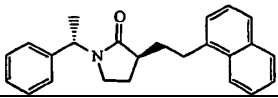
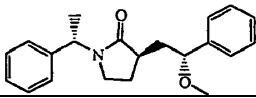
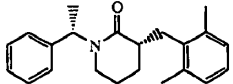
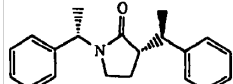
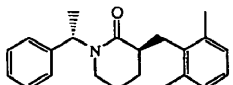
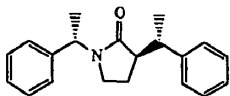
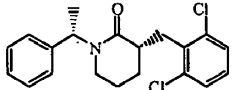
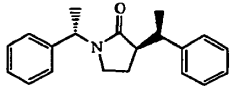
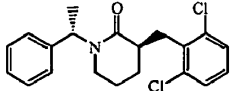
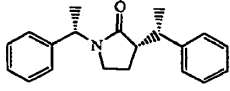
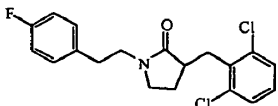
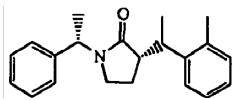
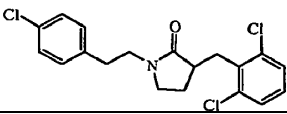
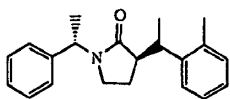
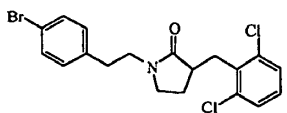
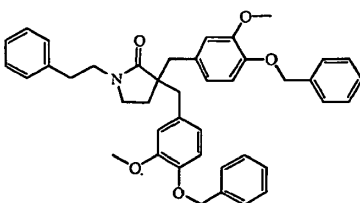
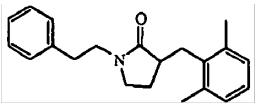
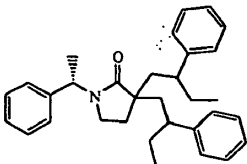
	
Comp. n° 29 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 111 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 30 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 112 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 31 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 113 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 32 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 114 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. n° 33 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 115
	
Comp. n° 34 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 116
	
Comp. n° 35 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 117
	
Comp. n° 36	Comp. n° 118
	
Comp. n° 37	Comp. n° 119

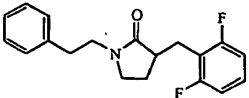
	
Comp. n° 38	Comp. n° 120
	
Comp. n° 39	Comp. n° 121
	
Comp. n° 40	Comp. n° 122
	
Comp. n° 41	Comp. n° 123
	
Comp. n° 42	Comp. n° 124
	
Comp. n° 43	Comp. n° 125
	
Comp. n° 44	Comp. n° 126
	
Comp. n° 45	Comp. n° 127
	
Comp. n° 46	Comp. n° 128

	
Comp. n° 47	Comp. n° 129
	
Comp. n° 48 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 130
	
Comp. n° 49	Comp. n° 131
	
Comp. n° 50	Comp. n° 132
	
Comp. n° 51 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 133
	
Comp. n° 52	Comp. n° 134
	
Comp. n° 53 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 135
	
Comp. n° 54 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 136
	
Comp. n° 55 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 137

	
Comp. n° 56 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 138
	
Comp. n° 57 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 139
	
Comp. n° 58 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 140
	
Comp. n° 59 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 141
	
Comp. n° 60 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 142
	
Comp. n° 61 (ejemplo ilustrativo)	Comp. n° 143
	
Comp. n° 62	Comp. n° 144
	
Comp. n° 63	Comp. n° 145
	
Comp. n° 64	Comp. n° 146

	
Comp. n° 65	Comp. n° 147
	
Comp. n° 66	Comp. n° 148
	
Comp. n° 67	Comp. n° 149
	
Comp. n° 68	Comp. n° 150
	
Comp. n° 69	Comp. n° 151
	
Comp. n° 70	Comp. n° 152
	
Comp. n° 71	Comp. n° 153
	
Comp. n° 72	Comp. n° 154
	
Comp. n° 73	Comp. n° 155
	

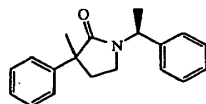
Comp. nº 74	Comp. nº 156
	
Comp. nº 75	Comp. nº 157
	
Comp. nº 76	Comp. nº 158
	
Comp. nº 77	Comp. nº 159
	
Comp. nº 78	Comp. nº 160
	
Comp. nº 79	Comp. nº 161
	
Comp. nº 80 (ejemplo ilustrativo)	Comp. nº 162
	
Comp. nº 81 (ejemplo ilustrativo)	Comp. nº 163
	
Comp. nº 82 (ejemplo ilustrativo)	Comp. nº 164 (ejemplo ilustrativo)
	
Comp. nº 83 (ejemplo ilustrativo)	Comp. nº 165

	
Comp. n° 84 (ejemplo ilustrativo)	

Ejemplo B3

Preparación de

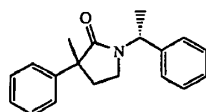
5



compuesto 166

- 10 Una mezcla del compuesto intermedio 7 (0,00033 mol) en cloruro de tionilo (2 ml) se agitó y se calentó a temperatura de reflujo durante 2 h, después se agitó y calentó a reflujo a lo largo del fin de semana a temperatura ambiente. El disolvente se evaporó y el residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con agua y se filtró a través de Extrelut, y después se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en tubos flash Triconex (eluyente: CH₂Cl₂/EtOAc 95/5). Las fracciones de producto se recogieron y el disolvente se evaporó, dando
- 15 0,0588 g (62,5 %) de compuesto 166.

Se preparó de forma similar



20

compuesto 167.

Comp. n°	datos de RMN	punto de fusión (°C)
1	CDCl ₃ ; 1,52 (d, CH ₃); 1,45-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,91-2,09 (m, H ^B -CH ₂); 2,33 (s, CH ₃); 2,47-2,60 (m, H ^A -CH ₂); 2,68-2,83 (m, CH); 2,83-2,97 (dt, H ^A -CH ₂); 3,10-3,25 (m, H ^B -CH ₂); 3,32-3,43 (dd, H ^B -CH ₂); 5,52 (q, CH); 7,03-7,18 (m, 4H-aromático); 7,20-7,39 (m, 5H-aromático)	
2	CDCl ₃ ; 1,41 (d, CH ₃); 1,46-1,62 (m, H ^A -CH ₂); 1,72-1,89 (m, H ^B -CH ₂); 2,23 (s, CH ₃); 2,40-2,62 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,62-2,75 (m, H ^A -CH ₂); 3,00-3,12 (dt, H ^B -CH ₂); 3,19-3,30 (dd, H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 6,93-7,07 (m, 4H-aromático); 7,08-7,25 (m, 5H-aromático)	
3	CDCl ₃ ; 1,38 (d, CH ₃); 1,51-1,69 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,95 (m, H ^B -CH ₂); 2,25 (s, CH ₃); 2,53-2,78 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,90-3,03 (dt, H ^B -CH ₂); 3,04-3,19 (m, H ^B -CH ₂); 5,44 (q, CH); 7,03 (s, 4H-aromático); 7,12-7,30 (m, 5H-aromático)	
4	CDCl ₃ ; 1,53 (d, CH ₃); 1,51-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,92-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,33 (s, CH ₃); 2,61-2,88 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,11-3,27 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,52 (q, CH); 7,09 (s, 4H-aromático); 7,18-7,38 (m, 5H-aromático)	
5	CDCl ₃ ; 1,45 (d, CH ₃); 1,59-1,80 (m, H ^A -CH ₂); 1,82-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,62-2,88 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,91-3,10 (m, H ^B -CH ₂); 3,13-3,31 (m, H ^B -CH ₂); 5,52 (q, CH); 7,09-7,42 (m, 10H-aromático)	
6	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,48-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,04 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,87 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,08-3,28 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,49 (q, CH); 7,10-7,36 (m, 10H-aromático)	
7	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,50-1,65 (m, H ^A -CH ₂); 1,82-1,98 (m, H ^B -CH ₂); 2,50-2,63 (m, H ^A -CH ₂); 2,75-2,92 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,07-3,20 (m, H ^B -CH ₂); 3,30-3,42 (dd, H ^B -CH ₂); 3,79 (s, CH ₃); 5,51 (q, CH); 6,78-6,90 (m, 2H-aromático); 7,10-7,19 (m, 2H-aromático); 7,19-7,37 (m, 5H-aromático)	
8	CDCl ₃ ; 1,42 (d, CH ₃); 1,51-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,70-1,86 (m, H ^B -CH ₂); 2,47-2,61 (m, H ^A -CH ₂); 2,63-2,80 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,98-3,12 (dt, H ^B -CH ₂); 3,20-3,32 (dd, H ^B -CH ₂); 3,73 (s, CH ₃); 5,45 (q, CH); 6,71-6,85 (m, 2H-aromático); 7,03-7,30 (m, 7H-aromático)	
9	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,58-1,81 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-2,00 (m, H ^B -CH ₂); 2,71-2,90 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,10-3,22 (dt, H ^B -CH ₂); 3,33-3,49 (m, H ^B -CH ₂); 5,53 (q, CH); 7,09-7,38 (m, 9H-aromático)	

