

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 553 387**

51 Int. Cl.:

C07D 403/04	(2006.01)	C07D 417/04	(2006.01)
C07D 409/04	(2006.01)	C07D 417/10	(2006.01)
C07D 241/38	(2006.01)	C07D 471/04	(2006.01)
C07D 243/10	(2006.01)	C07D 491/04	(2006.01)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
C07D 403/10	(2006.01)		
C07D 405/04	(2006.01)		
C07D 405/10	(2006.01)		
C07D 409/10	(2006.01)		
C07D 413/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2011 E 11764005 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.10.2015 EP 2616460**

54 Título: **Compuestos heterocíclicos para el tratamiento o la prevención de trastornos causados por neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina**

30 Prioridad:

13.09.2010 JP 2010204747

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

09.12.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**ITO, NOBUAKI;
SASAKI, HIROFUMI;
TAI, KUNINORI y
SHINOHARA, TOMOICHI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 553 387 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos heterocíclicos para el tratamiento o la prevención de trastornos causados por neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina

5

Campo técnico

La presente invención se refiere a un nuevo compuesto heterocíclico.

10 **Técnica anterior**

Tres monoaminas, conocidas como serotonina, norepinefrina y dopamina, funcionan como neurotransmisores *in vivo*. Por lo tanto, para enfermedades asociadas con el sistema nervioso central o el sistema nervioso periférico, como fármacos terapéuticos se han utilizado ampliamente fármacos con efectos inhibidores sobre la recaptación de estas monoaminas.

15

La mayoría de los fármacos utilizados previamente en el tratamiento de la depresión inhiben selectivamente la recaptación de norepinefrina o serotonina. Son ejemplos de estos fármacos, imipramina (antidepresivo de primera generación), maprotilina (antidepresivo de segunda generación), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS, antidepresivos de tercera generación) representados por fluoxetina, e inhibidores de la recaptación de serotonina y/o norepinefrina (ISRN, antidepresivos de cuarta generación) representados por venlafaxina (S. Miura, Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, 2000, 3: 311-318)

20

Sin embargo, todos estos fármacos requieren un periodo de 3 semanas de duración o más para ejercer sus efectos terapéuticos y, además, no logran ejercer suficientes efectos terapéuticos en aproximadamente el 30 % de los pacientes con depresión (Phil Skolnick, European Journal of Pharmacology, 1999, 375: 31-40).

25

El documento WO 2010/141540 es un documento publicado posteriormente que describe bis-piridilpiridonas que son antagonistas en el receptor 1 de la hormona concentradora de melanina (MCHR1, por sus siglas en inglés), composiciones farmacéuticas que las contienen, procesos para su preparación y su uso en terapia y para el tratamiento de la obesidad y la diabetes.

30

El documento WO 2008/023239 se refiere a derivados I de pirimidona que tienen actividad como inhibidores de GSK-3, composiciones farmacéuticas que comprenden dichos derivados y usos de los mismos en el tratamiento de ciertos trastornos.

35

El documento WO 2008/019372 describe compuestos de 2-aminobenzoxazol de fórmulas específicas, que son útiles como inhibidores de 5-HT₃ para tratar las náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia (NVIQ), el síndrome de intestino irritable con diarrea (SII-D) y otras enfermedades y afecciones.

40

El documento WO 2004/056784 está dirigido a carboxamidas sustituidas de una cierta fórmula, que tienen propiedades farmacológicas útiles, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa.

El documento WO 2000/67735 (A2) se refiere a compuestos de quinazolina de una fórmula específica (I), que se dice que son útiles para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual en personas de ambos sexos.

45

El documento EP 726 899 (A1) describe derivados de pirazina-carboxamida, los métodos de preparación respectivos y su uso en medicamentos.

50

El documento SU 390091 se refiere a compuestos de N-aril decahidroquinoxalina.

Giardina y cols. (J. Med. Chem., vol. 52, n.º 15, 2009, páginas 4951-4954) describen la preparación de antagonistas del adrenorreceptor alfa 1 relacionados con doxazosina.

55

Sagratini y cols. (Bioorganic & Medicinal Chemistry, Pergamon, vol. 15, n.º 6, páginas 2334-2345) examinan la actividad antagonista del adrenorreceptor alfa 1 de los derivados e isoésteres de la porción furano de (+)-ciclazosina.

Giardina y cols. (Il Farmaco, vol. 58, 2003, páginas 477-487) describen la búsqueda de análogos de ciclazosina como antagonistas del adrenorreceptor alfa 1b.

60

Divulgación de la invención

Un objeto de la presente invención es proporcionar un fármaco que tenga un amplio espectro terapéutico y que pueda ejercer suficientes efectos terapéuticos en un corto periodo de tiempo, comparado con los antidepresivos conocidos en la técnica.

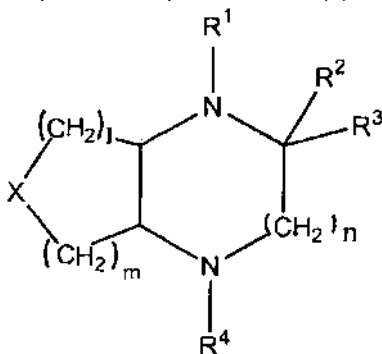
65

Los inventores de la presente invención han realizado estudios diligentes para alcanzar el objetivo y en consecuencia han descubierto que un compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) que se muestra más adelante puede usarse en la producción del fármaco deseado. La presente invención se ha completado basándose en estos descubrimientos.

5

La presente invención se refiere a los siguientes artículos 1-11, según se enumeran a continuación.

Artículo 1: Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal del mismo:



10 donde $m = 2$, $l = 1$ y $n = 1$; X representa $-\text{CH}_2-$;
 R^1 representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6, un grupo protector seleccionado entre grupos alcanoilo C1-C6 sustituido o sin sustituir, ftaloilo, alcóxicarbonilo C1-C6, aralquilo carbonilo sustituido o sin sustituir, 9-fluorenilmetoxicarbonilo, nitrofenilsulfenilo, aralquilo y alquilsililo C1-C6, o un grupo tri-alquilsililo C1-C6-alquilo C1-C6;
 15 R^2 y R^3 , que son iguales o diferentes, representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; o R^2 y R^3 se enlazan para formar un grupo ciclo-alquilo C3-C8; y
 R^4 representa cualquiera de

- 20 (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (3) un grupo benzotienilo,
 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo,
 (6) un grupo quinolilo,
 25 (7) un grupo isoquinolilo,
 (8) un grupo piridilo,
 (9) un grupo tienilo,
 (10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,
 (11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,
 30 (12) un grupo dihidroquinolilo,
 (13) un grupo cromanilo,
 (14) un grupo quinoxalinilo,
 (15) un grupo dihidroindenilo,
 (16) un grupo dihidrobenzofurilo,
 35 (17) un grupo benzodioxolilo,
 (18) un grupo indazolilo,
 (19) un grupo benzotiazolilo,
 (20) un grupo indolinilo,
 (21) un grupo tienopiridilo,
 40 (22) un grupo tetrahydrobenzazepinilo,
 (23) un grupo tetrahydrobenzodiazepinilo,
 (24) un grupo dihydrobenzodioxepinilo,
 (25) un grupo fluorenilo,
 (26) un grupo piridazinilo,
 45 (27) un grupo tetrahydroquinolilo,
 (28) un grupo carbazolilo,
 (29) un grupo fenantrilo,
 (30) un grupo dihydroacenaftilenilo,
 (31) un grupo pirrolopiridilo,
 50 (32) un grupo antrilo,
 (33) un grupo benzodioxinilo,
 (34) un grupo pirrolidinilo,
 (35) un grupo pirazolilo,
 (36) un grupo oxadiazolilo,

- (37) un grupo pirimidinilo,
 (38) un grupo tetrahidronaftilo,
 (39) un grupo dihidroquinazolinilo,
 (40) un grupo benzoxazolilo,
 (41) un grupo tiazolilo,
 (42) un grupo quinazolinilo,
 (43) un grupo ftalazinilo,
 (44) un grupo pirazinilo, y
 (45) un grupo cromenilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre

- (1-1) un átomo de halógeno,
 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-3) un grupo alcanóilo C1-C6,
 (1-4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-5) un grupo halógeno-alcoxi C1-C6 sustituido,
 (1-6) un grupo ciano,
 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (1-8) un grupo alquiltio C1-C6,
 (1-9) un grupo imidazolilo,
 (1-10) un grupo tri-alquilsililo C1-C6,
 (1-11) un grupo oxadiazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-12) un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más grupos oxo,
 (1-13) un grupo fenilo que puede tener uno o más grupos alcoxi C1-C6,
 (1-14) un grupo alquilamino C1-C6-alquilo C1-C6,
 (1-15) un grupo oxo,
 (1-16) un grupo pirazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-17) un grupo tienilo,
 (1-18) un grupo furilo,
 (1-19) un grupo tiazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-20) un grupo alquilamino C1-C6,
 (1-21) un grupo pirimidilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-22) un grupo fenil-alquenilo C2-C6,
 (1-23) un grupo fenoxi que puede tener uno o más átomos de halógeno,
 (1-24) un grupo fenoxi-alquilo C1-C6,
 (1-25) un grupo pirrolidinil-alcoxi C1-C6,
 (1-26) un grupo alquilsulfamoílo C1-C6,
 (1-27) un grupo piridaziniloxi que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-28) un grupo fenil-alquilo C1-C6,
 (1-29) un grupo alquilamino C1-C6-alcoxi C1-C6,
 (1-30) un grupo imidazolil-alquilo C1-C6,
 (1-31) un grupo fenil-alcoxi C1-C6,
 (1-32) un grupo hidroxilo,
 (1-33) un grupo alcoxycarbonilo C1-C6,
 (1-34) un grupo hidroxilo-alquilo C1-C6,
 (1-35) un grupo oxazolilo,
 (1-36) un grupo piperidilo,
 (1-37) un grupo pirrolilo,
 (1-38) un grupo morfolinil-alquilo C1-C6,
 (1-39) un grupo piperazinil-alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-40) un grupo piperidil-C1-C6,
 (1-41) un grupo pirrolidinil-alquilo C1-C6,
 (1-42) un grupo morfolinilo, y
 (1-43) un grupo piperazinilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6.

Artículo 2: El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el Artículo 1, donde

R⁴ representa cualquiera de

- (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (3) un grupo benzotienilo,
 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo,

- 5 (6) un grupo quinolilo,
 (7) un grupo isoquinolilo,
 (8) un grupo piridilo,
 (9) un grupo tienilo,
 (10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,
 (11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,
 (12) un grupo dihidroquinolilo,
 (13) un grupo cromanilo,
 (14) un grupo quinoxalinilo,
 10 (15) un grupo dihidroindenilo,
 (16) un grupo dihidrobenzofurilo,
 (17) un grupo benzodioxolilo,
 (18) un grupo indazolilo,
 (19) un grupo benzotiazolilo,
 15 (20) un grupo indolinilo,
 (21) un grupo tienopiridilo,
 (22) un grupo tetrahydrobenzazepinilo,
 (23) un grupo tetrahydrobenzodiazepinilo,
 (24) un grupo dihidrobenzodioxepinilo,
 20 (25) un grupo fluorenilo,
 (26) un grupo piridazinilo,
 (27) un grupo tetrahydroquinolilo,
 (28) un grupo carbazolilo,
 (29) un grupo fenantrilo,
 25 (30) un grupo dihidroacenaftilenilo,
 (31) un grupo pirrolopiridilo,
 (32) un grupo antrilo,
 (33) un grupo benzodioxinilo,
 (34) un grupo pirrolidinilo,
 30 (35) un grupo pirazolilo,
 (36) un grupo oxadiazolilo,
 (37) un grupo pirimidinilo,
 (38) un grupo tetrahidronaftilo,
 (39) un grupo dihidroquinazolinilo,
 35 (40) un grupo benzoxazolilo,
 (41) un grupo tiazolilo,
 (42) un grupo quinazolinilo,
 (43) un grupo ftalazinilo,
 (44) un grupo pirazinilo, y
 40 (45) un grupo cromenilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 45 (1-1) un átomo de halógeno,
 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-3) un grupo alcanofilo C1-C6,
 (1-4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-6) un grupo ciano,
 50 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (1-8) un grupo alquiltio C1-C6,
 (1-9) un grupo imidazolilo,
 (1-10) un grupo tri-alquilsililo C1-C6,
 (1-11) un grupo oxadiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 55 (1-12) un grupo pirrolidinilo que puede tener 1 grupo oxo,
 (1-13) un grupo fenilo que puede tener 1 grupo alcoxi C1-C6,
 (1-14) un grupo alquilamino C1-C6-alquilo C1-C6,
 (1-15) un grupo oxo,
 (1-16) un grupo pirazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 60 (1-17) un grupo tienilo,
 (1-18) un grupo furilo,
 (1-19) un grupo tiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-20) un grupo alquilamino C1-C6,
 (1-21) un grupo pirimidilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 65 (1-22) un grupo fenil-alquenilo C2-C6,
 (1-23) un grupo fenoxi que puede tener 1 átomo de halógeno,

- 5 (1-24) un grupo fenoxi-alquilo C1-C6,
 (1-25) un grupo pirrolidinil-alcoxi C1-C6,
 (1-26) un grupo alquilsulfamoilo C1-C6,
 (1-27) un grupo piridaziniloxi que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-28) un grupo fenil-alquilo C1-C6,
 (1-29) un grupo alquilamino C1-C6-alcoxi C1-C6,
 (1-30) un grupo imidazolil-alquilo C1-C6,
 (1-31) un grupo fenil-alcoxi C1-C6,
 10 (1-32) un grupo hidroxilo,
 (1-33) un grupo alcoxicarbonilo C1-C6,
 (1-34) un grupo hidroxilo-alquilo C1-C6,
 (1-35) un grupo oxazolilo,
 (1-36) un grupo piperidilo,
 (1-37) un grupo pirrolilo,
 15 (1-38) un grupo morfolinil-alquilo C1-C6,
 (1-39) un grupo piperazinil-alquilo C1-C6 que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-40) un grupo piperidil-alquilo C1-C6,
 (1-41) un grupo pirrolidinil-alquilo C1-C6,
 (1-42) un grupo morfolinilo, y
 20 (1-43) un grupo piperazinilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6.