ES 2 525 319 T3

10	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,52-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,90-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,70-2,97 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,12-3,25 (m, H ^B -CH ₂); 3,37-3,49 (dd, H -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,09-7,39 (m, 9H-aromático)
11	CDCl ₃ ; 1,46 (d, CH ₃); 1,50-1,73 (m, H ^A -CH ₂); 1,78-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,67-2,86 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,03-3,18 (dt, H ^B -CH ₂); 3,30-3,48 (m, H ^B -CH ₂); 5,46 (q, CH); 7,00-7,32 (m, 8H-aromático)
12	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,50-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,90-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,75-2,96 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,10-3,25 (m, H ^B -CH ₂); 3,40-3,51 (dd, H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,02-7,37 (m, 8H-aromático)
13	CDCl ₃ ; 1,56 (d, CH ₃); 1,78-1,92 (m, CH ₂); 2,76-2,88 (m, H ^A -CH ₂); 2,88-3,00 (m, CH); 3,01-3,16 (m, H ^A -CH ₂); 3,28-3,38 (m, H ^B -CH ₂); 3,43-3,57 (dd, H ^B -CH ₂); 5,53 (q, CH); 7,01-7,12 (m, 1H-aromático); 7,18-7,38 (m, 7H-aromático)
14	CDCl ₃ ; 1,52 (d, CH ₃); 1,68-1,88 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-1,99 (m, H ^B -CH ₂); 2,88-3,08 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,08-3,24 (m, H ^B -CH ₂); 3,48-3,60 (dd, H ^B -CH ₂); 5,51 (q, CH); 7,02-7,13 (m, 1H-aromático); 7,22-7,42 (m, 7H-aromático)
15	CDCl ₃ ; 1,46 (d, CH ₃); 1,60-1,77 (m, H ^A -CH ₂); 1,87-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,32 (s, CH ₃); 2,61-2,83 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,97-3,09 (dt, H ^B -CH ₂); 3,11-3,27 (m, H ^B -CH ₂); 5,52 (q, CH); 6,95-7,07 (m, 3H-aromático); 7,11-7,37 (m, 6H-aromático)
16	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,51-1,63 (m, H ^A -CH ₂); 1,90-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,31 (s, CH ₃); 2,58-2,70 (m, H ^A -CH ₂); 2,70-2,89 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,09-3,28 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 6,93-7,06 (m, 3H-aromático); 7,09-7,37 (m, 6H-aromático)
17	CDCl ₃ ; 1,46 (d, CH ₃); 1,57-1,73 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,63-2,83 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,97-3,09 (dt, H ^B -CH ₂); 3,10-3,25 (m, H ^B -CH ₂); 5,51 (q, CH); 7,04-7,37 (m, 9H-aromático)
18	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,46-1,62 (m, H ^A -CH ₂); 1,90-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,62-2,87 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,09-3,23 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,49 (q, CH); 7,00-7,36 (m, 9H-aromático)
19	CDCl ₃ ; 1,47 (d, CH ₃); 1,60-1,78 (m, H ^A -CH ₂); 1,87-2,03 (m, H ^B -CH ₂); 2,61-2,87 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,00-3,13 (dt, H ^B -CH ₂); 3,16-3,27 (m, H ^B -CH ₂); 3,79 (s, CH ₃); 5,51 (q, CH); 7,71-7,85 (m, 3H-aromático); 7,16-7,85 (m, 6H-aromático)
20	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,51-1,69 (m, H ^A -CH ₂); 1,92-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,90 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,10-3,28 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,77 (s, CH ₃); 5,50 (q, CH); 6,70-6,80 (m, 3H-aromático); 7,11-7,37 (m, 6H-aromático)
21	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,60-1,77 (m, H ^A -CH ₂); 1,87-2,01 (m, H ^B -CH ₂); 2,61-2,82 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,96-3,08 (dt, H ^B -CH ₂); 3,08-3,19 (m, H ^B -CH ₂); 3,77 (s, CH ₃); 5,50 (q, CH); 6,78-6,86 (m, 2H-aromático); 7,08-7,18 (m, 2H-aromático); 7,20-7,37 (m, 5H-aromático)
22	CDCl ₃ ; 1,49 (d, CH ₃); 1,50-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,89-2,05 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,82 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,05-3,21 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,76 (s, CH ₃); 5,48 (q, CH); 6,71-6,80 (m, 2H-aromático); 7,01-7,13 (m, 2H-aromático); 7,14-7,33 (m, 5H-aromático)
23	CDCl ₃ ; 1,60-1,78 (m, H ^A -CH ₂); 1,93-2,09 (m, H ^B -CH ₂); 2,68-2,88 (m, CH, CH ₂); 2,90-3,21 (m, 2x H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,27-3,38 (dd, H ^B -CH ₂); 3,42-3,65 (m, CH ₂); 7,12-7,67 (m, 9H-aromático)
24	CDCl ₃ ; 1,47-1,72 (m, H ^A -CH ₂); 1,89-2,04 (m, H ^B -CH ₂); 2,50-2,75 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,76-2,88 (t, CH ₂); 2,93-3,12 (m, CH ₂); 3,12-3,21 (dd, H ^B -CH ₂); 3,40-3,63 (m, CH ₂); 3,79 (s, CH ₃); 6,71-6,80 (m, 3H-aromático); 7,12-7,33 (m, 6H-aromático)
25	CDCl ₃ ; 1,61-1,79 (m, H ^A -CH ₂); 1,93-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,32 (s, CH ₃); 2,62-2,84 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,96-3,25 (m, H ^A -CH ₂ , 2x H ^B -CH ₂); 4,44 (dd, CH ₂); 7,05-7,34 (m, 9H-aromático)
26	CDCl ₃ ; 1,45 (d, CH ₃); 1,58-1,73 (m, H ^A -CH ₂); 1,81-1,99 (m, H ^B -CH ₂); 2,31 (s, CH ₃); 2,61-2,82 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,75-3,08 (dt, H ^B -CH ₂); 3,09-3,23 (m, H ^B -CH ₂); 5,52 (q, CH); 7,02-7,14 (m, 4H-aromático); 7,18-7,37 (m, 5H-aromático)
27	CDCl ₃ ; 1,42 (d, CH ₃); 1,40-1,60 (m, H ^A -CH ₂); 1,81-1,99 (m, H ^B -CH ₂); 2,23 (s, CH ₃); 2,50-2,78 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,00-3,18 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,41 (q, CH); 6,92-7,07 (m, 4H-aromático); 7,10-7,32 (m, 5H-aromático)
28	CDCl ₃ ; 1,53-1,71 (m, H ^A -CH ₂); 1,89-2,05 (m, H ^B -CH ₂); 2,23 (s, CH ₃); 2,41-2,55 (m, H ^A -CH ₂); 2,59-2,75 (m, CH); 2,80-2,90 (t, CH ₂); 3,03-3,20 (m, CH ₂); 3,23-3,35 (dd, H ^B -CH ₂); 3,44-3,68 (m, CH ₂); 7,07-7,34 (m, 9H-aromático)
29	CDCl ₃ ; 1,57-1,73 (m, H ^A -CH ₂); 1,89-2,04 (m, H ^B -CH ₂); 2,32 (s, CH ₃); 2,50-2,75 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,76-2,88 (t, CH ₂); 2,91-3,21 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,41-3,65 (m, CH ₂); 6,94-7,08 (m, 3H-aromático); 7,12-7,33 (m, 6H-aromático)
30	CDCl ₃ ; 1,60-1,76 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,01 (m, H ^B -CH ₂); 2,68-2,90 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,00-3,19 (m, CH ₂); 3,27-3,42 (m, H ^B -CH ₂); 3,43-3,67 (m, CH ₂); 7,10-7,37 (m, 9H-aromático)
31	CDCl ₃ ; 1,53-1,72 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,03 (m, H ^B -CH ₂); 2,69-2,90 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,01-3,20 (m, CH ₂); 3,31-3,46 (m, H ^B -CH ₂); 3,46-3,67 (m, CH ₂); 7,07-7,38 (m, 8H-aromático)
32	CDCl ₃ ; 1,72-1,97 (m, CH ₂); 2,80-2,91 (t, CH ₂); 2,91-3,27 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,38-3,48 (dd, H ^B -CH ₂); 3,48-3,68 (m, CH ₂); 7,03-7,35 (m, 8H-aromático)
33	CDCl ₃ ; 1,56-1,72 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,47-2,60 (m, H ^A -CH ₂); 2,68-2,80 (m, CH); 2,78-2,88 (t, CH ₂); 2,99-3,17 (m, CH ₂); 3,23-3,35 (dd, H ^B -CH ₂); 3,42-3,64 (m, CH ₂); 3,81 (s, CH ₃); 6,80-6,92 (m, 2H-aromático); 7,10-7,35 (m, 7H-aromático)

34	CDCl ₃ ; 1,55-1,71 (m, H ^A -CH ₂); 1,77-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,53-2,76 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,77-2,85 (t, CH ₂); 2,90-3,02 (dt, H ^A -CH ₂); 3,02-3,14 (m, H ^B -CH ₂); 3,14-3,23 (dd, H ^B -CH ₂); 3,40-3,62 (m, CH ₂); 7,12-7,33 (m, 10H-aromático)
35	CDCl ₃ ; 1,56-1,72 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,32 (s, CH ₃); 2,51-2,73 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,76-2,87 (t, CH ₂); 2,90-3,18 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,40-3,63 (m, CH ₂); 7,03-7,33 (m, 9H-aromático)
36	CDCl ₃ ; 1,38 (d, CH ₃); 1,52-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,96 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,77 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,90-3,01 (dt, H ^B -CH ₂); 3,07-3,22 (m, H ^B -CH ₂); 5,44 (q, CH); 7,08-7,29 (m, 10H-aromático)
37	CDCl ₃ ; 1,38 (d, CH ₃); 1,40-1,58 (m, H ^A -CH ₂); 1,77-1,92 (m, H ^B -CH ₂); 2,50-2,755 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,94-3,18 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,39 (q, CH); 7,01-7,28 (m, 10H-aromático)
38	CDCl ₃ ; 1,42 (d, CH ₃); 1,52-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,70-1,87 (m, H ^B -CH ₂); 2,47-2,61 (m, H ^A -CH ₂); 2,64-2,80 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,00-3,12 (dt, H ^B -CH ₂); 3,20-3,32 (dd, H ^B -CH ₂); 3,74 (s, CH ₃); 5,45 (q, CH); 6,72-6,84 (m, 2H-aromático); 7,03-7,28 (m, 7H-aromático)
39	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,42-1,59 (m, H ^A -CH ₂); 1,77-1,91 (m, H ^B -CH ₂); 2,42-2,54 (m, H ^A -CH ₂); 2,70-2,87 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,00-3,13 (m, H ^B -CH ₂); 3,22-3,35 (dd, H ^B -CH ₂); 3,72 (s, CH ₃); 5,44 (q, CH); 6,71-6,82 (m, 2H-aromático); 7,02-7,30 (m, 7H-aromático)
40	CDCl ₃ ; 1,38 (d, CH ₃); 1,49-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,69-1,87 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,77 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,97-3,10 (dt, H ^B -CH ₂); 3,23-3,38 (m, H ^B -CH ₂); 5,41 (q, CH); 6,95-7,26 (m, 9H-aromático)
41	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,38-1,59 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,99 (m, H ^B -CH ₂); 2,62-2,87 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,01-3,15 (m, H ^B -CH ₂); 3,30-3,41 (dd, H -CH ₂); 5,41 (q, CH); 6,95-7,11 (m, 2H-aromático); 7,12-7,29 (m, 7H-aromático)
42	CDCl ₃ ; 1,48 (d, CH ₃); 1,54-1,73 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,68-2,87 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,08-3,22 (m, H ^B -CH ₂); 3,35-3,52 (m, H ^B -CH ₂); 5,49 (q, CH); 7,02-7,23 (m, 8H-aromático)
43	CDCl ₃ ; 1,39 (d, CH ₃); 1,32-1,53 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,96 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,83 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,00-3,13 (m, H ^B -CH ₂); 3,28-3,42 (m, H ^B -CH ₂); 5,38 (q, CH); 6,91-7,27 (m, 8H-aromático)
44	CDCl ₃ ; 1,45 (d, CH ₃); 1,67-1,80 (m, CH ₂); 2,64-2,78 (m, H ^A -CH ₂); 2,76-2,89 (m, CH); 2,90-3,03 (m, H ^A -CH ₂); 3,13-3,26 (m, H ^B -CH ₂); 3,37-3,47 (dd, H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 6,90-7,00 (m, 1H-aromático); 7,08-7,26 (m, 7H-aromático)
45	CDCl ₃ ; 1,41 (d, CH ₃); 1,57-1,73 (m, H ^A -CH ₂); 1,72-1,88 (m, H ^B -CH ₂); 2,78-3,12 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,38-3,48 (dd, H ^B -CH ₂); 5,40 (q, CH); 6,90-7,01 (m, 1H-aromático); 7,10-7,30 (m, 7H-aromático)
46	CDCl ₃ ; 1,39 (d, CH ₃); 1,50-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,56-2,78 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,89-3,03 (dt, H ^B -CH ₂); 3,03-3,18 (m, H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 6,97-7,30 (m, 9H-aromático)
47	CDCl ₃ ; 1,39 (d, CH ₃); 1,33-1,52 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,95 (m, H ^B -CH ₂); 2,52-2,77 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,97-3,14 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,38 (q, CH); 6,89-7,27 (m, 9H-aromático)
48	CDCl ₃ ; 1,61-1,79 (m, H -CH ₂); 1,93-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,61-2,87 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,98-3,18 (m, CH ₂); 3,19-3,29 (dd, H ^B -CH ₂); 3,78 (s, CH ₃); 4,45 (q, CH ₂); 6,72-6,83 (m, 3H-aromático); 7,13-7,37 (m, 6H-aromático)
49	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,58-1,77 (m, H ^A -CH ₂); 1,85-2,00 (m, H ^B -CH ₂); 2,65-2,82 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,90-3,03 (m, H ^A -CH ₂); 3,05-3,18 (dt, H ^B -CH ₂); 3,28-3,40 (dd, H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 7,12-7,30 (m, 6H-aromático); 7,33-7,58 (m, 3H-aromático)
50	CDCl ₃ ; 1,37 (d, CH ₃); 1,52-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,78-1,93 (m, H ^B -CH ₂); 2,55-2,77 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,89-3,12 (m, 2x H -CH ₂); 3,71 (s, CH ₃); 5,43 (q, CH); 6,75 (m, 2H-aromático); 7,05 (m, 2H-aromático); 7,12-7,29 (m, 5H-aromático)
51	CDCl ₃ ; 1,41-1,60 (m, H ^A -CH ₂); 1,77-1,94 (m, H ^B -CH ₂); 2,51-2,71 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,81-3,14 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 4,31 (q, CH ₂); 6,90-7,23 (m, 9H-aromático)
52	CDCl ₃ ; 1,46 (d, CH ₃); 1,60-1,78 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,03 (m, H ^B -CH ₂); 2,61-2,85 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,00-3,13 (dt, H ^B -CH ₂); 3,14-3,28 (m, H ^B -CH ₂); 3,79 (s, CH ₃); 5,51 (q, CH); 6,71-6,83 (m, 3H-aromático); 7,13-7,38 (m, 6H-aromático)
53	CDCl ₃ ; 1,60-1,79 (m, H ^A -CH ₂); 1,87-2,05 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,89 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,89-3,17 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 4,42 (q, CH ₂); 6,60-6,90 (m, 3H-aromático); 7,01-7,36 (m, 6H-aromático); 8,32 (s, OH)
54	CDCl ₃ ; 1,63-1,85 (m, H ^A -CH ₂); 1,95-2,16 (m, H ^B -CH ₂); 2,75-2,96 (m, CH); 2,98-3,23 (m, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,32-3,53 (dd, H ^B -CH ₂); 4,46 (s, CH ₂); 7,07-7,68 (m, 9H-aromático)
55	CDCl ₃ ; 1,60-1,77 (m, H ^A -CH ₂); 1,95-2,10 (m, H ^B -CH ₂); 2,35 (s, CH ₃); 2,52-2,68 (m, H ^A -CH ₂); 2,68-2,77 (m, CH); 3,09-3,19 (m, CH ₂); 3,36-3,44 (dd, H ^B -CH ₂); 4,49 (s, CH ₂); 7,08-7,20 (m, 4H-aromático); 7,20-7,38 (m, 5H-aromático)
56	CDCl ₃ ; 1,60-1,78 (m, H ^A -CH ₂); 1,92-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,32 (m, CH ₃); 2,61-2,86 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,97-3,27 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 4,44 (q, CH ₂); 6,95-7,08 (m, 3H-aromático); 7,11-7,36 (m, 6H-aromático)
57	CDCl ₃ ; 1,52-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,64-2,86 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,95-3,07 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,28-3,42 (m, H ^B -CH ₂); 4,37 (s, CH ₂); 6,99-7,30 (m, 9H-aromático)

ES 2 525 319 T3

58	CDCl ₃ ; 1,60-1,79 (m, H ^A -CH ₂); 1,93-2,09 (m, H ^B -CH ₂); 2,79-2,97 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,07-3,19 (m, CH ₂); 3,41-3,56 (m, H ^B -CH ₂); 4,47 (s, CH ₂); 7,07-7,37 (m, 8H-aromático)	
59	CDCl ₃ 1,77-1,88 (m, CH ₂); 2,81-3,20 (m, 2x CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,32-3,50 (m, H ^B -CH ₂); 4,40 (q, CH ₂); 6,95-7,04 (m, 1H-aromático); 7,12-7,30 (7H-aromático)	
60	CDCl ₃ ; 1,62-1,79 (m, H ^A -CH ₂); 1,86-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,57-2,68 (m, H ^A -CH ₂); 2,79-2,94 (m, CH); 3,03-3,13 (m, CH ₂); 3,32-3,42 (dd, H ^B -CH ₂); 3,81 (s, CH ₃); 4,46 (s, CH ₂); 6,80-6,92 (m, 2H-aromático); 7,11-7,37 (m, 7H-aromático)	
61	CDCl ₃ ; 1,50-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,82-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,56-2,77 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,83-3,07 (m, CH ₂); 3,08-3,22 (m, H ^B -CH ₂); 4,34 (q, CH ₂); 7,03-7,26 (m, 10H-aromático)	
62	CDCl ₃ ; 1,46 (d, CH ₃); 1,52-1,69 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,28 (s, CH ₃); 2,44-2,58 (m, H ^A -CH ₂); 2,58-2,69 (m, CH); 2,69-2,82 (m, H ^A -CH ₂); 3,08-3,19 (dt, H ^B -CH ₂); 3,24-3,35 (dd, H ^B -CH ₂); 5,47 (q, CH); 7,00-7,12 (m, 4H-aromático); 7,14-7,32 (m, 5H-aromático)	
63	CDCl ₃ ; 1,39 (d, CH ₃); 1,52-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,95 (m, H ^B -CH ₂); 2,25 (s, CH ₃); 2,53-2,77 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,90-3,01 (dt, H ^B -CH ₂); 3,05-3,20 (m, H ^B -CH ₂); 5,45 (q, CH); 6,89-6,98 (m, 3H-aromático); 7,05-7,30 (m, 6H-aromático)	
64	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,45-1,63 (m, H ^A -CH ₂); 1,91-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,71-2,87 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,90-3,03 (m, H ^A -CH ₂); 3,04-3,19 (m, H ^B -CH ₂); 3,27-3,39 (dd, H ^B -CH ₂); 5,41 (q, CH); 7,10-7,29 (m, 6H-aromático); 7,31-7,46 (m, 2H-aromático); 7,49-7,57 (m, 1H-aromático)	
65	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,47-1,62 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-1,98 (m, H ^B -CH ₂); 2,53-2,77 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,01-3,15 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,71 (s, CH ₃); 5,41 (q, CH); 6,67-6,75 (m, 2H-aromático); 6,98-7,07 (m, 2H-aromático); 7,09-7,28 (m, 5H-aromático)	
66	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,50-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,91-2,07 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,90 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,10-3,27 (m, 2x H-CH ₂); 3,77 (s, CH ₃); 5,49 (q, CH); 6,69-6,80 (m, 3H-aromático); 7,10-7,34 (m, 6H-aromático)	
67	CDCl ₃ ; 1,53 (d, CH ₃); 1,49-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,93-2,10 (m, H ^B -CH ₂); 2,35 (s, CH ₃); 2,50-2,62 (m, H ^A -CH ₂); 2,70-2,85 (m, CH); 2,87-2,98 (dt, H ^A -CH ₂); 3,13-3,27 (m, H ^B -CH ₂); 3,34-3,45 (dd, HB-CH ₂); 5,53 (q, CH); 7,05-7,20 (m, 4H-aromático); 7,22-7,40 (m, 5H-aromático)	
68	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,53-1,65 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-1,99 (m, H ^B -CH ₂); 2,23 (s, CH ₃); 2,49-2,81 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,03-3,20 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 6,88-6,98 (m, 3H-aromático); 7,02-7,29 (m, 6H-aromático)	
69	CDCl ₃ ; 1,37-1,58 (m, H ^A -CH ₂); 1,56 (d, CH ₃); 1,61-1,77 (m, H ^B -CH ₂); 2,27 (s, CH ₃); 2,38 (s, CH ₃); 2,73-2,93 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,12-3,27 (dt, H ^B -CH ₂); 4,97 (d, CH); 5,51 (q, CH); 6,90-7,04 (m, 2H-aromático); 7,20-7,38 (m, 6H-aromático)	
70	CDCl ₃ ; 1,45 (d, CH ₃); 1,53-1,72 (m, H ^A -CH ₂); 1,77-1,91 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,79 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,08-3,30 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,45 (q, CH); 6,69-6,82 (m, 2H-aromático); 7,00-7,29 (m, 6H-aromático)	58-60
71	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,57-1,63 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,97 (m, H ^B -CH ₂); 2,52-2,90 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,01-3,17 (m, H ^B -CH ₂); 3,19-3,28 (m, H ^B -CH ₂); 5,42 (q, CH); 6,68-6,82 (m, 2H-aromático); 6,98-7,13 (m, 1H-aromático); 7,16-7,32 (m, 5H-aromático)	
72	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,52-1,68 (m, CH ₂); 1,94-2,09 (m, H ^A -CH ₂); 2,09-2,25 (m, CH); 2,25-2,38 (m, H ^B -CH ₂); 2,52-2,76 (m, CH ₂); 2,74-2,81 (m, H ^A -CH ₂); 3,10-3,22 (dt, H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 7,01-7,28 (m, 10H-aromático)	
73	CDCl ₃ ; 1,42 (d, CH ₃); 1,40-1,66 (m, CH ₂); 1,98-2,26 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,27-2,44 (m, H ^B -CH ₂); 2,49-2,74 (m, CH ₂); 2,78-2,90 (dt, H ^A -CH ₂); 3,04-3,19 (m, H ^B -CH ₂); 5,41 (q, CH); 7,02-7,30 (m, 10H-aromático)	
74	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,51-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,70-1,88 (m, H ^B -CH ₂); 1,97-2,13 (m, H ^A -CH ₂); 2,17-2,32 (m, CH); 2,34-2,50 (m, H ^B -CH ₂); 2,70-2,85 (q, H ^A -CH ₂); 3,04-3,25 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 5,45 (q, CH); 7,08-7,31 (m, 7H-aromático); 7,31-7,48 (m, 2H-aromático); 7,62 (m, 1H-aromático); 7,75 (m, 1H-aromático); 8,02 (m, 1H-aromático)	
75	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,48-1,66 (m, H ^A -CH ₂); 1,67-1,83 (m, H ^B -CH ₂); 2,02-2,20 (m, H ^A -CH ₂); 2,20-2,32 (m, CH); 2,40-2,57 (m, H ^B -CH ₂); 2,80-2,93 (dt, H ^A -CH ₂); 3,02-3,22 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 7,08-7,31 (m, 7H-aromático); 7,32-7,49 (m, 2H-aromático); 7,63 (m, 1H-aromático); 7,77 (m, 1H-aromático); 8,01 (m, 1H-aromático)	
76	CDCl ₃ ; 1,39-1,83 (m, 2x CH ₂); 1,5,3 (d, CH ₃); 2,38 (s, 2x CH ₃); 2,50-2,67 (m, CH); 2,69-2,88 (m, 2x H ^A -CH ₂); 3,05-3,19 (m, H ^B -CH ₂); 2,55-2,67 (dd, H ^B -CH ₂); 6,18 (q, CH); 7,00 (s, 3H-aromático); 7,17-7,34 (m, 5H-aromático)	
77	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,38-1,84 (m, 2x CH ₂); 2,38 (s, 2xCH ₃); 2,50-2,67 (m, CH); 2,70-2,87 (m, 2x H ^A -CH ₂); 3,03-3,16 (m, H ^B -CH ₂); 3,51-3,62 (dd, H ^B -CH ₂); 6,17 (q, CH); 7,01 (s, 3H-aromático); 7,22-7,40 (m, 5H-aromático)	100-104
78	CDCl ₃ ; 1,53 (d, CH ₃); 1,37-1,88 (m, 2x CH ₂); 2,77-2,99 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,06-3,20 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,72-3,85 (dd, H ^B -CH ₂); 6,17 (q, CH); 7,01-7,13 (m, 1H-aromático); 7,18-7,40 (m, 7H-aromático)	
79	CDCl ₃ ; 1,45 (d, CH ₃); 1,39-1,79 (m, 2x CH ₂); 2,63-2,92 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,96-3,14 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,62-3,78 (dd, H ^B -CH ₂); 6,08 (q, CH); 6,98-7,07 (m, 1H-aromático); 7,14-7,33 (m, 7H-aromático)	121-125