Artículo 3: El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el Artículo 2, donde
 25 R¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo hidroxilo-alquilo C1-C6, un grupo bencilo o un grupo tri-alquilsililoxi C1-C6-alquilo C1-C6; y
 R⁴ representa cualquiera de

- 30 (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo, y
 (31) un grupo pirrolopiridilo, donde

35 estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1-1) un átomo de halógeno,
 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-3) un grupo alcanóilo C1-C6,
 40 (1-4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-6) un grupo ciano,
 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (1-8) un grupo alquiltio C1-C6,
 (1-9) un grupo imidazolilo,
 45 (1-10) un grupo tri-alquilsililo C1-C6,
 (1-11) un grupo oxadiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-12) un grupo pirrolidinilo que puede tener 1 grupo oxo,
 (1-13) un grupo fenilo que puede tener 1 grupo alcoxi C1-C6,
 (1-14) un grupo alquilamino C1-C6-alquilo C1-C6,
 50 (1-15) un grupo oxo,
 (1-16) un grupo pirazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-17) un grupo tienilo,
 (1-18) un grupo furilo,
 (1-19) un grupo tiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 55 (1-20) un grupo alquilamino C1-C6,
 (1-21) un grupo pirimidilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-22) un grupo fenil-alquenilo C2-C6,
 (1-23) un grupo fenoxi que puede tener 1 átomo de halógeno,
 (1-24) un grupo fenoxi-alquilo C1-C6,
 60 (1-25) un grupo pirrolidinil-alcoxi C1-C6,
 (1-26) un grupo alquilsulfamoilo C1-C6,
 (1-27) un grupo piridaziniloxi que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-28) un grupo fenil-alquilo C1-C6,
 (1-29) un grupo alquilamino C1-C6-alcoxi C1-C6,
 65 (1-30) un grupo imidazolil-alquilo C1-C6,
 (1-31) un grupo fenil-alcoxi C1-C6,

- (1-32) un grupo hidroxilo,
 (1-34) un grupo hidroxilo-alquilo C1-C6,
 (1-35) un grupo oxazolilo,
 (1-36) un grupo piperidilo,
 (1-37) un grupo pirrolilo,
 (1-38) un grupo morfolinil-alquilo C1-C6,
 (1-39) un grupo piperazinil-alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-40) un grupo piperidil-alquilo C1-C6,
 (1-41) un grupo pirrolidinil-alquilo C1-C6,
 (1-42) un grupo morfolinilo, y
 (1-43) un grupo piperazinilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6.

Artículo 4: El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el Artículo 3, donde R¹ representa hidrógeno; R² y R³, que son iguales o deferentes, representan cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C6; o R² y R³ se enlazan para formar un grupo ciclo-alquilo C3-C8; y R⁴ representa cualquiera de

- (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo, y
 (31) un grupo pirrolopiridilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1-1) un átomo de halógeno,
 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-6) un grupo ciano, y
 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6.

Artículo 5: El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con el Artículo 4, que se selecciona entre

- (4aS,8aR)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 2-cloro-4-((4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-ilo)benzonitrilo,
 (4aS,8aR)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 5-((4aR,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indolo-2-carbonitrilo,
 (4a'R,8a'S)-4'-(7-metoxibenzofurano-4-ilo)octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina],
 (4aS,8aR)-1-(6,7-difluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 5-((4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1H-indolo-2-carbonitrilo,
 6-((4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-2-naftonitrilo,
 (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina,
 (4aS,8aS)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina
 (4aS,8aS)-1-(4-(difluorometoxi)fenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina y
 (4aR,8aR)-1-(4-difluorometoxi)-3-fluorofenil-3,3-dimetildecahidroquinoxalina.

Artículo 6: Una composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con el artículo 1, como un ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

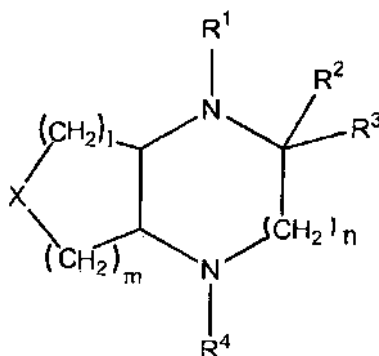
Artículo 7: El compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en el Artículo 1, para su uso en el tratamiento de trastornos seleccionados del grupo consistente en depresión, estado depresivo causado por trastorno de adaptación, ansiedad causada por trastorno de adaptación, ansiedad causada por enfermedades diversas, trastorno de ansiedad generalizado, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés posttraumático, trastorno de estrés agudo, hipocondría, amnesia disociativa, trastorno de personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, trastorno de la conducta alimentaria, obesidad, dependencia química, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastorno endocrino, vasoespasmo, ataxia cerebelar, trastorno gastrointestinal, síndrome negativo de esquizofrenia, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria por estrés, trastorno de Tourette, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), autismo, síndrome de Asperger, trastorno del control de impulsos, tricotilomanía, cleptomanía, ludopatía, cefalea en racimos, migraña, hemicránea paroxística crónica, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, impotencia masculina, narcolepsia, hipersomnia primaria, cataplejía, síndrome de apnea del sueño y cefalea.

Artículo 8: El compuesto para usar de acuerdo con el artículo 7, donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor; trastorno bipolar I; trastorno bipolar II; trastorno bipolar mixto; trastorno distímico; trastorno bipolar de ciclo rápido; depresión atípica; trastorno afectivo estacional; depresión postparto; hipomelancolía, trastorno depresivo breve recurrente, depresión resistente al tratamiento, depresión crónica; depresión doble, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno mixto ansioso-depresivo, depresión causada por enfermedades físicas diversas, tales como, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea-galactorrea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, diabetes mellitus, infección vírica, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, coronariopatía, dolor, cáncer, etc.; depresión presenil; depresión senil; depresión en niños y adolescentes; depresión inducida por fármacos tales como interferón, etc.

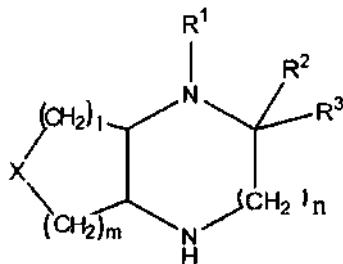
Artículo 9: El compuesto para usar de acuerdo con el artículo 7, donde la ansiedad causada por enfermedades diversas se selecciona del grupo que consiste en ansiedad causada por traumatismo craneal, infección cerebral, deterioro del oído interno, insuficiencia cardíaca, arritmia, hiperadrenalismo, hipertiroidismo, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Artículo 10: El compuesto para usar de acuerdo con el artículo 7, donde el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor psicogénico, dolor neuropático, dolor del miembro fantasma, neuralgia postherpética, síndrome del traumatismo cervical, dolor por lesión de la médula espinal, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética.

Artículo 11: Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde m , 1 , n , X , R^1 , R^2 y R^3 se han definido anteriormente en el Artículo 1, comprendiendo del proceso hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general;



donde m , 1 , n , X , R^1 , R^2 y R^3 se han definido anteriormente en el Artículo 1 y el compuesto representado por la fórmula general;



donde R^4 y X_1 se han definido anteriormente en el Artículo 1.

Cada grupo mostrado en la fórmula general es específicamente como se muestra más adelante.

El término "inferior" significa un grupo que tiene de 1 a 6 (preferentemente de 1 a 4, más preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono, a menos que se especifique lo contrario.

Un grupo de anillo heterocíclico incluye anillos heterocíclicos, monocíclicos o policíclicos, saturados o insaturados que comprenden al menos un heteroátomo seleccionado entre uno o más átomos de oxígeno, uno o más átomos de azufre y uno o más átomos de nitrógeno. Más preferentemente, incluye el siguiente anillo heterocíclico:

anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo y N-óxido del mismo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, grupos 4H-1,2,4-triazolilo,

1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo, etc.), un grupo tetrazolilo (por ejemplo, grupos 1H-tetrazolilo, 2H-tetrazolilo, etc.), dihidrotriazinilo (por ejemplo, grupos 4,5-dihidro-1,2,4-triazinilo, 2,5-dihidro-1,2,4-triazinilo), etc. Preferentemente, pueden mencionarse grupos imidazolilo, piridazinilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirazolilo, etc.

- 5 Anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos azetidínilo, pirrolidinilo, imidazolidínilo, piperidinilo, pirazolidínilo, piperazinilo, etc. Preferentemente, puede mencionarse un grupo pirrolidinilo.

- 10 Un grupo de anillo heterocíclico condensado, parcialmente saturado o insaturado, de 7 a 12 miembros que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos indolilo, dihidroindolilo, (por ejemplo, grupo 2,3-dihidro-1H-dihidroindolilo, etc.), isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, dihidroisoquinolilo (por ejemplo, grupo 3,4-dihidro-1H-isoquinolilo, etc.), tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo (por ejemplo, grupos 1,2,3,4-tetrahidro-1H-isoquinolilo, 5, 6,7,8-tetrahidroisoquinolilo, etc.), carboestirilo, dihidrocarboestirilo (por ejemplo, grupo 3,4-dihidrocarboestirilo, etc.), indazolilo, benzotriazolilo, tetrazolopiridilo, tetrazolopiridazinilo (por ejemplo, grupo tetrazolo[1,5-b]piridazinilo, etc.), dihidrotriazolopiridazinilo, imidazopiridilo (por ejemplo, grupo imidazo[1,2-a]piridilo, etc.), naftiridilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, pirazolopiridilo (por ejemplo, grupo pirazolo[2,3-a]piridilo, etc.), pirrolopiridilo, carbazolilo, Indolinilo, tetrahidrobenzodiazepínilo, tetrahidrobenzoazepínilo, quinazolinilo, ftalazinilo, etc. Preferentemente, pueden mencionarse quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, indolilo, indazolilo, pirrolopiridilo, tetrahidroquinolilo, carbazolilo, indolinilo, quinazolilo, ftalazinilo, tetrahidrobenzodiazepínilo o tetrahidrobenzoazepínilo, etc.

Anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno, por ejemplo, puede mencionarse un grupo furilo, etc.

- 25 Un grupo de anillo heterocíclico condensado, parcialmente saturado o insaturado, de 7 a 12 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de oxígeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos benzofurilo, dihidrobenzofurilo (por ejemplo, grupo 2,3-dihidrobenzo[b]furilo, etc.), cromanilo, benzodioxanilo (por ejemplo, grupo 1,4-benzodioxanilo, etc.), dihidrobenzoxadinilo (por ejemplo, 2, 3-dihidrobenzo-1,4-oxadinilo), benzodioxolilo (por ejemplo, grupo benzo[1,3]dioxolilo, etc.), benzodioxinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzodioxepínilo. Preferentemente, pueden mencionarse grupos benzofurilo, benzodioxinilo, benzodioxolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzodioxepínilo, dihidrobenzodioxepínililo, cromenilo o cromanilo.

- 35 Anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etc.). Preferentemente, pueden mencionarse grupos oxazolilo, oxadiazolilo.

- 40 Anillo heteromonocíclico saturado, de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros, que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse un grupo morfolinilo, etc.

- 45 Un anillo hetero condensado, de 7 a 12 miembros, parcialmente saturado o insaturado que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos benzoxazolilo, benzoxazidiazolilo, bencisoxazolilo, furopiridilo (por ejemplo, grupos furo[2,3-b]piridilo, furo[3,2-c]piridilo, etc.), dihidrobenzoxadinilo, etc. Preferentemente, pueden mencionarse grupos benzoxazolilo, dihidrobenzoxadinilo.

- 50 Anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos tiazolilo, 1, 2-tiazolilo, tiazolinilo, tiadiazolilo (por ejemplo, grupos 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2, 3-tiadiazolilo, etc.), etc. Preferentemente, puede mencionarse un grupo tiazolilo.

Anillo heteromonocíclico saturado de 3 a 8 miembros, preferentemente, de 5 o 6 que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, puede mencionarse un grupo tiazolidínilo, etc.

- 55 Anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 8 miembros, preferentemente, de 5 o 6 miembros que contiene 1 átomo de azufre, por ejemplo, puede mencionarse un grupo tienilo, etc.

Hetero anillo condensado insaturado de 7 a 12 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre, por ejemplo, puede mencionarse un grupo benzotienilo (por ejemplo, grupo benzo[b]tienilo, etc.), etc.

- 60 Un grupo de anillo heterocíclico condensado, parcialmente saturado o insaturado, de 7 a 12 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pueden mencionarse grupos benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, tienopiridilo (por ejemplo, grupos tieno[2,3-b]piridilo, tieno[2,3-c]piridilo, tieno[3,2-c]piridilo, etc.), imidazotiazolilo (por ejemplo, un grupo imidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), dihidroimidazotiazolilo (por ejemplo, un grupo 2,3-dihidroimidazo[2,1-b]tiazolilo, etc.), tienopiridinilo (por ejemplo, grupo tieno[2,3-b]piridinilo, etc.), etc. Preferentemente, pueden mencionarse grupos tienopiridilo o benzotiazolilo.

El anillo heterocíclico anterior puede estar sustituido con uno o más sustituyentes opcionales.

Como un anillo aromático, se incluyen y pueden mencionarse, por ejemplo, grupos arilo C₆₋₁₄. Los ejemplos preferidos de los grupos arilo son grupos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo, acenaftilenilo, bifenilo, indenilo. Entre ellos, se prefieren grupos fenilo, naftilo, antrilo, fenantrilo. Los grupos arilo pueden estar parcialmente saturados. Como los grupos arilo parcialmente insaturados están, por ejemplo, grupos dihidroindenilo, fluorenilo, dihidroacenaftilenilo, tetrahidronaftilo. Aquí, los anillos heterocíclicos anteriores pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes opcionales.