ES 2 525 319 T3

80	CDCl ₃ ; 1,73-1,97 (m, CH ₂); 2,78-3,06 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,07-3,28 (m, CH ₂); 3,37-3,67 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 6,90-7,32 (m, 7H-aromático)	
81	CDCl ₃ ; 1,73-1,98 (m, CH ₂); 2,77-3,27 (m, CH, 2x CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,37-3,67 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 7,02-7,38 (m, 7H-aromático)	
82	CDCl ₃ ; 1,70-1,99 (m, CH ₂); 2,73-3,25 (m, CH, 2x CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,34-3,63 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 7,08 (m, 2H-aromático); 7,27 (m, 2H-aromático); 7,40 (m, 2H-aromático)	
83	CDCl ₂ ; 1,48-1,63 (m, H ^A -CH ₂); 1,76-1,92 (m, H ^B -CH ₂); 2,24 (s, 2x CH ₃); 2,43-2,60 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,78 (t, CH ₂); 2,95-3,25 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,37-3,61 (m, CH ₂); 6,92 (s, 3H-aromático); 7,08-7,27 (m, 5H-aromático)	
84	CDCl ₃ ; 1,57-1,75 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-2,00 (m, H ^B -CH ₂); 2,55-2,90 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,08-3,29 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,38-3,67 (m, CH ₂); 6,77-6,91 (m, 2H-aromático); 7,08-7,34 (m, 6H-aromático)	
85	CDCl ₃ ; 1,52-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,95-2,01 (m, H ^B -CH ₂); 2,63-2,78 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,83 (t, CH ₂); 2,99-3,19 (m, CH ₂); 3,20-3,34 (m, H ^B -CH ₂); 3,41-3,65 (m, CH ₂); 6,83-6,93 (dt, 1H-aromático); 7,08 (dd, 1H-aromático); 7,13-7,32 (m, 6H-aromático)	70-71
86	CDCl ₃ ; 1,48-1,63 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,96 (m, H ^B -CH ₂); 2,53-2,67 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,70-2,81 (t, CH ₂); 2,92-3,20 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,34-3,58 (m, CH ₂); 5,85 (s, CH ₂); 6,66 (s, 1H-aromático); 6,73 (s, 1H-aromático); 7,07-7,25 (m, 5H-aromático)	
87	CDCl ₃ ; 1,25-1,77 (m, 2x CH ₂); 2,29 (s, CH ₃); 2,33-2,50 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,81 (dt, CH ₂); 2,95-3,12 (m, CH ₂); 3,40-3,57 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 6,98-7,27 (m, 9H-aromático)	
88	CDCl ₃ ; 1,22-1,78 (m, 2x CH ₂); 2,43-2,59 (m, CH); 2,60-2,74 (m, H ^A -CH ₂); 2,74-2,88 (t, CH ₂); 2,93-3,09 (m, CH ₂); 3,37-3,55 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 6,82 (dt, 1H-aromático); 7,00 (dd, 1H-aromático); 7,08-7,27 (m, 6H-aromático)	104-105
89	CDCl ₃ ; 1,53-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,49-2,68 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,80 (t, CH ₂); 2,91-3,13 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,39-3,62 (m, CH ₂); 5,90 (s, CH ₂); 6,58-6,73 (m, 3H-aromático); 7,12-7,32 (m, 5H-aromático)	87,5-89,5
90	mezcla de 2 diastereoisómeros	
91	CDCl ₃ ; 1,52 (d, CH ₃); 2,45-2,66 (m, H ^A -CH ₂); 2,00-2,21 (m, H ^B -CH ₂); 2,28 (s, 2x CH ₃); 2,67-2,87 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,19-3,31 (dt, H ^B -CH ₂); 3,46-3,62 (m, CH); 5,51 (q, CH); 5,57 (s, OH); 6,92 (s, 1H-aromático); 6,99 (d, 1H-aromático); 7,19-7,38 (m, 5H-aromático) 7,43 (d, 1H-aromático)	
92	CDCl ₃ ; 1,72-1,97 (m, CH ₂); 2,75-3,26 (m, CH, 2x CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,39-3,62 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,78 (s, CH ₃); 6,84 (m, 2H-aromático); 7,08-7,19 (m, 3H-aromático); 7,28 (d, 2H-aromático)	
93	CDCl ₃ ; 1,72-1,90 (m, CH ₂); 2,30 (s, CH ₃); 2,75-2,88 (t, CH ₂); 2,88-3,27 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,38-3,48 (dd, H ^B -CH ₂); 3,48-3,60 (m, CH ₂); 7,00-7,16 (m, 5H-aromático); 7,25 (d, 2H-aromático)	
94	CDCl ₃ ; 0,89 (t, CH ₃); 1,66-1,99 (m, CH ₂ , H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 2,69-2,89 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,99 (m, H ^A -CH ₂); 3,19 (m, H ^B -CH ₂); 3,43 (dd, H ^B -CH ₂); 5,15 (t, CH); 6,98 (t, 1H-aromático); 7,22 (7H-aromático)	
95	CDCl ₃ ; 0,94 (t, CH ₃); 1,64-2,11 (m, 2x CH ₂); 2,90-3,08 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,08-3,21 (m, H ^B -CH ₂); 3,42-3,58 (m, H ^B -CH ₂); 5,23 (q, CH); 7,07 (t, 1H-aromático); 7,20-7,38 (m, 7H-aromático)	
96	CDCl ₃ ; 0,91 (t, CH ₃); 1,70-1,82 (m, CH ₂); 1,82-2,01 (m, CH ₂); 2,71-2,92 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,94-3,08 (m, H ^A -CH ₂); 3,16-3,28 (m, H ^B -CH ₂); 3,40-3,50 (dd, H ^B -CH ₂); 5,17 (q, CH); 7,00 (t, 1H-aromático); 7,12-7,27 (m, 7H-aromático)	
97	CDCl ₃ ; 0,85 (t, CH ₃); 1,57-2,00 (m, 2x CH ₂); 2,82-2,99 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,99-3,11 (m, H ^B -CH ₂); 3,32-3,49 (m, H ^B -CH ₂); 5,14 (q, CH); 6,98 (t, 1H-aromático); 7,11-7,29 (m, 7H-aromático)	
98	CDCl ₃ ; 1,81-1,96 (m, CH ₂); 2,85-3,17 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,37-3,55 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,44 (s, CH ₃); 3,77-3,87 (m, H ^A -CH ₂); 3,89-4,00 (m, H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,09 (t, 1H-aromático); 7,20-7,38 (m, 7H-aromático)	
99	CDCl ₃ ; 1,73-2,00 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 2,92-3,34 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,40 (s, CH ₃); 3,42-3,60 (m, H ^B -CH ₂); 3,76-3,97 (m, CH ₂); 5,49 (dd, CH); 7,02-7,11 (m, 1H-aromático); 7,21-7,40 (m, 7H-aromático)	
100	CDCl ₃ ; 1,81-1,97 (m, CH ₂); 2,85-3,18 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,38-3,57 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,43 (s, CH ₃); 3,77-3,88 (m, H ^A -CH ₂); 3,90-4,01 (m, H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,07 (t, 1H-aromático); 7,20-7,39 (m, 7H-aromático)	
101	CDCl ₃ ; 1,73-2,02 (m, CH ₂); 2,95-3,60 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂ , 2x H ^B -CH ₂); 3,40 (s, CH ₃); 3,74-3,85 (m, H ^A -CH ₂); 3,88-3,98 (m, H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,07 (t, 1H-aromático); 7,21-7,40 (m, 7H-aromático)	
102	contiene 10% del isómero LIB-90-B CDCl ₃ ; 1,60-1,86 (m, CH ₂); 2,62-3,50 (m, CH, 3x H ^A -CH ₂ , 3x H ^B -CH ₂); 5,67 (q, CH); 7,02 (t, 1H-aromático); 7,11-7,43 (m, 12H-aromático)	