Como un grupo hidrocarburo saturado se incluyen, por ejemplo, grupos alquilo inferior, cicloalquilo C3-C8, etc.

Como un grupo hidrocarburo insaturado se incluyen, por ejemplo, grupos alqueno inferior, alquino inferior, fenilo, etc.

Un grupo característico es un término genérico usado para referirse a grupos unidos directamente a una estructura madre distinto de una unión carbono-carbono (átomos o grupos atómicos distintos de hidrógeno) y $-C\equiv N$ y $>C=X$ (X=O, S, Se, Te, NH, NR). Como el grupo característico se incluyen, por ejemplo, grupos carboxi, carbamilo, ciano, hidroxi, amino, etc.

Los sustituyentes opcionales son los anillos heterocíclicos anteriores, grupos de anillo aromático, grupos de hidrocarburo saturado, grupos de hidrocarburo insaturado, grupos característicos, etc. Preferentemente, pueden mencionarse los sustituyentes (1-1) a (1-43) descritos en el artículo 2 anterior.

Los ejemplos del grupo alquilo inferior pueden incluir grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, n-pentilo, 1-etilpropilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo, 1,2,2-trimetilpropilo, 3,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, isohexilo y 3-metilpentilo, etc.

Los ejemplos de un grupo alcoxi inferior pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, *terc*-butoxi, *sec*-butoxi, n-pentiloxi, 1-etilpropoxi, isopentiloxi, neopentiloxi, n-hexiloxi, 1,2,2-trimetilpropoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2-etilbutoxi, isohexiloxi y 3-metilpentiloxi, etc.

Los ejemplos de un átomo de halógeno incluyen átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, a menos que se especifique lo contrario.

Los ejemplos de un grupo alquilo inferior sustituido con halógeno incluyen los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente que están sustituidos con 1 a 7 (más preferentemente 1 a 3) átomos de halógeno, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, bromometilo, dibromometilo, diclorofluorometilo, 2,2-difluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo, 3,3,3-trifluoropropilo, heptafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, heptafluoroisopropilo, 3-cloropropilo, 2-cloropropilo, 3-bromopropilo, 4,4,4-trifluorobutilo, 4,4,4,3,3-pentafluorobutilo, 4-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-clorobutilo, 5,5,5-trifluoropentilo, 5-cloropentilo, 6,6,6-trifluorohexilo, 6-clorohexilo y perfluorohexilo, etc.

Los ejemplos de un grupo alcoxi inferior sustituido con halógeno pueden incluir los grupos alcoxi inferiores ilustrados anteriormente que están sustituidos con 1 a 7 (preferentemente 1 a 3) átomos de halógeno, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, clorometoxi, diclorometoxi, triclorometoxi, bromometoxi, dibromometoxi, diclorofluorometoxi, 2,2-difluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, pentafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2-cloroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, heptafluoropropoxi, heptafluoroisopropoxi, 3-cloropropoxi, 2-cloropropoxi, 3-bromopropoxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, 4,4,4,3,3-pentafluorobutoxi, 4-clorobutoxi, 4-bromobutoxi, 2-clorobutoxi, 5,5,5-trifluoropentiloxi, 5-cloropentiloxi, 6,6,6-trifluorohexiloxi, 6-clorohexiloxi y perfluorohexiloxi, etc.

Los ejemplos de un grupo cicloalquilo C3-C8 incluyen grupos ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo, etc., a menos que se especifique lo contrario.

Los ejemplos de un grupo alcanilo inferior pueden incluir grupos alcanilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, se incluyen grupos formilo, acetilo, propionilo, butirilo, isobutirilo, pentanoilo, *terc*-butilcarbonilo y hexanoilo, etc.

Los ejemplos de un grupo alquiltio inferior pueden incluir grupos tío que están sustituidos con grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, isobutiltio, *terc*-butiltio, *sec*-butiltio, n-pentiltio, 1-etilpropiltio, isopentiltio, neopentiltio, n-hexiltio, 1,2,2-trimetilpropiltio,

3,3-dimetilbutiltio, 2-etilbutiltio, isohexiltio y 3-metilpentiltio, etc.

Los ejemplos de un grupo alqueno inferior pueden incluir grupos alqueno lineales o ramificados que tienen de 1 a 3 dobles enlaces y de 2 a 6 átomos de carbono (preferentemente de 2 a 4 átomos de carbono), a menos que se especifique lo contrario y el grupo alqueno inferior abarca formas *trans* y *cis*. Más específicamente, este incluye grupos vinilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 2-butenilo, 1-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 1-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 2-penten-4-ilo, 2-hexenilo, 1-hexenilo, 5-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 3,3-dimetil-1-propenilo, 2-etil-1-propenilo, 1,3,5-hexatrienilo, 1,3-hexadienilo y 1,4-hexadienilo, etc.

Los ejemplos de un grupo hidroxialquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente (preferentemente, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono)) que tienen de 1 a 5, preferentemente de 1 a 3 grupos hidroxilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos hidroximetilo, 2-hidroxietilo, 2-hidroxipropilo, 1-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2,3-dihidroxipropilo, 4-hidroxibutilo, 3,4-dihidroxibutilo, 1,1-dimetil-2-hidroxietilo, 5-hidroxipentilo, 6-hidroxihexilo, 3,3-dimetil-3-hidroxipropilo, 2-metil-3-hidroxipropilo, 2,3,4-trihidroxibutilo y perhidroxihexilo, etc.

Los ejemplos de un grupo alquilamino inferior pueden incluir grupos amino que tienen de 1 a 2 de los grupos alquilo inferior (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4, incluso más preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono) ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metilamino, dimetilamino, dietilamino y diisopropilamino, etc.

Los ejemplos de un grupo alquilsulfamoilo inferior pueden incluir grupos sulfamoilo que tienen de 1 a 2 de los grupos alquilo inferiores (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4, incluso más preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono) ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metilsulfamoilo, etilsulfamoilo, dimetilsulfamoilo, dietilsulfamoilo y etilmetilsulfamoilo, etc.

Un grupo tri-alquilsililo inferior puede ilustrarse mediante grupos sililo que están sustituidos con 3 grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos triisopropilsililo, *terc*-butildimetilsililo, trimetilsililo, *n*-butiletilmetsililo, *terc*-butildipropilsililo, *n*-pentildietilsililo y *n*-hexil-*n*-propilmetsililo, etc.

Los ejemplos de un grupo alquilo tri(alquilo inferior)sililoxi-alquilo inferior pueden incluir grupos tri(alquilo inferior)sililoxi-alquilo inferior cuyo resto alquilo inferior es cualquiera de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente (preferentemente, grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono (más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono)), a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos trimetilsililoximetilo, 1- (o 2-)trimetilsililoxietilo, 1- (o 2- o 3-)trimetilsililoxipropilo, trietilsililoximetilo, 1- (o 2-)trietilsililoxietilo, 1- (o 2- o 3-)trietilsililoxipropilo, triisopropilsililoximetilo, 1- (o 2-)triisopropilsililoxietilo y 1- (o 2- o 3-)triisopropilsililoxipropilo, etc.

Los ejemplos de un grupo fenoxi-alquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferiores (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4, incluso más preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3, preferentemente 1 grupo fenoxi, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos fenoximetilo, 1-fenoxietilo, 2-fenoxietilo, 3-fenoxipropilo, 2-fenoxipropilo, 4-fenoxibutilo, 5-fenoxipentilo, 4-fenoxipentilo, 6-fenoxihexilo, 2-metil-3-fenoxipropilo, y 1,1-dimetil-2-fenoxietilo, etc.

Los ejemplos de un grupo fenil-alcoxi inferior pueden incluir los grupos alcoxi inferiores (preferentemente grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4, incluso más preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3, preferentemente 1 grupo fenilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos benciloxi, 2-feniletoxi, 1-feniletoxi, 3-fenilpropoxi, 4-fenilbutoxi, 5-fenilpentiloxi, 6-fenilhexiloxi, 1,1-dimetil-2-feniletoxi y 2-metil-3-fenilpropoxi, etc.

Los ejemplos de un grupo fenil-alqueno inferior pueden incluir los grupos alqueno inferiores (preferentemente grupos alqueno lineales o ramificados que tienen de 2 a 6 (más preferentemente de 2 a 4) átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3, preferentemente 1 grupo fenilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos estirilo, 3-fenil-2-propenilo (llamado normalmente cinnamilo), 4-fenil-2-butenilo, 4-fenil-3-butenilo, 5-fenil-4-pentenilo, 5-fenil-3-pentenilo, 6-fenil-5-hexenilo, 6-fenil-4-hexenilo, 6-fenil-3-hexenilo, 4-fenil-1,3-butadienilo y 6-fenil-1,3,5-hexatrienilo, etc.

Los ejemplos de un grupo alquilamino inferior-alquilo inferior pueden incluir grupos alquilo inferiores que tienen de 1 a 2 de los grupos alquilamino inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metilaminometilo, etilaminometilo, dimetilaminometilo, 1- (o 2-)dimetilaminoetilo, 1- (o 2- o 3-)dimetilaminopropilo, diisopropilaminometilo, 1- (o 2-)dietilaminoetilo y bis(dimetilamino)metilo, etc.

- 5 Los ejemplos de un grupo alquilamino inferior-alcoxi inferior pueden incluir grupos de alcoxi inferior que tienen de 1 a 2 de los grupos alquilamino inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos metilaminometoxi, etilaminometoxi, dimetilaminometoxi, 1- (o 2-)dimetilaminoetoxi, 1- (o 2- o 3-)dimetilaminopropoxi, diisopropilaminometoxi, 1- (o 2-)dietilaminoetoxi y bis(dimetilamino)metoxi, etc.
- 10 Los ejemplos de un grupo dihidrobenzodioxinilo incluyen grupos 2,3-dihidrobenzo[b][1.4]dioxinilo, 3,4-dihidrobenzo[c][1.2]dioxinilo y 2,4-dihidrobenzo[d][1.3]dioxinilo, etc.
- 15 Los ejemplos de un grupo imidazolil-alquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferiores (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4) átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3, preferentemente 1 grupo imidazolilo. Más específicamente, este incluye grupos 1- (o 2- o 4- o 5-)imidazolilmetilo, 1- (o 2-){1- (o 2- o 4- o 5-)imidazolil}etilo y 1- (o 2- o 3-){1- (o 2- o 4- o 5-)imidazolil}propilo, etc.
- Un grupo dihidroindenilo incluye grupos (1-, 2-, 4-, o 5-)-1,2-dihidroindenilo, etc.
- Un grupo dihidroquinolilo incluye grupos 1,2-dihidroquinolilo, 3,4-dihidroquinolilo, 1,4-dihidroquinolilo, 4a,8a-dihidroquinolilo, 5,6-dihidroquinolilo, 7,8-dihidroquinolilo y 5,8-dihidroquinolilo, etc.
- 20 Un grupo fluorenilo incluye grupos 1H-fluorenilo, 2H-fluorenilo, 3H-fluorenilo, 4aH-fluorenilo, 5H-fluorenilo, 6H-fluorenilo, 7H-fluorenilo, 8H-fluorenilo, 8aH-fluorenilo y 9H-fluorenilo, etc.
- Un grupo dihidrobenzofurilo incluye grupos 2,3-dihidro-(2-, 3-, 4-, 5-, 6-, o 7-)benzofurilo, etc.
- 25 Un grupo dihidrobenzoxazinilo incluye grupos (2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)3,4-dihidro-2H-benzo[b][1.4]oxazinilo y (1-, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- u 8-)2,4-dihidro-1H-benzo[d][1.3]oxazinilo, etc.
- Un grupo tetrahidrobenzodiazepinilo incluye grupos (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepinilo y (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1.4]diazepinilo, etc.
- 30 Los ejemplos de un grupo tetrahidrobenzodiazepinilo pueden incluir grupos (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8- o 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepinilo y (1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 8-, o 9-)2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[e][1.4]diazepinilo, etc.
- Un grupo dihidrobenzodioxepinilo incluye grupos 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 4,5-dihidro-3H-1,2-benzodioxepinilo y 3,5-dihidro-2H-1,4-benzodioxepinilo, etc.
- 40 Los ejemplos de un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más grupos oxo incluyen un grupo pirrolidinilo que puede tener de 1 a 2 grupos oxo (preferentemente 1), a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos (1-, 2-, o 3-)pirrolidinilo, (2- o 3-)oxo-1-pirrolidinilo, (3-, 4-, o 5-)oxo-2-pirrolidinilo y (2-, 4-, o 5-)oxo-3-pirrolidinilo, etc.
- 45 Los ejemplos de un grupo oxadiazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo inferior pueden incluir un grupo oxadiazolilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 5-metil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-etil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-propil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-butil-1,3,4-oxadiazolilo, 5-pentil-1,3,4-oxadiazolilo y 5-hexil-1,3,4-oxadiazolilo, etc.
- 50 Los ejemplos de un grupo pirazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo inferior pueden incluir un grupo pirazolilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 1-metil-1H-pirazolilo, 1-etil-1H-pirazolilo, 1-propil-1H-pirazolilo, 1-isopropil-1H-pirazolilo, 1-butil-1H-pirazolilo, 1-*terc*-butil-1H-pirazolilo y 1,3-dimetil-1H-pirazolilo, etc.
- 55 Los ejemplos de un grupo tiazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo inferior pueden incluir un grupo tiazolilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 2-metiltiazolilo, 2-etiltiazolilo, 2-propiltiazolilo, 2-isopropiltiazolilo, 2-butiltiazolilo, 2-*terc*-butiltiazolilo y 2,5-dimetiltiazolilo, etc.
- 60 Los ejemplos de un grupo pirimidilo que puede tener uno o más grupos de alquilo inferior pueden incluir un grupo pirimidilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 2-metilpirimidilo, 2-etilpirimidilo, 2-propilpirimidilo, 2-isopropilpirimidilo, 2-butilpirimidilo, 2-*terc*-butilpirimidilo y 2,4-dimetilpirimidilo, etc.
- 65

Los ejemplos de un grupo piridazinilo que puede tener uno o más grupos alquilo inferior pueden incluir un grupo piridazinilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 3-metilpiridazinilo, 3-etilpiridazinilo, 3-propilpiridazinilo, 3-isopropilpiridazinilo, 3-butilpiridazinilo, 3-*terc*-butilpiridazinilo y 3,4-dimetilpiridazinilo, etc.

Los ejemplos de un grupo piridaziniloxi que puede tener uno o más grupos alquilo inferior pueden incluir un grupo oxo que está sustituido con piridazinilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) de los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 6-metilpiridazinil-3-iloxi y 4-metilpiridazinil-3-iloxi, etc.

Los ejemplos de un grupo pirrolidinil-alcoxi inferior pueden incluir grupos de alcoxi inferior (preferentemente grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4, incluso más preferentemente de 1 a 3) átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3, preferentemente 1 grupo pirrolidinilo, a menos que se especifique lo contrario. Los ejemplos específicos de los mismos incluyen grupos (1-, 2-, o 3-) pirrolidinilmetoxi, 2-[(1-, 2- o 3-)pirrolidinil]etoxi, 1-[(1-, 2-, o 3-)pirrolidinil]etoxi, 3-[(1-, 2-, o 3-)pirrolidinil]propoxi, 4-[(1-, 2-, o 3-)pirrolidinil]butoxi, 5-[(1-, 2-, o 3-) pirrolidinil]pentiloxi, 6-[(1-, 2-, o 3-)pirrolidinil]hexiloxi, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2-, o 3-)pirrolidinil]etoxi y 2-metil-3-[(1-, 2-, o 3-)pirrolidinil]propoxi, etc.

Los ejemplos de un grupo protector incluyen grupos protectores usados de forma habitual, tales como grupos alcanóilo inferior sustituido o sin sustituir [por ejemplo, formilo, acetilo, propionilo y trifluoroacetilo], ftaloilo, alcoxicarbonilo inferior [por ejemplo, butoxi-carbonilo terciario y amiloxicarbonilo terciario], aralquilocarbonilo sustituido o sin sustituir [por ejemplo, benciloxicarbonilo y p-nitrobenciloxicarbonilo], 9-fluorenilmetoxicarbonilo, arenosulfonilo sustituido o sin sustituir [por ejemplo, bencenosulfonilo y tosilo], nitrofenilsulfenilo, aralquilo [por ejemplo, tritilo y bencilo] y alquilsililo inferiores [por ejemplo, triisopropilsililo].

Los ejemplos de un grupo fenil-alquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferiores (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 (más preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3, preferentemente 1 grupo fenilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo, benzhidrilo, tritilo, 4-fenilbutilo, 5-fenilpentilo y 6-fenilhexilo, etc.

Los ejemplos de un grupo morfolinil-alquilo pueden incluir los grupos alquilo inferiores (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 2 (preferentemente 1) grupos morfolinilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 2-morfolinilo metilo, 3-morfolinilo metilo, 4-morfolinil-metilo, 2-(2-morfolinilo)etilo, 2-(3-morfolinilo)etilo, 2-(4-morfolinilo)etilo, 1-(2-morfolinilo)etilo, 1-(3-morfolinilo)etilo, 1-(4-morfolinilo)etilo, 3-(2-morfolinilo)propilo, 3-(3-morfolinilo)propilo, 3-(4-morfolinilo)propilo, 4-(2-morfolinilo)butilo, 4-(3-morfolinilo)butilo, 4-(4-morfolinilo)butilo, 5-(2-morfolinilo)pentilo, 5-(3-morfolinilo)pentilo, 5-(4-morfolinilo)pentilo, 6-(2- morfolinilo)hexilo, 6-(3- morfolinilo)hexilo, 6-(4-morfolinilo)hexilo, 3-metil-3-(2-morfolinilo)propilo, 3-metil-3-(3-morfolinilo)propilo, 1,1-dimetil-2-(2-morfolinilo)etilo, 1,1-dimetil-2-(3- morfolinilo)etilo y 1,1-dimetil-2-(4-morfolinilo)etilo, etc.

Los ejemplos de un grupo pirrolidinilo-alquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferiores ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 3 (preferentemente 1) grupos pirrolidinilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos (1-, 2-, o 3-) pirrolidinilmetilo, 2-[(1-, 2- o 3-) pirrolidinil] etilo, 1-[(1-, 2- o 3-)]pirrolidinil]etilo, 3-[(1-, 2- o 3-)] pirrolidinil]propilo, 4-[(1-, 2- o 3-)] pirrolidinil]butilo, 5-[(1-, 2- o 3-)] pirrolidinil]pentilo, 6-[(1-, 2- o 3-)] pirrolidinil]hexilo, 1, 1-dimetil-2-[(1-, 2- o 3-)] pirrolidinil]etilo y 2-metil-3-[(1-, 2- o 3-)] pirrolidinil]propilo, etc.

Los ejemplos de un grupo piperidil-alquilo inferior pueden incluir los grupos alquilo inferiores (preferentemente grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono) ilustrados anteriormente que tienen de 1 a 2 (preferentemente 1) grupos piperidilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos (1-, 2-, 3- o 4-) piperidilmetilo, 2-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]etilo, 1-[(1-, 2-, 3- o 4-) piperidil]etilo, 3-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]propilo, 4-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]butilo, 1,1-dimetil-2-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]etilo, 5-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]pentilo, 6-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]hexilo, 1-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]isopropilo y 2-metil-3-[(1-, 2-, 3- o 4-)piperidil]propilo, etc.

Los ejemplos de un grupo alcoxicarbonilo inferior pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono y que tienen un resto alcoxicarbonilo inferior como se ha ilustrado anteriormente. Más específicamente, este incluye grupos metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, *sec*-butoxicarbonilo, n-pentiloxicarbonilo, neopentiloxicarbonilo, n-hexiloxicarbonilo, isohexiloxicarbonilo, 3- metilpentiloxicarbonilo, etc.

Los ejemplos de un grupo piperazinilo que puede tener uno o más grupos de alquilo inferior incluyen grupos piperazinilo que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) grupos de alquilo inferior, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 2-metilpiperazinilo, 4-metilpiperazinilo, 2-etilpiperazinilo, 2-propilpiperazinilo, 2-isopropilpiperazinilo, 2-butilpiperazinilo, 2-*terc*-butilpiperazinilo y 2, 4-dimetilpiperazinilo, etc.

Los ejemplos de un grupo piperazinil-alquilo inferior que puede tener uno o más grupos alquilo inferior incluyen grupos piperazinilo ilustrados anteriormente que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) grupos alquilo inferior alquilo, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 1-(4-metilpiperazinilo)metilo, 1-(2-metilpiperazinilo)metilo, 2-(1-metilpiperazinilo)etilo, 3-(1-metilpiperazinilo)propilo, 4-(1-metilpiperazinilo)butilo, etc.

Los ejemplos de un grupo fenilo que puede tener uno o más grupos de alcoxi inferior incluyen grupos fenilo ilustrados anteriormente que puede tener de 1 a 2 (preferentemente 1) grupos de alcoxi inferior, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye, y pueden mencionarse, grupos 4-metoxifenilo, 4-etoxifenilo, 4-propoxifenilo, 4-isopropilfenilo, 4-butoxifenilo, 4-*terc*-butoxifenilo, etc. Como un grupo fenoxi ilustrado anteriormente que puede tener uno o más átomos de halógeno se incluyen grupos fenoxi que puede tener de 1 a 4 (preferentemente 1) átomos de halógeno, a menos que se especifique lo contrario. Más específicamente, este incluye grupos 4-fluorofenoxi, 3,4-difluorofenoxi, 3,4,5-trifluorofenoxi y 3-cloro-4,5-difluorofenoxi, etc.

Un grupo tetrahidroquinolilo incluye, por ejemplo, grupos 1,2,3,4-tetrahidroquinolilo, 5,6,7,8-tetrahidroquinolilo, 4a,5,8,8a-tetrahidroquinolilo, 3,4,4a,8a-tetrahidroquinolilo, 4a,5,8,8a-tetrahidroquinolilo y 4a,5,6,7-tetrahidroquinolilo, etc.

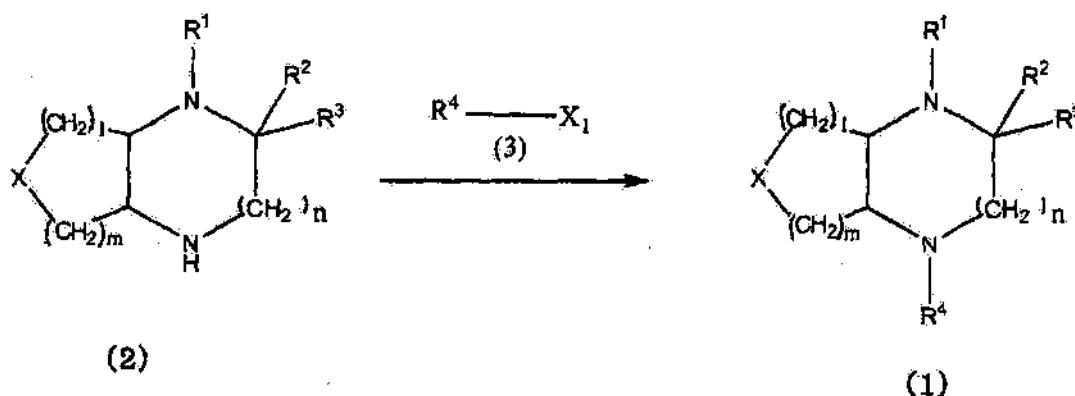
Un grupo dihidroacenaftilenilo incluye, por ejemplo, grupos 1,2-dihidroacenaftilenilo, 2a¹,3-dihidroacenaftilenilo, 5,6-dihidroacenaftilenilo, 3,7-dihidroacenaftilenilo, 2a¹,6-dihidroacenaftilenilo, 1,2a¹-dihidroacenaftilenilo y 6,8a-dihidroacenaftilenilo, etc. Más preferentemente, puede mencionarse el grupo 1,2-dihidroacenaftilenilo.

Un grupo tetrahidronaftilo incluye, y pueden mencionarse, por ejemplo, grupos 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,2,3,5-tetrahidronaftilo y 5,6,7,8-tetrahidronaftilo, 2,3,7,8-tetrahidronaftilo, etc.

Un grupo dihidroquinazolinilo incluye, y pueden mencionarse, por ejemplo, grupos 1,2-dihidroquinazolinilo, 3,4-dihidroquinazolinilo, 4a,5-dihidroquinazolinilo, 5,6-dihidroquinazolinilo, 6,7-dihidroquinazolinilo, 7,8-dihidroquinazolinilo, 8,8a-dihidroquinazolinilo y 4a,8a-dihidroquinazolinilo, etc.

El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) puede producirse por diversos métodos. Como un ejemplo, el compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) se produce por métodos representados por las fórmulas de reacción que se muestran más adelante.

Fórmula de reacción-1



donde R¹, R², R³, R⁴, X, l, m y n son como se han definido anteriormente; y X₁, representa un grupo saliente.

En la fórmula general (3), el grupo saliente representado por X₁ puede ilustrarse por átomos de halógeno, grupos alcanosulfonilo inferiores, grupos arilsulfonilo, grupos aralquilsulfonilo, grupos trihalometanosulfonilo, grupos sulfonio y grupos toluenosulfonilo. Los ejemplos preferibles de los grupos salientes para la presente reacción incluyen átomos de halógeno.

Los ejemplos de los átomos de halógeno representados por X₁ pueden incluir átomos de flúor, cloro, bromo y yodo.

Los grupos alcanosulfonilo inferiores representados por X₁ pueden ilustrarse específicamente mediante grupos alcanosulfonilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, tales como grupos metanosulfonilo, etanosulfonilo, n-propanosulfonilo, isopropanosulfonilo, n-butanosulfonilo, *terc*-butanosulfonilo, n-pentanosulfonilo y n-hexanosulfonilo.

Los ejemplos de los grupos arilo representados por X₁ pueden incluir: grupos fenilsulfonilo que pueden tener de 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo fenilo; y grupos naftilsulfonilo. Los grupos fenilsulfonilo que pueden tener

los sustituyentes pueden ilustrarse específicamente mediante grupos fenilsulfoniloxi, 4-metilfenilsulfoniloxi, 2-metilfenilsulfoniloxi, 4-nitrofenilsulfoniloxi, 4-metoxifenilsulfoniloxi, 2-nitrofenilsulfoniloxi y 3-clorofenilsulfoniloxi. Los grupos naftilsulfoniloxi pueden ilustrarse específicamente mediante grupos α -naftilsulfoniloxi y β -naftilsulfoniloxi.

5 Los ejemplos de los grupos aralquilsulfoniloxi representados por X_1 pueden incluir: grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con un grupo fenilo que puede tener de 1 a 3 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en grupos alquilo lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos alcoxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, grupos nitro y átomos de halógeno como sustituyentes en el anillo fenilo; y grupos alcanosulfoniloxi lineales o ramificados que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, que están sustituidos con un grupo naftilo. Los grupos alcanosulfoniloxi que están sustituidos con el grupo fenilo pueden ilustrarse específicamente mediante bencilsulfoniloxi, 2-feniletilsulfoniloxi, 4-fenilbutilsulfoniloxi, 4-metilbencilsulfoniloxi, 2-metilbencilsulfoniloxi, 4-nitrobencilsulfoniloxi, 4-metoxibencilsulfoniloxi, y 3-clorobencilsulfoniloxi. Los grupos alcanosulfoniloxi que están sustituidos con el grupo naftilo pueden ilustrarse específicamente mediante grupos α -naftilmetilsulfoniloxi y β -naftilmetilsulfoniloxi.