ES 2 525 319 T3

103	mezcla de diastereoisómeros A y B CDCl ₃ ; 1,50-1,83 (m, CH ₂); 2,48-3,45 (m, CH, 3x H ^A -CH ₂ , 3x H ^B -CH ₂); 5,61-5,80 (m, CH); 7,00 (t, 1H-aromático); 7,11-7,43 (m, 12H-aromático)
104	CDCl ₃ ; 1,83-1,98 (m, CH ₂); 2,92-3,20 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,29-3,42 (m, H ^B -CH ₂); 3,42-3,58 (m, H ^B -CH ₂); 3,72 (s, OH); 3,98-4,12 (m, H ^A -CH ₂); 4,12-4,26 (m, H ^B -CH ₂); 5,02 (q, CH); 7,08 (t, 1H-aromático); 7,22-7,40 (m, 7H-aromático)
105	CDCl ₃ ; 1,80 (m, CH ₂); 2,97-3,33 (m, H ^A -CH ₂ , CH, CH ₂); 3,41-3,58 (m, H ^B -CH ₂); 3,91 (t, OH); 3,98-4,21 (m, CH ₂); 5,04 (q, CH); 7,08 (t, 1H-aromático); 7,19-7,42 (m, 7H-aromático)
106	CDCl ₃ ; 1,82-2,01 (m, CH ₂); 2,93-3,20 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,27-3,40 (m, H ^B -CH ₂); 3,46-3,61 (m, OH, H ^B -CH ₂); 3,98-4,11 (m, H ^A -CH ₂); 4,12-4,27 (m, H ^B -CH ₂); 4,97 (q, CH); 7,10 (t, 1H-aromático); 7,21-7,42 (m, 7H-aromático)
107	CDCl ₃ ; 1,78-2,04 (m, CH ₂); 2,96-3,34 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,41-3,59 (m, H ^B -CH ₂); 3,84-3,97 (m, OH); 3,08-4,21 (m, CH ₂); 5,05 (q, CH); 7,09 (t, 1H-aromático); 7,18-7,42 (m, 7H-aromático)
108	CDCl ₃ ; 1,50-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,88-2,05 (m, H ^B -CH ₂); 2,56-2,73 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,73-2,88 (t, CH ₂); 2,94-3,23 (m, H ^A -CH ₂ , 2x H ^B -CH ₂); 3,39-3,63 (m, CH ₂); 6,68-6,85 (m, 2H-aromático); 7,07-7,32 (m, 6H-aromático)
109	CDCl ₃ ; 1,52-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,85-2,01 (m, H ^B -CH ₂); 2,50-2,69 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,72-2,85 (t, CH ₂); 2,86-2,99 (dt, H ^A -CH ₂); 2,99-3,13 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,41-3,58 (m, CH ₂); 3,85 (s, CH ₃); 5,11 (s, CH ₂); 6,62 (dd, 1H-aromático); 6,77 (d, 2H-aromático); 7,10-7,46 (m, 10H-aromático)
110	CDCl ₃ ; 1,58-1,77 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,96 (m, CH ₂); 1,96-2,11 (m, H ^B -CH ₂); 2,36 (s, CH ₃); 2,47-2,79 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,18-3,29 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,30-3,43 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 7,08-7,34 (m, 9H-aromático)
111	CDCl ₃ ; 1,60-2,07 (m, CH ₂ , H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 2,56-2,68 (t, CH ₂); 2,71-2,88 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,13-3,27 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,29-3,48 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 7,08-7,40 (m, 9H-aromático)
112	CDCl ₃ ; 1,57-1,74 (m, H ^A -CH ₂); 1,76-1,92 (m, CH ₂); 1,92-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,61 (t, CH ₂); 2,68-2,87 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,13-3,27 (m, H ^A -CH ₂ , H ^B -CH ₂); 3,28-3,42 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 6,82-6,96 (dt, 1H-aromático); 7,03-7,33 (m, 7H-aromático)
113	CDCl ₃ ; 1,61-1,79 (m, H ^A -CH ₂); 1,81-2,08 (m, CH ₂ , H ^B -CH ₂); 2,38 (s, 2x CH ₃); 2,58-2,73 (m, CH, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,15-3,46 (m, CH ₂ , H ^A -CH ₂ , 2x H ^B -CH ₂); 7,04 (s, 3H-aromático); 7,13-7,35 (m, 5H-aromático)
114	CDCl ₃ ; 1,76-2,00 (m, 2x CH ₂); 2,63 (t, CH ₂); 2,82-3,55 (m, CH, 3x CH ₂); 7,01-7,36 (m, 8H-aromático)
115	CDCl ₃ ; 1,77 (s, CH ₃); 1,79 (s, CH ₃); 1,88 (m, CH ₂); 2,82-2,97 (m, CH); 3,05 (t, H ^A -CH ₂); 3,18-3,40 (m, CH ₂); 3,45 (dd, H ^B -CH ₂); 7,07 (t, 1H-aromático); 7,17-7,39 (m, 7H-aromático)
116	CDCl ₃ ; 1,52 (d, CH ₃); 1,78-2,17 (m, 3x CH ₂); 2,82-3,19 (m, 2x CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,20-3,37 (m, H ^B -CH ₂); 5,62 (q, CH); 7,10-7,50 (m, 13H-aromático); 7,55-7,67 (m, 2H-aromático); 7,69-7,80 (m, 2H-aromático); 7,93 (d, 1H-aromático); 8,01 (d, 1H-aromático)
117	mezcla de 2 diastereoisómeros CDCl ₃ ; 1,10 (d, 0,4x CH ₃); 1,45 (d, 0,6x CH ₃); 1,55 (s, 0,6x CH ₃); 1,62 (s, 0,4x CH ₃); 1,50-1,97 (m, CH ₂); 2,48-3,66 (m, CH, 3x CH ₂); 4,70-5,19 (OH); 5,26 (q, 0,4 CH); 5,43 (q, 0,6x CH); 6,97-7,44 (m, 9H-aromático)
118	2 diastereoisómeros
119	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,60-1,79 (m, H ^A -CH ₂); 1,85-2,00 (m, H ^B -CH ₂); 2,68-2,89 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,17 (dt, H ^B -CH ₂); 3,36 (d, H ^B -CH ₂); 3,85 (s, 2x CH ₃); 5,52 (q, CH); 6,78 (d, 1H-aromático); 7,00 (d, 1H-aromático); 7,29 (m, 5H-aromático)
120	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,60 (m, H ^A -CH ₂); 1,98 (m, H ^B -CH ₂); 2,68-2,93 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,16 (m, H ^B -CH ₂); 3,40 (dd, H ^B -CH ₂); 3,84 (s, 2x CH ₃); 5,49 (q, CH); 6,72 (d, 1H-aromático); 6,97 (d, 1H-aromático); 7,28 (m, 5H-aromático)
121	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,55-1,70 (m, H ^A -CH ₂); 1,91-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,89 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,06-3,23 (m, H ^B -CH ₂); 3,84 (s, CH ₃); 5,12 (s, CH ₂); 5,49 (q, CH); 6,58-6,68 (dd, 1H-aromático); 6,71-6,82 (m, 2H-aromático); 7,16-7,48 (m, 10H-aromático)
122	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,59-1,77 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-2,01 (m, H ^B -CH ₂); 2,61-2,83 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,93-3,20 (m, 2x H ^B -CH ₂); 3,87 (s, CH ₃); 5,12 (s, CH ₂); 5,51 (q, CH); 6,61-6,72 (dd, 1H-aromático); 6,73-6,83 (m, 2H-aromático); 7,17-7,45 (m, 10H-aromático)
123	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,56-1,86 (m, CH ₂); 2,02-2,47 (m, CH, CH ₂); 2,59-2,90 (m, H ^A -CH ₂ , CH ₂); 3,18-3,31 (dt, H ^B -CH ₂); 3,79 (s, CH ₃); 5,51 (q, CH); 6,87-6,91 (m, 2H-aromático); 7,08-7,36 (m, 7H-aromático)
124	CDCl ₃ ; 1,49 (d, CH ₃); 1,52-1,69 (m, CH ₂); 2,08-2,33 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,37-2,52 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,79 (m, CH ₂); 2,83-2,98 (dt, H ^A -CH ₂); 3,12-3,27 (m, H ^B -CH ₂); 3,78 (s, CH ₃); 5,49 (q, CH); 6,74-6,90 (m, 2H-aromático); 7,08-7,38 (m, 7H-aromático)
125	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,48-1,68 (m, CH ₂); 1,93-2,22 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,23-2,39 (m, H ^B -CH ₂); 2,48-2,70 (m, CH ₂); 2,70-2,82 (m, H ^A -CH ₂); 3,10-3,22 (dt, H ^B -CH ₂); 3,75 (s, CH ₃); 3,78 (s, CH ₃); 5,42 (q, CH); 6,60-6,72 (m, 3H-aromático); 7,10-7,27 (m, 5H-aromático)