15 Los grupos perhaloalcanosulfoniloxi representados por X_1 pueden ilustrarse específicamente mediante grupos trifluorometanosulfoniloxi.

20 Los ejemplos de los grupos sulfonio representados por X_1 pueden incluir específicamente grupos dimetilsulfonio, dietilsulfonio, dipropilsulfonio, di-(2-cianoetilo)sulfonio, di-(2-nitroetilo)sulfonio, di-(aminoetilo)sulfonio, di-(2-metilaminoetilo)sulfonio, di-(2-dimetilaminoetilo)sulfonio, di-(2-hidroxi-etilo)sulfonio, di-(3-hidroxi-propilo)sulfonio, di-(2-metoxietilo)sulfonio, di-(2-carbamoiletilo)sulfonio, di-(2-carbamoiletilo)sulfonio, di-(2-carboxietilo)sulfonio y di-(2-metoxicarboniletilo)sulfonio y difenilsulfonio.

25 Un compuesto representado por la fórmula general (2) y el compuesto representado por la fórmula general (3) pueden hacerse reaccionar en presencia de un catalizador de paladio en presencia o ausencia de un compuesto básico sin o en un disolvente inerte para producir de este modo el compuesto (1).

30 Los ejemplos del disolvente inerte pueden incluir, por ejemplo: agua; éter disolventes, tales como dioxano, tetrahydrofurano, éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, dimetil éter de dietilenglicol y dimetil éter de etilenglicol; disolventes de hidrocarburo aromático, tales como benceno, tolueno y xileno; disolventes de alcohol inferior, tales como metanol, etanol e isopropanol; disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares, tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo. Estos disolventes inertes se usan solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

35 El compuesto de paladio usado en la presente reacción no está particularmente limitado. Los ejemplos de los mismos incluyen: catalizadores de paladio tetravalentes, tales como tetrahidrato de ácido de hexacloropaladio de sodio (IV) y ácido de hexacloropaladio de potasio (IV); catalizadores de paladio divalentes, tales como cloruro de paladio (II), bromuro de paladio (II), acetato de paladio (II), acetilacetato de paladio (II), diclorobis(benzonitrilo)paladio (II), diclorobis(acetonitrilo)paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (II), diclorotetramina paladio (II), dicloro(cicloocta-1,5-diene)paladio (II) y trifluoroacetato de paladio (II), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferrocenodichloropaladio (II)-diclorometano; y catalizadores de paladio cerovalentes, tales como tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0), complejo de tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0)-cloroformo y tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0). Estos compuestos de paladio se usan solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

45 En la presente reacción, la cantidad del catalizador de paladio usada no está particularmente limitada y habitualmente varía de 0,000001 a 20 mol en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (2). Más preferentemente, la cantidad del compuesto de paladio usado varía de 0,0001 a 5 mol en términos de paladio con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (2).

50 La presente reacción tiene lugar ventajosamente en presencia de un ligando adecuado. Por ejemplo, pueden usarse 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo (BINAP), tri-*O*-tolilfosfina, bis(difenilfosfina)ferroceno, trifenilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, triciclohexilfosfina y 9,9-dimetil-4,5-bis(difenilfosfina)xanteno (XANTPHOS) como el ligando para el catalizador de paladio. Estos ligandos se usan solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

55 Además, en la presente invención, la fosfina terciaria puede prepararse por adelantado en una forma compleja y añadirse a la misma. Los ejemplos del complejo pueden incluir tetrafluoroborato de tri-*t*-butilfosfonio y tetrafenilborato de tri-*t*-butilfosfonio.

60 La relación entre el catalizador de paladio y el ligando usado no está particularmente limitada. La cantidad del ligando usado es aproximadamente de 0,1 a 100 mol, preferentemente aproximadamente de 0,5 a 15 mol, con respecto a 1 mol del catalizador de paladio.

65 Pueden usarse ampliamente como el compuesto básico bases inorgánicas y orgánicas conocidas en la técnica.

Los ejemplos de las bases inorgánicas pueden incluir: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; bicarbonatos de metal alcalino, tales como bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; fosfatos, tales como fosfato sódico y fosfato potásico; amidas, tales como amida sódica; e hidruros de metal alcalino, tales como hidruro sódico e hidruro potásico.

Los ejemplos de las bases orgánicas pueden incluir: alcóxidos inferiores de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, t-butoxido sódico, metóxido potásico, etóxido potásico y t-butoxido potásico; y aminas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilalanina, N-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos se usan solos o como una mezcla de dos o más de ellos. Los ejemplos más preferibles del compuesto básico usado en la presente reacción incluyen carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio, y t-butoxido sódico.

La cantidad del compuesto básico usada es normalmente de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 0,5 a 6 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (2).

La relación entre el compuesto de la fórmula general (2) y el compuesto de la fórmula general (3) usada en la Fórmula de Reacción-1 puede ser al menos 1 mol, preferentemente de aproximadamente 1 a 5 mol del último compuesto con respecto a 1 mol del compuesto anterior.

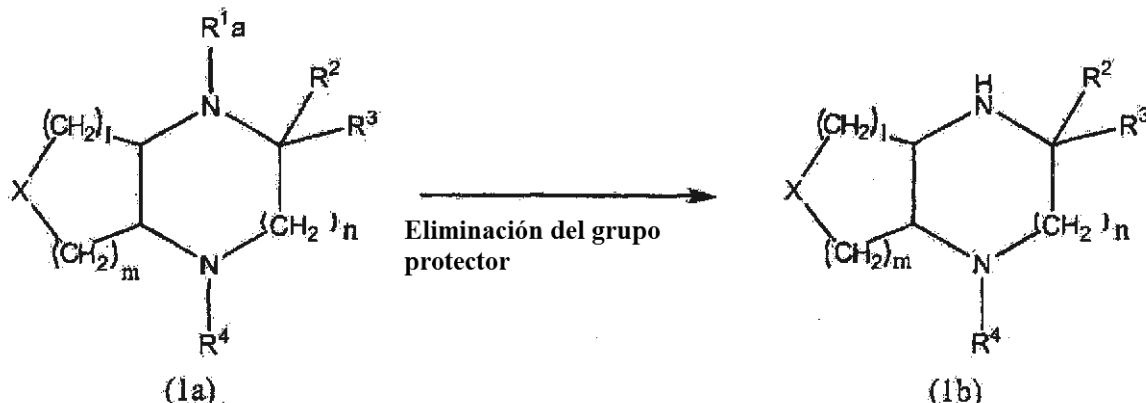
La reacción puede realizarse en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón a presión atmosférica o puede realizarse a presión aumentada.

La presente reacción se realiza normalmente en condiciones de temperatura que implican de temperatura ambiente a 200 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 150 °C, y se completa generalmente en aproximadamente de 1 a 30 horas. También se consigue calentando a de 100 a 200 °C durante 5 minutos a 1 hora usando un reactor de microondas.

Después de la finalización de la reacción, el producto de reacción puede tratarse por un método convencional para obtener el compuesto de interés.

El compuesto representado por la fórmula general (2) usado como un material de partida en la Fórmula de Reacción-1 se produce a partir de compuestos conocidos en la técnica, por ejemplo, por métodos representados por las Fórmulas de Reacción-3 y 4 mostradas más adelante. El compuesto representado por la fórmula general (3) es un compuesto fácilmente obtenible conocido en la técnica o un compuesto producido fácilmente por un método conocido en la técnica.

Fórmula de Reacción-2



donde R^2 , R^3 , R^4 , X , l , m y n son como se han definido anteriormente; y R^{1a} representa un grupo protector.

Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores ilustrados anteriormente.

El compuesto representado por la fórmula general (1b) puede introducirse sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (1a) a la reacción de eliminación del grupo protector.

Puede aplicarse a la reacción de eliminación del grupo protector un método usado de forma rutinaria, tal como hidrólisis o hidrogenólisis.

5 La presente reacción se realiza normalmente en un disolvente usado de forma rutinaria que no afecta adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: agua; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, n-butanol, trifluoroetanol, y etilenglicol; disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y diglima; disolventes de éster, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y *N*-metilpirrolidona; disolventes de hidrocarburo halogenado, tales como cloruro de metileno y cloruro de etileno; y otros disolventes orgánicos.

(i) Hidrólisis:

15 La hidrólisis se realiza preferentemente en presencia de una base o un ácido (incluyendo ácidos de Lewis).

Pueden usarse ampliamente como la base, bases inorgánicas y orgánicas conocidas en la técnica. Los ejemplos preferibles de las bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio y calcio) e hidruros, carbonatos o bicarbonatos de los mismos. Los ejemplos preferibles de las bases orgánicas incluyen trialkilaminas (por ejemplo, trimetilamina y trietilamina), picolina y 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno.

25 Pueden usarse ampliamente como el ácido, ácidos orgánicos e inorgánicos conocidos en la técnica. Los ejemplos preferibles de los ácidos orgánicos incluyen: ácidos grasos, tales como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico; y ácidos trihaloacéticos tales como ácido tricloroacético y ácido trifluoroacético. Los ejemplos preferibles de los ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, cloruro de hidrógeno y bromuro de hidrógeno. Los ejemplos de los ácidos de Lewis incluyen complejos de trifluoruro de boro-éter, tribromuro de boro, cloruro de aluminio y cloruro férrico.

30 Cuando se usa ácido trihaloacético o ácido de Lewis como el ácido, la reacción se realiza preferentemente en presencia de un eliminador catiónico (por ejemplo, anisol y fenol).

La cantidad de la base o el ácido usado no está particularmente limitada, siempre y cuando sea una cantidad necesaria para la hidrólisis.

35 La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 120 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C, más preferentemente de temperatura ambiente a 80 °C. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 12 horas, más preferentemente de 1 a 8 horas.

(ii) Hidrogenólisis:

40 Pueden aplicarse ampliamente a la hidrogenólisis, métodos de hidrogenólisis conocidos en la técnica. Los ejemplos de tales métodos de hidrogenólisis incluyen reducción química y reducción catalítica.

45 Los agentes de reducción preferibles usados en reducción química son las combinaciones de los hidruros (por ejemplo, yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, hidruro de litio y aluminio, borohidruro sódico y cianoborohidruro sódico), metales (por ejemplo, estaño, zinc y hierro) o compuestos metálicos (por ejemplo, cloruro de cromo y acetato de cromo) con ácidos orgánicos e inorgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido *p*-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico).

50 Son catalizadores preferibles usados en una reacción catalítica, catalizadores de platino (por ejemplo, placas de platino, esponja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino e cables de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, paladio/sulfato de bario y paladio/carbonato de bario), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel y níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido y cobalto Raney), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido), etc.

55 Cuando estos ácidos se usan en una reducción química están en un estado líquido, también pueden usarse como disolventes.

60 La cantidad de agente de reducción usado en reducción química o el catalizador usado en reducción catalítica no está particularmente limitada y puede ser una cantidad que se use habitualmente.

La reacción de la presente invención puede realizarse en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón a presión atmosférica o puede realizarse a presión aumentada.

65

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 120 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C, más preferentemente de temperatura ambiente a 80 °C. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 10 horas, más preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

- 5 Después de la finalización de la reacción, el producto de reacción puede tratarse por un método convencional para obtener el compuesto de la fórmula general (1b) de interés.

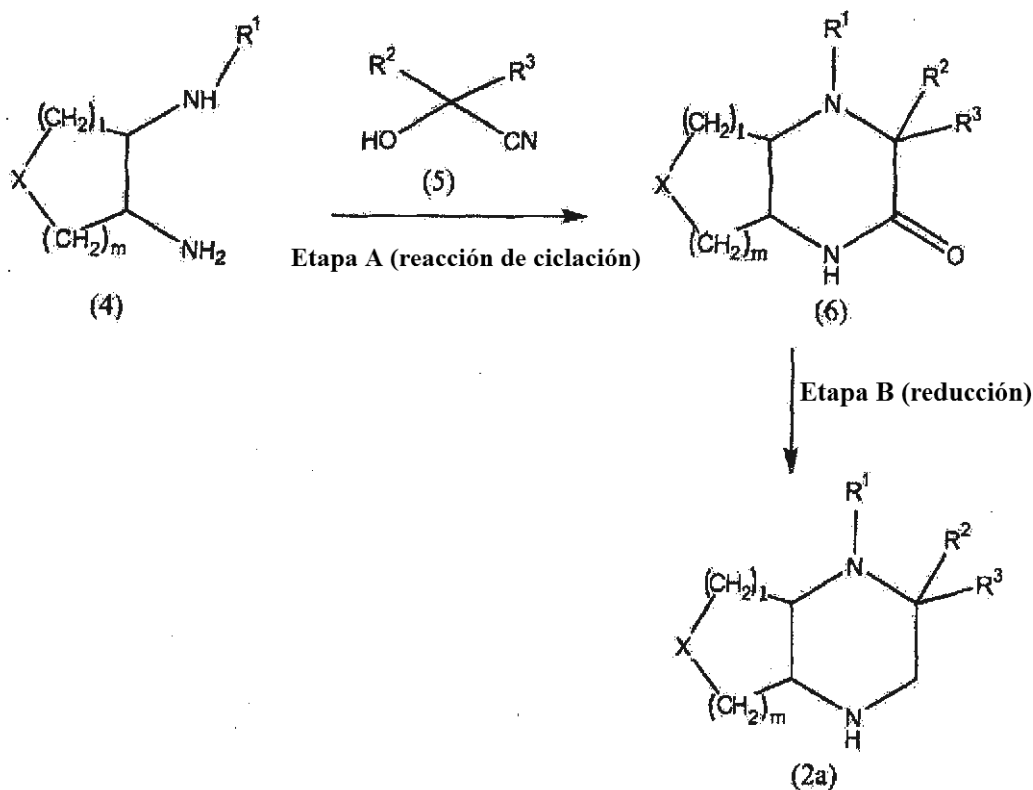
La reacción de desprotección del grupo protector no se limita a las condiciones de reacción descritas anteriormente. Por ejemplo, la reacción descrita en T.W. Green, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 4ª ed., o John Wiley & Sons; New York, 1991, P. 309 también puede aplicarse a la presente etapa de reacción.

10 El compuesto representado por la fórmula general (2) es un nuevo compuesto, que es útil como un intermedio para el compuesto representado por la fórmula general (1) como se ha descrito anteriormente.

- 15 El compuesto de la fórmula general (2) se produce de acuerdo con, por ejemplo, las Fórmulas de Reacción 3, 4 o 5 que se muestran más adelante.

En lo sucesivo en el presente documento se describirá cada fórmula de reacción.

20 **Fórmula de Reacción-3**



donde R¹, R², R³, X, l, m y n son como se han definido anteriormente.

25 El compuesto representado por la fórmula general (2a) se produce sometiendo un compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (5) a una reacción de ciclación para formar un compuesto representado por la fórmula general (6) (Etapa A), que después se reduce (Etapa B).

Etapa A

30 La reacción entre el compuesto representado por la fórmula general (4) y el compuesto representado por la fórmula general (5) puede realizarse en presencia o ausencia de a base sin o en un disolvente inerte.

35 Los ejemplos del disolvente inerte pueden incluir, por ejemplo: agua; éteres, tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, dimetil éter de dietilenglicol y dimetil éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares, tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo.

Pueden usarse ampliamente compuestos básicos conocidos en la técnica. Los ejemplos de los mismos pueden incluir: hidróxidos de metal alcalino, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de cesio e hidróxido de litio; carbonatos de metal alcalino, tales como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio y carbonato de litio; metales alcalinos, tales como sodio y potasio; otras bases inorgánicas, tales como amida sódica, hidruro sódico e hidruro potásico; alcoholato de metal alcalino, tales como metóxido sódico, etóxido sódico, metóxido potásico y etóxido potásico; y otras bases orgánicas, tales como trietilamina, tripropilamina, piridina, quinolina, piperidina, imidazol, N-etildiisopropilamina, dimetilaminopiridina, trimetilamina, dimetilanilina, N-metilmorfolina, 1,5-diazaciclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO).

Estos compuestos básicos se usan solos o como una mezcla de dos o más de ellos.

La cantidad del compuesto básico usada es normalmente de 0,5 a 10 mol, preferentemente de 0,5 a 6 mol, con respecto al compuesto de la fórmula general (4).

La reacción puede realizarse añadiendo, si es necesario, yoduro de metal alcalino (por ejemplo, yoduro potásico y yoduro sódico) como un promotor de reacción.

La relación entre el compuesto de la fórmula general (4) y el compuesto de la fórmula general (5) usados en la fórmula de reacción puede ser normalmente de al menos 0,5 mol, preferentemente de aproximadamente 0,5 a 5 mol del último compuestos con respecto a 1 mol del primer compuesto.

La reacción de la presente invención puede realizarse en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón a presión atmosférica o puede realizarse a presión aumentada.

La reacción se realiza normalmente en condiciones de temperatura que implican de 0 °C a 200 °C, preferentemente temperatura de ambiente a 150 °C y se completa generalmente en aproximadamente 1 a 30 horas.

El compuesto de la fórmula general (4) y el compuesto de la fórmula general (5) usados como materiales de partida en la Etapa A son compuestos fácilmente obtenibles conocidos en la técnica o compuestos fácilmente producidos por un método conocidos en la técnica.

Etapa B

El compuesto representado por la fórmula general (2a) puede introducirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (6) a una reacción de reducción son o en un disolvente inerte.

Los ejemplos de tales métodos de reducción incluyen reducción química y reducción catalítica.

Los ejemplos del disolvente pueden incluir: agua; éteres tales como dioxano, tetrahidrofurano, éter dietílico, metil éter de dietilenglicol y dimetil éter de etilenglicol; hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno y xileno; alcoholes inferiores, tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas, tales como acetona y metil etil cetona; y disolventes polares, tales como *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), triamida hexametilfosfórica y acetonitrilo.

Los agentes de reducción preferibles usados en la reducción química son las combinaciones de hidruros (por ejemplo, yoduro de hidrógeno, sulfuro de hidrógeno, hidruro de litio y aluminio, hidruro de boro, borohidruro sódico y cianoborohidruro sódico), metales (por ejemplo, estaño, zinc y hierro) o compuestos metálicos (por ejemplo, cloruro de cromo y acetato de cromo) con ácidos orgánicos e inorgánicos (por ejemplo, ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, ácido p-toluenosulfónico, ácido clorhídrico y ácido bromhídrico).

Los catalizadores preferibles usados en la reducción catalítica son catalizadores de platino (por ejemplo, placas de platino, esponja de platino, negro de platino, platino coloidal, óxido de platino e hilos de platino), catalizadores de paladio (por ejemplo, esponja de paladio, negro de paladio, óxido de paladio, paladio-carbono, paladio/sulfato de bario, y paladio/carbonato de bario), catalizadores de níquel (por ejemplo, níquel reducido, óxido de níquel y níquel Raney), catalizadores de cobalto (por ejemplo, cobalto reducido y cobalto Raney), catalizadores de hierro (por ejemplo, hierro reducido), etc.

Cuando estos ácidos usados en reducción química están en un estado líquido, estos también pueden usarse como disolventes.

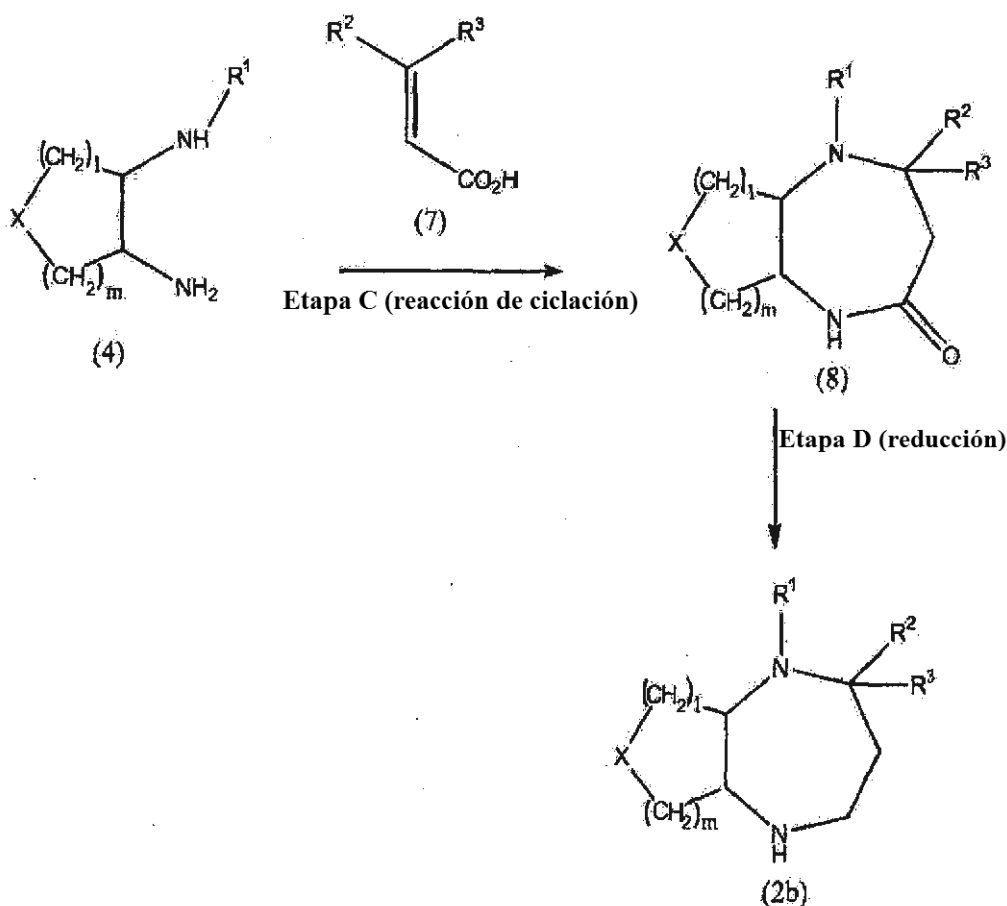
La cantidad del agente reductor usado en la reducción química el catalizador usado en reducción catalítica no está particularmente limitada y puede ser una cantidad que se use normalmente.

La reacción de la presente invención puede realizarse en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón a presión atmosférica o puede realizarse a presión aumentada.

La temperatura de reacción es normalmente de 0 a 120 °C, preferentemente de temperatura ambiente a 100 °C, más preferentemente de temperatura ambiente a 80 °C. El tiempo de reacción es normalmente de 30 minutos a 24 horas, preferentemente de 30 minutos a 10 horas, más preferentemente de 30 minutos a 4 horas.

- 5 Después de la finalización de la reacción, el producto de reacción puede tratarse por un método convencional para obtener el compuesto de la fórmula general (2a) de interés.

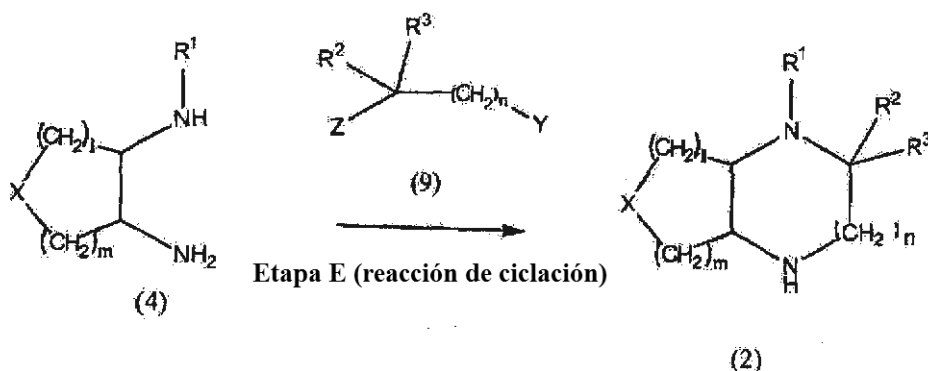
Fórmula de Reacción 4



10 donde R¹, R², R³, X, l, m, y n son como se han definido anteriormente.

15 El compuesto representado por la fórmula general (2b) se produce sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (7) a una reacción de ciclación para formar un compuesto representado por la fórmula general (8) (Etapa C), que después se reduce (Etapa D). Las condiciones de reacción son las mismas condiciones de reacción que en la Fórmula de Reacción-3.

Fórmula de Reacción-5



donde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , l , m , n , y X son como se han definido anteriormente; e Y y Z , que son iguales o diferentes, representan cada uno independientemente un grupo saliente.

Los ejemplos de los grupos salientes representados por Y y Z en la fórmula general (9) incluyen los grupos salientes ilustrados anteriormente.

Etapa E

El compuesto representado por la fórmula general (2) puede introducirse sometiendo el compuesto representado por la fórmula general (4) y un compuesto representado por la fórmula general (9) a una reacción de ciclación. La reacción de ciclación se realiza normalmente en presencia o ausencia de un compuesto básico.

La presente reacción se realiza normalmente en un disolvente usado de forma rutinaria que no afecta adversamente a la reacción. Los ejemplos del disolvente incluyen: agua; disolventes alcohólicos, tales como metanol, etanol, isopropanol, *n*-butanol, trifluoroetanol y etilenglicol; disolventes de cetona, tales como acetona y metil etil cetona; disolventes de éter, tales como tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico, dimetoxietano y diglima; disolventes de éster, tales como acetato de metilo y acetato de etilo; disolventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, *N,N*-dimetilformamida, dimetilsulfóxido y *N*-metilpirrolidona; disolventes de hidrocarburo halogenado, tales como cloruro de metileno y cloruro de etileno; y otros disolventes orgánicos.

En esta reacción puede usarse un catalizador de metal de transición. Los ejemplos del metal de transición incluyen cloruro de rutenio, diclorotris(trifenilfosfina)rutenio, dibromotris(trifenilfosfina)rutenio, dihidrotetraquis(trifenilfosfina)rutenio, $(\eta^4\text{-ciclooctadieno})(\eta^5\text{-ciclooctatrieno})\text{rutenio}$, dímeros de diclorotricarbonilrutenio, dodecacarboniltrirutenio, $(\eta^5\text{-pentametilciclopentadienilo})\text{cloro}(\eta^4\text{-ciclooctatrieno})\text{rutenio}$, acetato de paladio, cloruro de paladio, diclorobis(trifenilfosfina)paladio, tetraquis(trifenilfosfina)paladio, bis(dibencilideneacetona)paladio, cloruro de rodio, clorotris(trifenilfosfina)rodio, hidridocarboniltris(trifenilfosfina)rodio, hidridotris(trifenilfosfina)rodio, di- μ -clorotetracarbonildirodio, clorocarbonilbis(trifenilfosfina)iridio, dímeros de $(\eta^5\text{-pentametilciclopentadienilo})\text{dicloroiridio}$, níquel tetraquis(trifenilfosfina), dicobaltoctacarbonilo y $(\eta^5\text{-ciclopentadienilo})\text{dicarbonilcobalto}$.

Los ejemplos del ligando incluyen: ligandos de unidentato fosfina representados por trimetilfosfina, trietilfosfina, tri-*n*-propilfosfina, tri-*i*-propilfosfina, tri-*n*-butilfosfina, tri-*t*-butilfosfina, triciclohexilfosfina, trifenilfosfina y tri(*o*-tolilo)fosfina; ligandos de bidentato fosfina representados por 1,2-bis(difenilfosfino)etano, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,4-bis(difenilfosfino)butano y 1,2-(diethylfosfino)etano; y ligandos de fosfito representados por trietilfosfito, tributilfosfito, trifenilfosfito y tri(*o*-tolil)fosfito.