ES 2 525 319 T3

126	CDCl ₃ ; 1,48 (d, CH ₃); 1,45-1,70 (m, CH ₂); 2,04-2,38 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,35-2,51 (m, H ^B -CH ₂); 2,52-2,74 (m, CH ₂); 2,85-2,97 (dt, H ^A -CH ₂); 3,12-3,26 (m, H ^B -CH ₂); 3,81 (s, CH ₃); 3,84 (s, CH ₃); 5,46 (q, CH); 6,67-6,79 (m, 3H-aromático); 7,17-7,35 (m, 5H-aromático)
127	CDCl ₃ ; 1,56 (d, CH ₃); 1,60-1,79 (m, CH ₂); 2,08-2,29 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,37 (s, CH ₃); 2,39-2,54 (m, H ^B -CH ₂); 2,69-2,80 (t, CH ₂); 2,82-2,97 (m, H ^A -CH ₂); 3,23-3,36 (dt, H ^B -CH ₂); 5,56 (q, CH); 7,07-7,22 (m, 4H-aromático); 7,22-7,40 (m, 5H-aromático)
128	CDCl ₃ ; 1,55 (d, CH ₃); 1,55-1,75 (m, CH ₂); 2,10-2,30 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,35 (s, CH ₃); 2,46-2,61 (m, H ^B -CH ₂); 2,66-2,78 (t, CH ₂); 2,90-3,03 (dt, H ^A -CH ₂); 3,18-3,32 (m, H ^B -CH ₂); 5,55 (q, CH); 7,04-7,22 (m, 4H-aromático); 7,23-7,40 (m, 5H-aromático)
129	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,33-1,62 (m, CH ₂); 2,06-2,24 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,33-2,44 (dq, H ^B -CH ₂); 2,71-2,92 (m, CH ₂ , H ^A -CH ₂); 3,09-3,22 (m, H ^B -CH ₂); 5,41 (q, CH); 6,80-6,92 (m, 1H-aromático); 6,93-7,11 (m, 2H-aromático); 7,13-7,30 (m, 5H-aromático)
130	CDCl ₃ ; 1,53 (d, CH ₃); 1,56-1,76 (m, CH ₂); 2,02-2,19 (m, H ^A -CH ₂); 2,19-2,32 (m, CH); 2,32-2,49 (m, H ^B -CH ₂); 2,53-2,78 (m, CH ₂); 2,78-2,93 (m, H ^A -CH ₂); 2,92 (s, 2x CH ₃); 3,20-3,32 (dt, H ^B -CH ₂); 5,54 (q, CH); 6,71 (d, 2H-aromático); 7,11 (d, 2H-aromático); 7,22-7,39 (m, 5H-aromático)
131	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,50-1,71 (m, CH ₂); 2,08-2,33 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,38-2,53 (m, H ^B -CH ₂); 2,53-2,76 (m, CH ₂); 2,85-2,99 (m, H ^A -CH ₂); 2,92 (s, 2x CH ₃); 3,13-3,28 (m, H ^B -CH ₂); 5,51 (q, CH); 6,70 (d, 2H-aromático); 7,10 (d, 2H-aromático); 7,21-7,39 (m, 5H-aromático)
132	CDCl ₃ ; 1,52 (d, CH ₃); 1,56-1,73 (m, CH ₂); 2,01-2,17 (m, HA-CH ₂); 2,17-2,29 (m, CH); 2,30-2,46 (m, H ^B -CH ₂); 2,54-2,77 (m, CH ₂); 2,78-2,90 (m, H ^A -CH ₂); 3,19-3,31 (dt, H ^B -CH ₂); 3,77 (s, CH ₃); 5,52 (q, CH); 6,82 (d, 2H-aromático); 7,13 (d, 2H-aromático); 7,20-7,38 (m, 5H-aromático)
133	CDCl ₃ ; 1,49 (d, CH ₃); 1,48-1,69 (m, CH ₂); 2,04-2,32 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,33-2,50 (m, H ^B -CH ₂); 2,51-2,76 (m, CH ₂); 2,84-2,97 (dt, H ^A -CH ₂); 3,11-3,26 (m, H ^B -CH ₂); 3,75 (s, CH ₃); 5,48 (q, CH); 6,81 (d, 2H-aromático); 7,11 (d, 2H-aromático); 7,18-7,37 (m, 5H-aromático)
134	CDCl ₃ ; 1,31 (d, CH ₃); 1,52 (d, CH ₃); 1,61 (m, CH ₂); 1,98-2,16 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,36 (dt, H ^B -CH ₂); 2,68-2,90 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,22 (dt, H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,12-7,38 (m, 10H-aromático)
135	CDCl ₃ ; 1,19 (d, CH ₃); 1,24 (m, H ^A -CH ₂); 1,39 (d, CH ₃); 1,45 (m, H _B -CH ₂); 1,77 (m, H ^A -CH ₂); 2,10-2,21 (m, H ^B -CH ₂); 2,25-2,39 (m, CH); 2,74 (dt, H ^A -CH ₂); 2,87 (m, CH); 3,02 (m, H ^B -CH ₂); 5,39 (q, CH); 7,03-7,27 (m, 10H-aromático)
136	CDCl ₃ ; 1,28 (d, CH ₃); 1,37-1,65 (m, CH ₂); 1,49 (d, CH ₃); 1,73-1,92 (m, H ^A -CH ₂); 2,17-2,43 (m, CH, H ^B -CH ₂); 2,68-2,81 (m, H ^A -CH ₂); 2,85-3,02 (m, CH); 3,09-3,21 (dt, H ^B -CH ₂); 5,50 (q, CH); 7,12-7,37 (m, 10H-aromático)
137	CDCl ₃ ; 1,30 (d, CH ₃); 1,44 (d, CH ₃); 1,5 (m, CH ₂); 2,01-2,21 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,27-2,42 (dt, H ^B -CH ₂); 2,68-2,82 (m, CH); 2,83-2,95 (dt, H ^A -CH ₂); 3,05-3,19 (m, H ^B -CH ₂); 5,46 (q, CH); 7,15-7,38 (m, 10H-aromático)
138	CDCl ₃ ; 0,77 (t, CH ₃); 1,20-1,85 (m, 2x CH ₂ , H ^A -CH ₂); 1,48 (d, CH ₃); 2,19-2,39 (m, CH, H ^B -CH ₂); 2,61-2,79 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,03-3,18 (m, H ^B -CH ₂); 5,48 (q, CH); 7,11-7,37 (m, 10H-aromático)
139	CDCl ₃ ; 0,80 (t, CH ₃); 1,51 (d, CH ₃); 1,51-1,78 (m, 2x CH ₂); 2,01 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,35 (dt, H ^B -CH ₂); 2,47 (m, CH); 2,72 (m, H ^A -CH ₂); 3,20 (dt, H ^B -CH ₂); 5,49 (q, CH); 7,13-7,32 (10H-aromático)
140	mezcla de 3 diastereoisómeros CDCl ₃ , 0,70-0,84 (m, CH ₃); 1,18-1,84 (m, 2x CH ₂ , CH ₃); 1,93-2,18 (m, H ^A -CH ₂ , 0,6x CH); 2,23-2,55 (m, H ^B -CH ₂ , 0,4x CH, 0,7x CH); 2,67-3,94 (m, H ^A -CH ₂ , 0,3x CH); 3,00-3,26 (m, H ^B -CH ₂); 5,39-5,55 (m, CH); 7,10-7,40 (m, 10H-aromático)
141	CDCl ₃ ; 0,79 (t, CH ₃); 1,17-1,82 (m, 2x CH ₂); 1,43 (d, CH ₃); 1,98-2,08 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,25-2,52 (m, CH, H ^B -CH ₂); 2,82-2,95 (m, H ^A -CH ₂); 3,00-3,18 (m, H ^B -CH ₂); 5,45 (q, CH); 7,12-7,39 (m, 10H-aromático)
142	CDCl ₃ ; 1,12 (s, CH ₃); 1,27 (d, CH ₃); 1,43-1,60 (m, H ^A -CH ₂); 1,79-1,92 (m, H ^B -CH ₂); 2,27 (s, CH ₃); 2,51-2,62 (m, CH ₂); 2,73 (d, H ^A -CH ₂); 2,96 (d, H ^B -CH ₂); 5,40 (q, CH); 6,97-7,24 (m, 9H-aromático)
143	CDCl ₃ ; 1,16 (s, CH ₃); 1,39 (d, CH ₃); 1,49-1,61 (m, H ^A -CH ₂); 1,65-1,80 (m, H ^B -CH ₂); 2,19 (s, CH ₃); 2,41-2,52 (dt, H ^A -CH ₂); 2,70 (d, H ^A -CH ₂); 2,96 (d, H ^B -CH ₂); 2,97-3,09 (m, H ^A -CH ₂); 5,36 (q, CH); 6,88-7,22 (m, 9H-aromático)
144	CDCl ₃ ; 0,81 (t, CH ₃); 1,20 (d, CH ₃); 1,40-1,78 (m, 2x CH ₂); 2,25 (s, CH ₃); 2,27-2,39 (m, H ^A -CH ₂); 2,43-2,57 (m, H ^B -CH ₂); 2,72 (d, H ^A -CH ₂); 2,97 (d, H ^B -CH ₂); 5,41 (q, CH); 6,94-7,27 (m, 9H-aromático)
145	CDCl ₃ ; 0,97 (t, CH ₃); 1,46 (d, CH ₃); 1,52-1,89 (m, 2x CH ₂); 2,25 (s, CH ₃); 2,30-2,47 (m, H ^A -CH ₂); 2,74 (d, H ^A -CH ₂); 2,98-3,13 (m, H ^B -CH ₂); 3,10 (d, H ^B -CH ₂); 5,48 (q, CH); 6,90-7,27 (m, 9H-aromático)

ES 2 525 319 T3

146	mezcla de 2 diastereoisómeros CDCl ₃ ; 0,79-0,93 (m, CH ₃); 1,19 (d, 0,7x CH ₃); 1,38 (d, 0,3x CH ₃); 1,08-1,79 (m, 3x CH ₂); 2,17 (s, 0,3x CH ₃); 2,25 (s, 0,7x CH ₃); 2,27-2,38 (m, H ^A -CH ₂); 2,43-2,57 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,77 (m, H ^A -CH ₂); 2,89-3,07 (m, H ^B -CH ₂); 5,40 (q, CH); 6,92-7,28 (m, 9H-aromático)
147	mezcla de 2 diastereoisómeros
148	CDCl ₃ ; 1,48 (d, CH ₃); 1,53-1,69 (m, H ^A -CH ₂); 1,74-1,90 (m, H ^B -CH ₂); 2,29 (s, 2x CH ₃); 2,49-2,78 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,12-3,31 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,47 (q, CH); 6,93 (s, 3H-aromático); 7,11-7,30 (m, 5H-aromático)
149	CDCl ₃ ; 1,44 (d, CH ₃); 1,40-1,60 (m, H ^A -CH ₂); 1,80-1,96 (m, H ^B -CH ₂); 2,25 (s, 2x CH ₃); 2,49-2,67 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,81-2,92 (dt, H ^A -CH ₂); 3,00-3,13 (m, H ^B -CH ₂); 3,21-3,36 (m, H ^B -CH ₂); 5,43 (q, CH); 6,91 (s, 3H-aromático); 7,13-7,32 (m, 5H-aromático)
150	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,59-1,78 (m, H ^A -CH ₂); 1,87-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,70-2,89 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,10-3,23 (dt, H ^B -CH ₂); 3,28-3,43 (m, H ^B -CH ₂); 5,51 (q, CH); 6,87-6,98 (dt, 1H-aromático); 7,10 (dd, 1H-aromático); 7,21-7,38 (m, 6H-aromático)
151	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,50-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,92-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,73-2,93 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,12-3,25 (m, H ^B -CH ₂); 3,28-3,44 (m, H ^B -CH ₂); 5,49 (q, CH); 6,80-6,91 (dt, 1H-aromático); 7,08 (dd, 1H-aromático); 7,19-7,38 (m, 6H-aromático)
152	CDCl ₃ ; 1,46 (d, CH ₃); 1,59-1,76 (m, H ^A -CH ₂); 1,87-2,02 (m, H ^B -CH ₂); 2,59-2,86 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 2,99-3,18 (m, 2x H -CH ₂); 5,51 (q, CH); 5,91 (s, CH ₂); 6,60-6,75 (m, 3H-aromático); 7,19-7,38 (m, 5H-aromático)
153	contiene 8% del isómero LIB-59-A CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,48-1,67 (m, H ^A -CH ₂); 1,89-2,08 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,87 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,04-3,22 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,49 (q, CH); 5,90 (s, CH ₂); 6,59-7,75 (m, 3H-aromático); 7,18-7,37 (m, 5H-aromático)
154	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,55-1,72 (m, H ^A -CH ₂); 1,78-1,93 (m, H ^B -CH ₂); 2,60-2,81 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,04-3,28 (m, 2x H ^B -CH ₂); 5,44 (q, CH); 5,86 (s, CH ₂); 6,69 (s, 1H-aromático); 6,73 (s, 1H-aromático); 7,12-7,30 (m, 5H-aromático)
155	CDCl ₃ ; 1,43 (d, CH ₃); 1,45-1,58 (m, H ^A -CH ₂); 1,83-1,99 (m, H ^B -CH ₂); 2,58-2,86 (m, CH, 2x H ^A -CH ₂); 3,03-3,18 (m, H ^B -CH ₂); 3,18-3,27 (dd, H -CH ₂); 5,41 (q, CH); 5,85 (s, CH ₂); 6,69 (s, 1H-aromático); 6,71 (s, 1H-aromático); 7,11-7,29 (m, 5H-aromático)
156	CDCl ₃ ; 1,51 (d, CH ₃); 1,55-1,72 (m, CH ₂); 1,91-2,08 (m, H ^A -CH ₂); 2,37-2,57 (m, CH, H ^B -CH ₂); 2,72-2,87 (m, H ^A -CH ₂); 3,14-3,28 (m, H ^B -CH ₂); 3,19 (s, CH ₃); 4,34 (m, CH); 5,50 (q, CH); 7,20-7,39 (m, 10H-aromático)
157	CDCl ₃ ; 1,50 (d, CH ₃); 1,51-1,68 (m, H ^A -CH ₂); 1,72-1,88 (m, H ^B -CH ₂); 2,10-2,23 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,43-2,58 (m, H ^B -CH ₂); 2,85-2,95 (dt, H ^A -CH ₂); 3,12-3,23 (m, H ^B -CH ₂); 3,21 (s, CH ₃); 4,43 (dd, CH); 5,46 (q, CH); 7,19-7,38 (m, 10H-aromático)
158	CDCl ₃ ; 1,23 (d, CH ₃); 1,35 (d, CH ₃); 1,73 (m, CH ₂); 2,65 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,91 (m, H ^B -CH ₂); 3,37 (m, CH); 5,44 (q, CH); 7,18 (m, 10H-aromático)
159	CDCl ₃ ; 1,14 (d, CH ₃); 1,35 (d, CH ₃); 1,50-1,65 (m, H ^A -CH ₂); 1,65-1,80 (m, H _B -CH ₂); 2,39-2,62 (m, CH, CH ₂); 3,23-3,38 (m, CH); 5,33 (q, CH); 7,05-7,23 (m, 10H-aromático)
160	CDCl ₃ ; 1,15 (d, CH ₃); 1,41 (d, CH ₃); 1,63-1,78 (m, CH ₂); 2,68-2,80 (m, CH, H ^A -CH ₂); 3,00-3,13 (m, H ^B -CH ₂); 3,38-3,50 (m, CH); 5,44 (q, CH); 7,03-7,30 (m, 10H-aromático)
161	CDCl ₃ ; 1,36 (d, CH ₃); 1,37 (d, CH ₃); 1,41-1,59 (m, H ^A -CH ₂); 1,72-1,90 (m, H ^B -CH ₂); 2,32-2,47 (dt, CH); 2,57-2,70 (m, H ^A -CH ₂); 2,89-3,02 (m, H ^B -CH ₂); 3,25-3,39 (m, CH); 5,32 (q, CH); 6,82-6,94 (m, 2H-aromático); 7,01-7,20 (m, 8H-aromático)
162	CDCl ₃ ; 1,27 (d, 0,65x CH ₃); 1,44 (d, 0,35x CH ₃); 1,52 (d, 0,35x CH ₃); 1,55 (d, 0,65x CH ₃); 1,65-2,02 (m, CH ₂); 2,38 (s, 0,35x CH ₃); 2,43 (s, 0,65x CH ₃); 2,62-2,87 (m, CH, H ^A -CH ₂); 2,97-3,08 (m, 0,35x H ^B -CH ₂); 3,13-3,26 (m, 0,65x H ^B -CH ₂); 3,27-3,39 (m, 0,35x CH); 3,74-3,88 (m, 0,65x CH); 5,47-5,62 (m, CH); 7,05-7,39 (m, 9H-aromático)
163	CDCl ₃ ; 1,09 (d, 0,8x CH ₃); 1,40 (d, 0,2x CH ₃); 1,42 (d, CH ₃); 1,57-1,87 (m, CH ₂); 2,19 (s, 0,2x CH ₃); 2,32 (s, 0,8x CH ₃); 2,57-2,70 (m, CH, 0,2x H ^A -CH ₂); 2,74-2,87 (dt, 0,8x H ^A -CH ₂); 2,92-3,20 (m, 0,2x CH, H ^B -CH ₂); 3,66-3,78 (m, 0,8x CH); 5,32-5,51 (m, CH); 6,90-7,29 (m, 9H-aromático)
164	CDCl ₃ ; 1,84 (m, CH ₂); 2,15 (m, CH ₂); 2,43-2,59 (m, 2x CH ₂); 3,05-3,27 (m, 2x CH ₂); 3,86 (s, 2x CH ₃); 5,12 (s, 2x CH ₂); 6,66 (dd, 2H-aromático); 6,73-6,84 (m, 4H-aromático); 6,89-6,99 (m, 2H-aromático) 7,11-7,46 (m, 13H-aromático)
165	mezcla de diastereoisómeros
166	CDCl ₃ ; 1,54 (d, 3H, CH ₃); 1,60 (s, 3H, CH ₃); 1,96-2,14 (m, 1H, H ^A -CH ₂); 2,28-2,41 (m, 1H, H ^B -CH ₂); 2,84-2,93 (m, 1H, H ^A -NCH ₂); 3,12-3,31 (m, H ^B -NCH ₂); 5,58 (m, CH); 7,28-7,54 (m, 10H-aromático)