Esta reacción puede realizarse en presencia de una base. Pueden usarse ampliamente como la base, bases inorgánicas y orgánicas conocidas en la técnica. Los ejemplos de las bases inorgánicas incluyen metales alcalinos (por ejemplo, sodio y potasio), bicarbonatos de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico), hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, e hidróxido de cesio), carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato sódico, carbonato potásico y carbonato de cesio), alcóxidos inferiores de metal alcalino (por ejemplo, metóxido sódico y etóxido sódico), e hidruros de metal alcalino (por ejemplo, hidruro sódico e hidruro potásico). Los ejemplos de las bases orgánicas incluyen trialquilaminas (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y *N*-etil-diisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, *N*-metilmorfolina, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) y 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Cuando estas bases están en un estado líquido, estos también pueden usarse como disolventes. Estas bases se usan solas o como una mezcla de dos o más de ellos. La cantidad de la base usada es normalmente de 0,1 a 10 mol, preferentemente de 0,1 a 3 mol, con respecto a 1 mol del compuesto de la fórmula general (7).

La reacción también puede realizarse en presencia de una mezcla de un agente de oxidación y un agente de reducción.

5 Los ejemplos del agente de oxidación incluyen dióxido de manganeso, ácido crómico, tetraacetato de plomo, óxido de plata, óxido de cobre, ácido de halógeno, dimetilsulfóxido (oxidación de Swern), peróxidos orgánicos y oxígeno. Puede usarse un método, tal como oxidación de electrodo.

10 Los ejemplos del agente de reducción incluyen reactivos de borohidruro, tales como reactivos de borohidruro sódico e hidruro de aluminio, tales como hidruro de litio y aluminio.

La relación entre el compuesto de la fórmula general (9) y el compuesto de la fórmula general (4) usados en la fórmula de reacción es normalmente al menos 1 mol, preferentemente de aproximadamente 1 a 5 mol del primer compuesto con respecto a 1 mol del último compuesto.

15 La reacción de la presente invención puede realizarse en una atmósfera de gas inerte, tal como nitrógeno o argón a presión atmosférica o puede realizarse a presión aumentada.

20 La temperatura de reacción no está particularmente limitada. La reacción se realiza normalmente en refrigeración, a temperatura ambiente o con calentamiento. La reacción se realiza preferentemente en condiciones de temperatura que implican de temperatura ambiente a 100 °C, durante 30 minutos a 30 horas, preferentemente de 30 minutos a 5 horas.

25 Después de la finalización de la reacción, el producto de reacción puede tratarse por un método convencional para obtener el compuesto de la fórmula general (2) de interés.

30 Los ejemplos de sales preferibles del compuesto de la fórmula general (1) incluyen sales farmacológicamente aceptables, por ejemplo: sales metálicas, tales como sales de metal alcalino (por ejemplo, sal de sodio y sal de potasio) y sales de metal alcalinotérreo (por ejemplo, sal de calcio y sal de magnesio); sal de amonio; sales de bases inorgánicas, tales como carbonatos de metal alcalino (por ejemplo, carbonato de litio, carbonato potásico, carbonato sódico y carbonato de cesio), bicarbonatos de metal alcalino (por ejemplo, bicarbonato de litio, bicarbonato sódico y bicarbonato potásico) e hidróxidos de metal alcalino (por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico e hidróxido de cesio); sales de bases orgánicas, tales como tri-alquilamina (inferior) (por ejemplo, trimetilamina, trietilamina y N-etildiisopropilamina), piridina, quinolina, piperidina, imidazol, picolina, dimetilaminopiridina, dimetilalanilina, N-alquil (inferior)-morfolina (por ejemplo, N-metilmorfolina), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO); sales de ácidos inorgánicos, tales como clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato y fosfato; y sales de ácidos orgánicos, tales como formiato, acetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, citrato, tartrato, carbonato, picrato, metanosulfonato, etanosulfonato, p-toluenosulfonato y glutamato.

40 Además, también se incluyen en cada fórmula general compuestos en forma de un solvato (por ejemplo, un hidrato o un etanolato) añadidos al material de partida o el compuesto de interés mostrado en cada fórmula de reacción fórmula. Los ejemplos preferible del solvato incluyen hidratos.

45 Cada compuesto de interés obtenido de acuerdo con cada una de las fórmulas de reacción puede aislarse y purificarse de la mezcla de reacción, por ejemplo, mediante separación, después de enfriamiento, de la mezcla de reacción en un producto de reacción en bruto por procedimientos de aislamiento, tales como filtración, concentración y extracción y sometiendo el producto de reacción en bruto a procedimientos de purificación habituales, tales como cromatografía en columna y recristalización.

50 El compuesto representado por la fórmula general (1) de la presente invención también abarca, por supuesto, isómeros, tales como isómeros geométricos, estereoisómeros e isómeros ópticos.

55 Pueden aislarse diversos isómeros mediante un método convencional usando las diferencias en propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden convertirse compuestos racémicos en isómeros estéricamente puros por un método de resolución óptica general [por ejemplo, un método que implica la conversión en sales diastereoméricas con un ácido ópticamente activo general (ácido tartárico, etc.) y posterior resolución óptica]. Pueden separarse mezclas diastereoméricas mediante, por ejemplo, cristalización fraccionada o cromatografía). También pueden producirse compuestos ópticamente puros usando materiales de partida ópticamente puros adecuados.

60 La presente invención también abarca compuestos marcados isotópicamente que son iguales que el compuesto representado por la fórmula general (1) excepto porque uno o más átomos están sustituidos con uno o más átomos que tienen un número másico o masa atómica particular. Los ejemplos del isótopo que puede incorporarse en el compuesto de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F y ^{36}Cl . Estos compuestos particulares marcados isotópicamente de la presente invención que contienen cualquiera de los isótopos y/u otros isótopos de otros átomos, por ejemplo, compuestos que incorporan radioisótopos (por ejemplo, ^3H y ^{14}C), son útiles en ensayos para la distribución en tejidos

de fármacos y/o sustratos. Se prefieren particularmente isótopos tritados (es decir, ^3H) y carbono-14 (es decir, ^{14}C) isótopos debido a su facilidad de preparación y detectabilidad. Además, puede esperarse que la sustitución por isótopos más pesados, tales como hidrógeno pesado (es decir, ^2H) lleve a aproximadamente ventajas terapéuticas particulares atribuidas a estabilidad metabólica mejorada, por ejemplo, semivida *in vivo* aumentada o dosis necesarias reducidas. Los compuestos marcados isotópicamente de la presente invención pueden prepararse generalmente sustituyendo un reactivo no marcado por un reactivo marcado isotópicamente fácilmente obtenible por un método desvelado en las fórmulas de reacción y/o Ejemplos de más adelante.

Se describirá una preparación farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención como un ingrediente activo.

La preparación farmacéutica se obtiene fabricando el compuesto de la presente invención en formas de dosificación habituales de preparaciones farmacéuticas y se prepara usando un diluyente y/o un excipiente utilizado habitualmente, tal como cargas, diluyentes, aglutinantes, humectantes, disgregantes, tensioactivos y lubricantes.

Dicha preparación farmacéutica puede seleccionarse de entre diversas formas de acuerdo con un propósito terapéutico. Son ejemplos típicos de las mismas, comprimidos, píldoras, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos, cápsulas, supositorios e inyecciones (soluciones, suspensiones, etc.).

Pueden usarse ampliamente los vehículos conocidos en la técnica para su uso para formar una forma de comprimido. Como ejemplos de los mismos se incluyen: excipientes, tales como lactosa, sacarosa, cloruro sódico, glucosa, urea, almidón, carbonato cálcico, caolín y celulosa cristalina; aglutinantes, tales como, agua, etanol, propanol, jarabe simple, soluciones de glucosa, soluciones de almidón, soluciones de gelatina, carboximetilcelulosa, goma laca, metilcelulosa, fosfato de potasio y polivinilpirrolidona; disgregantes, tales como, almidón seco, alginato de sodio, agar en polvo, laminarina en polvo, bicarbonato sódico, carbonato cálcico, ésteres de ácido graso de polioxietileno de sorbitán, laurilsulfato sódico, monoglicérido de ácido esteárico, almidón y lactosa; inhibidores de disgregación, tales como, sacarosa, estearina, manteca de cacao y aceite hidrogenado; promotores de la absorción tales como bases de amonio cuaternario y laurilsulfato sódico; humectantes, tales como, glicerina y almidón; adsorbentes, tales como almidón, lactosa, caolín, bentonita y ácido silícico coloidal, y lubricantes, tales como, talco purificado, estearato, ácido bórico en polvo, y polietilenglicol.

Además, los comprimidos pueden recubrirse, si es necesario, con un material de recubrimiento habitual para preparar, por ejemplo, comprimidos recubiertos con azúcar, comprimidos recubiertos con gelatina, comprimidos con recubrimiento entérico, comprimidos recubiertos con película y comprimidos bicapa o multicapa.

Pueden usarse ampliamente los vehículos conocidos en la técnica para su uso para formar una forma de píldora. Como ejemplos de los mismos se incluyen: excipientes, tales como, glucosa, lactosa, almidón, manteca de cacao, aceite vegetal hidrogenado, caolín y talco; aglutinantes, tales como, goma arábiga en polvo, goma tragacanto en polvo, gelatina y etanol, y disgregantes tales como laminarina y agar.

Pueden usarse ampliamente los vehículos conocidos en la técnica para su uso para formar una forma de supositorio. Como ejemplos de los mismos se incluyen, polietilenglicol, manteca de cacao, alcohol superior, ésteres de alcohol superior, gelatina y glicérido semisintético.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (1) se prepara como inyecciones, soluciones, emulsiones y suspensiones, son preferiblemente estériles e isotónicas con la sangre. Pueden usarse ampliamente los diluyentes conocidos en la técnica para su uso para formar formas de estas soluciones, emulsiones y suspensiones. Como ejemplos de los mismos se incluyen, agua, etanol, propilenglicol, alcohol isoestearílico etoxilado, alcohol isoestearílico polioxilado y ésteres de ácido graso de polioxietileno de sorbitán. En este caso, la preparación farmacéutica puede contener sal común, glucosa o glicerina en una cantidad suficiente para preparar una solución isotónica y puede contener solubilizadores, tampones, agentes calmantes, y similares, habituales, y, si es necesario, agentes colorantes, conservantes, perfumes, agentes aromatizantes, agentes edulcorantes, y similares, y/u otros fármacos.

La cantidad del compuesto de la presente invención contenida en la preparación farmacéutica no está limitada particularmente y puede seleccionarse apropiadamente de entre una amplia gama. El compuesto de la presente invención suele estar contenido en una cantidad preferiblemente de aproximadamente 1 a 70 % en peso en la preparación farmacéutica.

Un método para administrar la preparación farmacéutica de acuerdo con la presente invención no está particularmente limitado. La preparación farmacéutica se administra mediante un método de acuerdo con diversas formas de dosificación, la edad, sexo y estado patológico de un paciente y otras condiciones. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, gránulos y cápsulas se administran por vía oral. Además, las inyecciones pueden administrarse a través de una vía intravenosa, solas o como una mezcla con un fluido de reemplazo habitual, tal como glucosa o aminoácido, o pueden administrarse solas a través de una vía intramuscular, intradérmica, hipodérmica o intraperitoneal, si es necesario. Los supositorios se administran por vía rectal.

La dosis de la preparación farmacéutica puede seleccionarse apropiadamente de acuerdo con el uso, la edad, el sexo y el estado patológico de un paciente, y otras condiciones. La preparación farmacéutica suele administrarse una o varias veces al día a una dosis diaria de aproximadamente 0,001 a 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a 50 mg, por kg de peso corporal.

5 La dosis varía dependiendo de varias condiciones. Por tanto, en algunos casos, es suficiente una dosis inferior a este intervalo. En otros casos, se requiere una dosis que supere este intervalo.

10 Un compuesto heterocíclico de la presente invención tiene efectos inhibidores de la recaptación de 1, 2 o 3 monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina).

15 El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene una actividad inhibidora de la captación notablemente fuerte en ensayos *in vitro* o en ensayos *ex vivo*, sobre cualquiera de una, dos o las 3 monoaminas, comparado con los compuestos existentes que tienen actividad inhibidora de la captación de monoaminas. Además, el compuesto heterocíclico de la presente invención muestra una actividad notablemente fuerte en el estudio de microdiálisis cerebral contra el aumento de cualquiera de una, dos o las 3 monoaminas, comparado con los compuestos existentes que tienen actividad inhibidora de captación de monoamina.

20 El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene un amplio espectro terapéutico, comparado con los antidepresivos conocidos en la técnica.

El compuesto heterocíclico de la presente invención ejerce suficientes efectos terapéuticos, incluso en la administración a corto plazo.

25 El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene excelente biodisponibilidad, débil actividad inhibidora sobre las enzimas metabólicas del hígado, escasos efectos secundarios y excelente seguridad.

El compuesto heterocíclico de la presente invención es excelente en la transferencia al cerebro.

30 El compuesto heterocíclico de la presente invención también ejerce una fuerte actividad en un ensayo de natación forzada en ratón usado para detectar depresión. Además, el compuesto heterocíclico de la presente invención también ejerce una fuerte actividad en un ensayo de natación forzada en rata usado para detectar depresión. Además, el compuesto heterocíclico de la presente invención también ejerce una fuerte actividad en un ensayo de hipotermia inducida por reserpina usado para detectar depresión

35 El compuesto heterocíclico de la presente invención ejerce una fuerte actividad en un ensayo conductual de enterramiento de bolitas de un modelo murino de enfermedad por estrés o ansiedad y en modelos de estrés condicionado por miedo.