167	CDCl ₃ ; 1,54 (d, 3H, CH ₃); 1,60 (s, 3H, CH ₃); 1,96-2,14 (m, 1H, H ^A -CH ₂); 2,28-2,41 (m, 1H, H ^B -CH ₂); 2,84-2,93 (m, 1H, H ^A -NCH ₂); 3,12-3,31 (m, 1H, H ^B -NCH ₂); 5,58 (m, CH); 7,28-7,54 (m, 10H-aromático)	
-----	--	--

C. EJEMPLOS FARMACOLÓGICOS

5 Ejemplo C.1: Ensayos enzimáticos para probar el efecto de los compuestos en la 11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 y tipo 2

Los efectos de los compuestos en la conversión dependiente de la 11b-HSD1 de la cortisona en cortisol (actividad de reductasa) se estudiaron en una mezcla de reacción que contenía tampón de Tris-HCl 30 mM a pH 7,2, NADPH 180 µM, EDTA 1mM, cortisona 2 µM, 1 µl de fármaco y/o disolvente y 11 µg de proteína recombinante en un volumen final de 100 µl.

El efecto en la actividad de la 11b-HSD1-deshidrogenasa (conversión de cortisol en cortisona) se midió en una mezcla de reacción que contenía tampón de fosfato sódico 0,1 M a pH 9,0, NADP 300 µM, cortisol 25 µM, 1 µl de fármaco y/o disolvente y 3,5 µg de proteína recombinante en un volumen final de 100 µl.

Los efectos en la actividad de deshidrogenasa dependiente de 11b-HSD2 se estudió en una mezcla de reacción que contenía tampón de fosfato sódico 0,1 M a pH 7,5, NAD 300 µM, cortisol 100 nM (de los cuales 2 nM están radiomarcados con 3H), 1 µl de fármaco y/o disolvente y 2,5 µg de proteína recombinante en un volumen final de 100 µl.

Todas las incubaciones se llevaron a cabo durante 45 min a 37°C en un baño de agua. La reacción se detuvo por adición de 100 µl de acetonitrilo que contenía 20 µg de corticoesterona como patrón interno. Después de centrifugación, se analizó la formación de producto en el líquido sobrenadante por HPLC en una columna a Hypersyl BDS-C18 usando acetato amónico 0,05 mM/metanol (50/50) como disolvente. En todos los ensayos mencionados antes, los fármacos que se ensayaron se tomaron de una solución madre y se ensayaron con una concentración final en el intervalo de 10⁵ M a 3,10⁻⁹ M. A partir de las curvas de respuesta a la dosis así obtenidas, se calculó el valor de pCI50 y se puntuó como sigue: puntuación 1 = valor de pCI50 < 5, puntuación 2 = valor de pCI50 en el intervalo de 5 a 6, puntuación 3 = valor de pCI50 >6. Algunos de los resultados así obtenidos se resumen en la siguiente tabla. (En esta tabla NT significa no ensayado).

Ejemplo C2: ensayos celulares para ensayar el efecto de los compuestos en la 11b-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 1 y tipo 2

Los efectos en la actividad de la 11b-HSD1 se midieron en células 3T3-L1 y hepatocitos de rata. Se sembraron células 3T3-L1 de fibroblastos de ratón (ATCC-CL-173) con una densidad de 16500 células/ml en placas de 12 pocillos y se cultivaron durante 7 días en medio DMEM (complementado con suero de ternero fetal inactivado por calor al 10%, glutamina 2 mM y 25 mg de gentamicina) a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂. El medio se repuso dos veces por semana. Los fibroblastos se diferenciaron en adipocitos a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ en medio de crecimiento que contenía insulina 2 µg/ml, IBMX 55 µg/ml y dexametasona 39,2 µg/ml.

Se sembraron hepatocitos primarios de ratas macho en placas de multipocillos de matriz BD-Biocoat Matrigel con una densidad de 250000 células/pocillo y se incubaron durante 10 días a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ en medio DMEM-HAM's F12 que contenía Nu-serum al 5%, penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 µg/ml, anfotericina B 0,25 µg/ml, sulfato de gentamicina 50 µg/ml, insulina 5 µg/ml y dexametasona 392 ng/ml. El medio se renovó 3 veces por semana.

Después de 4 horas de preincubación con compuesto de ensayo, se añadieron ³H-cortisona o deshidrocorticoesterona 0,5 µCi, a los cultivos. Una hora más tarde, el medio se extrajo en columnas Extrelut³ con 15 ml de éter dietílico y el extracto se analizó por HPLC como se ha descrito antes.

Los efectos en la actividad de la 11b-HSD2 se estudiaron en células HepG2 y LCC-PK1. Las células HepG2 (ATCC HB-8065) se sembraron en placas de 12 pocillos con una densidad de 100.000 células/ml y se cultivaron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ en medio MEM-Rega-3 complementado con suero de ternero fetal inactivado por calor al 10%, L-glutamina 2 mM y bicarbonato sódico). El medio se renovó dos veces por semana.

Se sembraron células de riñón de cerdo (LCC-PK1, ATCC CRL-1392) con una densidad de 150.000 células/ml en placas de 12 pocillos y se cultivaron a 37°C en una atmósfera humidificada con 5% de CO₂ en Medio 199 complementado con solución salina modificada por Earls, penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 µg/ml y suero de ternero fetal al 10%. El medio se renovó dos veces por semana. 24 h antes del inicio del experimento, el medio se cambió por medio que contenía suero de ternero fetal extraído con carbón al 10%. Después de 4 horas de preincubación con compuesto de ensayo, se añadieron ³H-cortisol o corticoesterona 0,5 µCi, a los cultivos. Una hora

más tarde, el medio se extrajo en columnas Extrelut³ con 15 ml de éter dietílico y el extracto se analizó por HPLC como se ha descrito antes.

5 Como para los ensayos enzimáticos, los compuestos que se van a ensayar se tomaron de una disolución madre y se ensayaron con una concentración final en el intervalo de 10^{-5} M a $3,10^{-9}$ M. A partir de las curvas de respuesta a la dosis así obtenidas, se calculó el valor de pCI50 y se puntuó como sigue: puntuación 1 = valor de pCI50 < 5, puntuación 2 = valor de pCI50 en el intervalo de 5 a 6, puntuación 3 = valor de pCI50 >6. Algunos de los resultados así obtenidos se resumen en la siguiente tabla. (En esta tabla NT significa no ensayado).

Compuesto número	[C1] HSD1 -prot Reduct.	[C1] HSD2-prot Deshidro.	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
	Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
1	3	1	3	1
2	2	NT	2	1
3	3	NT	2	1
4	1	NT	2	1
5	2	NT	2	1
6	2	NT	2	1
7	2	1	3	1
8	2	NT	2	NT
9	2	1	3	1
10	3	1	3	1
11	3	NT	2	NT
12	2	NT	2	NT
13	3	1	3	1
14	3	1	3	1
15	2	NT	2	NT
16	1	NT	2	NT
17	2	NT	2	NT
18	2	NT	2	NT
19	2	NT	3	NT
20	1	NT	1	NT
21	2	NT	3	NT
22	1	NT	2	NT
23	2	NT	3	NT
24	2	NT	1	NT
25	1	NT	3	NT
26	1	NT	2	NT
27	1	1	3	1
28	1	1	3	1
29	2	NT	2	NT
30	3	1	3	1
31	2	1	3	1

Compuesto número	[C1] HSD1-prot Reduct.	[C1] HSD2-prot Deshidro.	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
	Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
32	3	1	3	1
33	1	NT	3	NT
34	1	NT	2	NT
35	1	1	3	1
36	1	NT	2	NT
37	1	NT	2	NT
38	1	NT	2	NT
39	1	NT	2	NT
40	2	NT	3	NT
41	2	1	3	1
42	1	NT	2	NT
43	2	NT	2	NT
44	1	NT	2	NT
45	3	1	3	1
46	1	NT	1	NT
47	1	NT	2	NT
48	1	NT	2	NT
49	2	NT	3	NT
50	1	NT	2	NT
51	1	NT	2	NT
52	1	NT	2	NT
53	1	NT	2	NT
54	1	NT	2	NT
55	1	NT	2	NT
56	1	NT	2	NT
57	2	1	3	1
58	2	NT	2	NT
59	2	1	3	1
60	1	NT	2	NT
61	1	NT	2	NT
62	1	NT	2	NT

Compuesto número	[C1] HSD1-prot Reduct.	[C1] HSD2-prot Deshidro.	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
	Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
63	1	NT	2	NT
64	1	NT	2	NT
65	1	1	3	1
66	1	NT	2	NT
67	2	NT	3	NT
68	1	NT	2	NT
69	2	NT	3	1
70	1	NT	3	1
71	3	NT	3	1
72	1	NT	2	NT
73	3	NT	2	NT
74	2	NT	2	NT
75	3	NT	2	NT
76	3	NT	2	NT
77	3	NT	3	1
78	3	NT	3	NT
79	3	NT	3	NT
80	3	NT	3	1
81	1	NT	3	NT
82	3	NT	2	NT
83	3	NT	1	NT
84	2	NT	3	NT
85	2	NT	1	NT
86	2	NT	3	NT
87	1	NT	2	NT
88	2	NT	2	NT
89	1	NT	2	NT
90	1	NT	2	NT
91	2	NT	3	NT
92	3	NT	2	NT
93	1	NT	1	NT

Compuesto número	[C1] HSD1-prot Reduct.	[C1] HSD2-prot Deshidro.	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
	Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
94	1	NT	3	NT
95	3	NT	2	NT
96	2	NT	1	NT
97	3	2	1	1
98	1	NT	2	NT
99	3	NT	3	NT
100	2	NT	1	NT
101	1	NT	1	NT
102	1	NT	1	NT
103	1	NT	1	NT
104	1	NT	2	NT
105	3	NT	3	NT
106	2	NT	1	NT
107	2	NT	1	NT
108	2	NT	2	NT
109	1	NT	2	NT
110	2	NT	2	NT
111	2	NT	2	NT
112	2	NT	2	NT
113	2	NT	2	NT
114	1	NT	3	NT
115	1	NT	3	NT
116	1	NT	1	NT
117	3	NT	3	NT
118	1	NT	2	NT
119	3	2	3	1
120	2	NT	3	NT
121	1	NT	1	NT
122	2	NT	2	NT
123	2	NT	2	NT
124	2	NT	2	NT

Compuesto número	[C1] HSD1-prot Reduct.	[C1] HSD2-prot Deshidro.	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
	Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
125	1	NT	1	NT
126	1	NT	1	NT
127	2	NT	2	NT
128	2	NT	2	NT
129	2	NT	2	NT
130	1	NT	2	NT
131	1	NT	2	NT
132	2	NT	2	NT
133	1	NT	2	NT
134	3	NT	3	NT
135	1	NT	3	NT
136	2	NT	2	NT
137	3	NT	3	NT
138	2	NT	2	NT
139	3	NT	3	NT
140	1	NT	3	NT
141	3	NT	1	NT
142	1	NT	2	NT
143	1	NT	2	NT
144	1	NT	1	NT
145	1	NT	1	NT
146	1	NT	1	NT
147	1	NT	1	NT
148	1	NT	3	1
149	1	NT	3	1
150	3	NT	3	NT
151	3	NT	3	NT
152	2	NT	3	NT
153	2	NT	2	NT
154	1	NT	3	2
155	3	NT	3	NT

Compuesto número	[C1] HSD1 -prot Reduct.	[C1] HSD2-prot Deshidro.	[C2] HSD1 celular 3T3-L1	[C2] HSD2 celular HepG2
	Puntuación	Puntuación	Puntuación	Puntuación
156	2	NT	2	NT
157	2	NT	3	NT
158	3	NT	3	NT
159	3	NT	3	NT
160	3	NT	1	NT
161	2	NT	1	NT
162	3	2	3	1
163	3	2	3	1
164	1	NT	1	NT
165	1	NT	1	NT
166	NT	NT	2	NT
167	NT	NT	1	NT

D. EJEMPLOS DE COMPOSICIÓN

- 5 Las siguientes formulaciones ilustran composiciones farmacéuticas típicas adecuadas para administración sistémica o tópica a sujetos animales y humanos de acuerdo con la presente invención.

“Principio activo” (P.A.) como se usa a lo largo de estos ejemplos se refiere a un compuesto de fórmula (I) o una sal de adición del mismo farmacéuticamente aceptable.

10

Ejemplo D.1: comprimidos recubiertos con película

Preparación del núcleo del comprimido

- 15 Una mezcla del P.A. (100 g), lactosa (570 g) y almidón (200 g) se mezcló bien y después se humedeció con una disolución de dodecilsulfato sódico (5 g) y polivinil-pirrolidona (10 g) en aproximadamente 200 ml de agua. La mezcla en polvo húmeda se tamizó, se secó y se tamizó de nuevo. Después se añadió celulosa microcristalina (100 g) y aceite vegetal hidrogenado (100 g). El conjunto se mezcló bien se comprimó en comprimidos, dando 10.000 comprimidos, que comprendía cada uno 10 mg del principio activo.

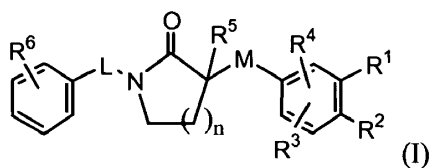
20

Recubrimiento

- 25 A una disolución de metilcelulosa (10 g) en etanol desnaturalizado (75 ml) se añadió una disolución de etilcelulosa (5 g) en CH₂Cl₂ (150 ml). Después se añadieron CH₂Cl₂ (75 ml) y 1,2,3-propanotriol (2,5 ml). Se fundió polietilenglicol (10 g) y se disolvió en diclorometano (75 ml). Esta última disolución se añadió a la primera y después se añadieron octadecanoato magnésico (2,5 g), polivinilpirrolidona (5 g) y suspensión de color concentrada (30 ml) y el conjunto se homogeneizó. Los núcleos de comprimido se recubrieron con la mezcla así obtenida en un aparato de recubrimiento.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto para usar como una medicina que tiene la fórmula



5

una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma isómera estereoquímica del mismo, en la que

n es 1 o 2;

10

L representa un conector C₁ sustituido con 1 o 2 alquilos C₁₋₄;

M representa un enlace directo o un conector alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

15

R¹ y R² cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquiloxi C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible 2 o 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Ar¹ y halógeno;

20

o R¹ y R² considerados junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman naftilo o 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho naftilo o 1,3-benzodioxolilo están opcionalmente sustituidos con halógeno;

R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, ciano o hidroxilo;

25

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, ciano o hidroxilo;

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar²-alquilo(C₁₋₄);

R⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

30

Ar¹ y Ar² cada uno independientemente representa fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ o fenil-alquilo(C₁₋₄).

2. El compuesto para usar como un medicina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que;

35

n es 1 o 2;

L representa un conector C₁ sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₄;

40

M representa un enlace directo o un alcanodiilo C₁₋₂ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

R¹ representa hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄, o alquiloxi C₁₋₄ sustituido con halógeno;

45

R² representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ o Ar¹-alquiloxi(C₁₋₄);

R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquiloxi C₁₋₄ o ciano;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquiloxi C₁₋₄;

50

R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar²-alquilo(C₁₋₄); en particular hidrógeno;

R⁶ representa hidrógeno, halógeno o alquiloxi C₁₋₄; en particular hidrógeno, cloro, fluoro, bromo o metoxi;

55

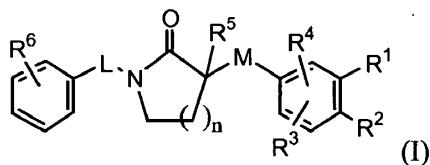
Ar¹ representa fenilo;

Ar² representa fenilo o naftilo.

3. El compuesto para usar como un medicina de acuerdo con la reivindicación 1, en el que L representa un conector C₁ sustituido con metilo.

60

4. Un compuesto que tiene la fórmula



5 una sal de adición farmacéuticamente aceptable o una forma isómera estereoquímica del mismo, en la que n es 1 o 2;

L representa un conector C₁ sustituido con 1 o 2 sustituyentes alquilo C₁₋₄;

10 M representa un enlace directo o un conector alcanodiilo C₁₋₃ opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

15 R¹ y R² cada uno independientemente representa hidrógeno, halógeno ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o cuando sea posible 2 o 3 sustituyentes seleccionados de hidroxilo, Ar¹ y halógeno;

o R¹ y R² considerados junto con el anillo de fenilo al que están unidos forman naftilo o 1,3-benzodioxolilo, en el que dicho naftilo o 1,3-benzodioxolilo están opcionalmente sustituidos con halógeno;

20 R³ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano o hidroxilo;

R⁴ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄, ciano o hidroxilo;

25 R⁵ representa hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o Ar²-alquilo(C₁₋₄);

R⁶ representa hidrógeno, halógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄;

30 Ar¹ y Ar² cada uno independientemente representa fenilo o naftilo, en el que dicho fenilo y naftilo están opcionalmente sustituidos con alquilo C₁₋₄, alquilo C₁₋₄ o fenil-alquilo(C₁₋₄).

con la condición de que

35 3-metil-3-[(4-metilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona,

3-[(4-metilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona,

3-[(4-fluorofenil)metil]-1-[1-feniletíl]-2-pirrolidinona, y

40 las formas isómeras estereoquímicas de los mismos, están excluidas.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el compuesto es

45 3-[(2,6-Diclorofenil)metil]-1-(1-fenilpropil)-2-pirrolidinona;

3-[(2,6-Difluorofenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

3-[(2,6-Dimetilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-piperidinona;

50 3-[(6-Cloro-1,3-benzodioxol-5-il)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

3-[1-(2-Metilfenil)etil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona; o

55 3-[(2-Metilfenil)metil]-1-(1-feniletíl)-2-pirrolidinona;

o una sal de adición farmacéuticamente aceptables o una forma isómera estereoquímica del mismo.

6. Un compuesto como se define en las reivindicaciones 4 y 5, para usar como un medicina.

60 7. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como principio activo, un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.

8. Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 7, caracterizado porque se mezcla un vehículo farmacéuticamente aceptable íntimamente con un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5.
- 5
9. Uso de un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la fabricación de un medicamento para tratar patologías asociadas con el exceso de formación de cortisol.
- 10
10. Uso de un compuesto como se define en la reivindicación 9, en el que la patología es la obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad, demencia, deterioro cognitivo, osteoporosis o glaucoma.