40 El compuesto heterocíclico de la presente invención tiene efectos inhibidores de la recaptación sobre 1, 2 o 3 monoaminas (serotonina, norepinefrina y dopamina) y es, por lo tanto, eficaz para tratar diversos trastornos asociados con la neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina.

45 Dichos trastornos incluyen depresión (p. ej., trastorno depresivo mayor; trastorno bipolar I, bipolar II; trastorno bipolar mixto; trastorno distímico; trastorno bipolar de ciclo rápido; depresión atípica, trastorno afectivo estacional, depresión postparto; hipomelancolía; trastorno depresivo breve recurrente; depresión resistente al tratamiento/ crónica; depresión doble; trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno mixto ansioso-depresivo; depresión causada por enfermedades físicas diversas tales como, síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea-galactorrea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, diabetes mellitus, infección vírica, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, coronariopatía, dolor y cáncer, etc.; depresión presenil; depresión senil; depresión en niños y adolescentes; depresión inducida por fármacos tales como interferón, etc.); estado depresivo causado por trastornos de adaptación; ansiedad causada por trastorno de adaptación, ansiedad causada por enfermedades diversas [p.ej., trastornos nerviosos (traumatismo craneal, infección cerebral y deterioro del oído interno); trastornos cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y arritmia); trastornos endocrinos (hiperadrenalismo e hipertiroidismo); y trastornos respiratorios (asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica)], trastorno por ansiedad generalizada, fobia (p. ej., agorafobia, miedo social, fobia simple, fobia social, trastorno de ansiedad social, eritrofobia, antropofobia, acrofobia, odontofobia, tripanofobia, fobia específica, fobia simple, zoofobia, claustrofobia, nictofobia y ansiedad fóbica), trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, estrés postraumático, síndrome de estrés agudo, trastorno de hipocondría, amnesia disociativa, trastorno de personalidad por evitación, trastorno de dismorfia corporal, trastornos de la conducta alimentaria (p. ej., anorexia nerviosa y bulimia nerviosa), obesidad, dependencia química (p. ej., adicción al alcohol, cocaína, heroína, fenobarbital, nicotina y benzodiazepinas), dolor (p. ej., dolor crónico, dolor psicogénico, dolor neuropático, dolor del miembro fantasma, neuralgia postherpética, síndrome de traumatismo cervical, dolor por lesión medular (SCI, del *inglés spinal cord injury*), neuralgia del trigémino, neuropatía diabética), fibromialgia (FM), enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria (p. ej., demencia, trastorno amnésico y deterioro cognitivo asociado a la edad (DECAE), enfermedad de Parkinson (p. ej., síntomas no motores/

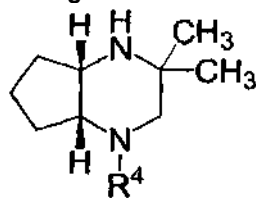
psicóticos, demencia en la enfermedad de Parkinson, síndrome de Parkinson inducido por neurolépticos y discinesia tardía), enfermedades de piernas inquietas, trastornos endocrinos (p. ej., hiperprolactinemia), vasoespasmo (particularmente en la vasculatura cerebral), ataxia cerebelar, trastornos gastrointestinales (que abarcan cambios en la secreción y motilidad), síndromes negativos de esquizofrenia, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria por estrés, trastorno de Tourette, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), autismo, síndrome de Asperger, trastorno de control del impulso, tricotilomanía, cleptomanía; ludopatía, cefalea en racimos, migraña, hemicránea paroxística crónica, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, impotencia masculina, narcolepsia, hipersomnia primaria, cataplejía, síndrome de apnea del sueño y cefalea (asociado con angiopatía).

10 Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá más específicamente con referencia a Ejemplos de Referencia, Ejemplos y Ensayos Farmacológicos. Las estructuras químicas de cuerpos racémicos y formas ópticamente activas se indican, por ejemplo, como se muestra a continuación.

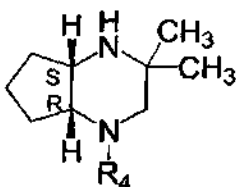
15 Cuerpo racémico

Configuración relativa



20 Forma ópticamente activa

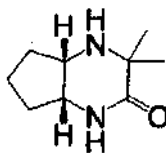
Configuración absoluta



25 Ejemplo de referencia 1

Producción de cis-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona

30 Configuración relativa



35 Se añadió acetona cianohidrina 90 % (9,79 g, 104 mmol) a una solución acuosa (100 ml) de cis-ciclopentano-1,2-diamina (9,88 g, 98,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se retiró de la mezcla de reacción a presión reducida, seguido de destilación azeotrópica con etanol. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol = 1/10) para obtener cis-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona (5,00 g, 30 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20(1H, s a), 1,34 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,40-2,20 (6H, m), 3,50-3,70 (2H, m), 5,89 (1H, s a).

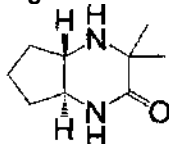
40 Los Compuestos de los Ejemplos de Referencia 2 a 12 que se muestran más adelante se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 2

trans-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona

5

Configuración relativa



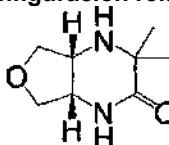
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,55 (9H, m), 1,75-2,00 (4H, m), 2,85-3,02 (1H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 6,02 (1H, s a).

10 Ejemplo de referencia 3

Cis-3,3-dimetilhexahidrofuro[3,4-*b*]pirazin-2-ona

15

Configuración relativa



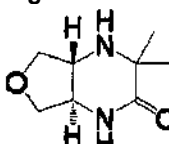
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,40 (3H, s), 1,50-1,85 (1H, a), 3,73-4,10 (6H, m), 6,02-6,22 (1H, a).

20 Ejemplo de referencia 4

trans-3,3-dimetilhexahidrofuro[3,4-*b*]pirazin-2-ona

25

Configuración relativa



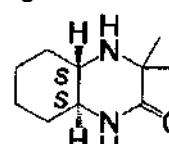
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,38-1,43 (1H, a), 1,44 (3H, s), 1,47 (3H, s), 3,38-3,52 (1H, m), 3,52-3,65 (3H, m), 4,00-4,14 (2H, m), 6,28-6,45 (1H, a).

30 Ejemplo de referencia 5

(4*aS*,8*aS*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-2-ona

35

Configuración absoluta

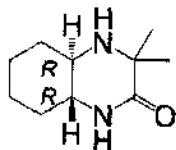


RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,37 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,69 (1H, s a), 1,74-1,84 (2H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 2,96-3,04 (1H, m), 5,61 (1H, s)

40 Ejemplo de referencia 6

(4*aR*,8*aR*)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-2-ona

Configuración absoluta



RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,37 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,42 (3H, s), 1,63 (1H, s a), 1,73-1,83 (2H, m), 2,57-2,66 (1H, m), 2,95-3,04 (1H, m), 5,55 (1H, s)

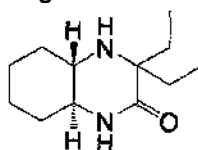
5

Ejemplo de referencia 7

trans-3,3-diethyloctahydroquinoxalin-2-ona

10

Configuración relativa



RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,13-1,49 (7H, m), 1,60-1,99 (6H, m), 2,55-2,60 (1H, m), 2,91-3,00 (1H, m), 5,69 (1H, s a)

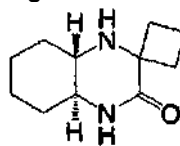
15

Ejemplo de referencia 8

trans-octahidro-1'H-espino[ciclobutano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

20

Configuración relativa



RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,46 (4H, m), 1,70-2,17 (9H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 2,97-3,06 (1H, m), 5,65 (1H, s a)

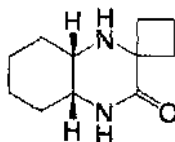
25

Ejemplo de referencia 9

Cis-octahidro-1'H-espino[ciclobutano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

30

Configuración relativa



RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,1-1,3 (1H, m), 1,35-2,15 (12H, m), 2,5-2,6 (1H, m), 2,75-2,85 (1H, m), 3,15-3,3 (2H, m), 5,65(1H, a).

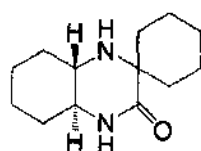
35

Ejemplo de referencia 10

trans-octahidro-1'H-espino[ciclohexano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

40

Configuración relativa

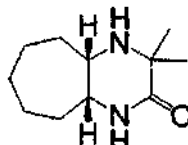


RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,18-1,88 (18H, m), 2,03-2,13 (1H, m), 2,47-2,58 (1H, m), 2,92-3,00 (1H, m), 5,59 (1H, s)

Ejemplo de Referencia 11

5 Cis-3,3-dimetildecahidrocicloheptapirazin-2-ona

Configuración relativa



RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,12-2,00 (16 H, m), 2,03-2,20 (1H, m), 3,35-3,55 (2H, m), 5,88 (1H, s a).

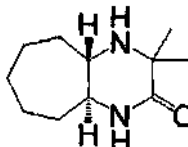
10

Ejemplo de Referencia 12

trans-3,3-dimetildecahidrocicloheptapirazin-2-ona

15

Configuración relativa

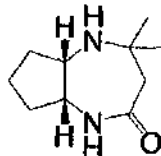


RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,35 (3H, s), 1,39 (3H, s), 1,42-1,90 (11H, m), 2,73-2,85 (1H, m), 3,13-3,26 (1H, m), 5,51 (1H, s a).

20 Ejemplo de Referencia 13

Producción de cis-4,4-dimetiloctahidrociclopenta[b][1.4]diazepin-2-ona

Configuración relativa



25

Una suspensión en tolueno (200 ml) de cis-ciclopentano-1,2-diamina (19,7 g, 197 mmol) y ácido 3-metil-2-butenoico (19,7 g, 197 mmol) se agitó a reflujo durante 24 horas en condiciones azeotrópicas usando un aparato Dean-Stark. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y después se concentró a presión reducida y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se lavó con éter y después se secó para obtener

30

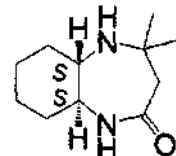
cis-4,4-dimetiloctahidrociclopenta[b][1.4]diazepin-2-ona (8,60 g, 24 %) en forma de un polvo de color pardo claro.
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,10-1,56 (10 H, m), 1,65-1,80 (1H, m), 2,02-2,30 (3H, m), 2,60 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,18-3,37 (1H, m), 3,68-3,85 (1H, m), 5,73 (1H, s a).

35 Los Compuestos de los Ejemplos de Referencia 14 y 15 posteriores se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 13 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 14

40 (5a*S*,9a*S*)-4,4-dimetildecahidro[b][1.4]diazepin-2-ona

Configuración absoluta



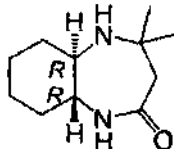
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,00-1,45 (11H, m), 1,63-1,83 (3H, m), 1,83-2,00 (1H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 2,65-2,81 (2H, m), 3,00-3,16 (1H, m), 5,54-5,90 (1H, a).

45

Ejemplo de referencia 15

(5aR,9aR)-4,4-dimetildecahidro[b][1.4]diazepin-2-ona

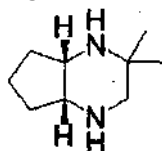
5

Configuración absoluta

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,02-1,36 (11H, m), 1,64-1,83 (3H, m), 1,83-1,97 (1H, m), 2,37 (1H, dd, $J = 2,4, 13,9$ Hz), 2,66-2,81 (2H, m), 3,01-3,15 (1H, m), 5,75-5,92 (1H, s a).

10 Ejemplo de referencia 16

Producción de cis-2,2-dimetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina

Configuración relativa

15

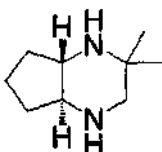
Se añadió hidruro de litio y aluminio (541 mg, 14,3 mmol) a una solución en dioxano anhidro (40 ml) de cis-3,3-dimetiloctahidrociclopentapirazin-2-ona (2,00 g, 11,9 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se calentó gradualmente y se agitó durante 10 minutos a reflujo. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura helada. Después, se le añadió en pequeñas porciones decahidrato de sulfato sódico hasta que no se generó más hidrógeno. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (acetato de etilo/hexano = 1/10) para obtener cis-2,2-dimetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina (1,67 g, 91 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,04 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,28-2,02 (8H, m), 2,37 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 2,70 (1H, d, $J = 12,9$ Hz), 3,00-3,15 (1H, m), 3,15-3,32 (1H, m).

20

25

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 17 a 34 posteriores se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 usando los materiales de partida adecuados.

30 Ejemplo de referencia 17

trans-2,2-dimetiloctahidro-1H-ciclopenta[b]pirazina**Configuración relativa**

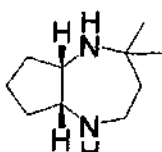
35

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, s), 1,19-1,92 (11H, m), 2,15-2,30 (1H, m), 2,55-2,74 (2H, m), 2,77 (1H, d, $J = 12,2$ Hz).

Ejemplo de Referencia 18

40

Cis-2,2-dimetildecahidrociclopenta[b][1.4]diazepina

Configuración relativa

45

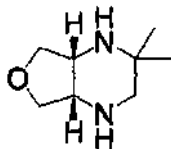
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,11 (3H, s), 1,14 (3H, s), 1,15-1,45 (6H, m), 1,55-1,67 (1H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,97-2,12 (2H, m), 2,68-2,80 (1H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 3,16-3,28 (1H, m).

Ejemplo de referencia 19

Cis-2,2-dimetiloctahidrofuro[3,4-b]pirazina

5

Configuración relativa

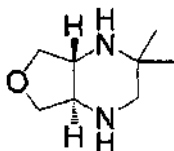


RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, s), 1,18 (3H, s), 1,40-1,80 (2H, a), 2,41 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,69 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 3,33-3,43 (1H, m), 3,43-3,55 (1H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 3,75-3,96 (3H, m).

10 Ejemplo de referencia 20

trans-2,2-dimetiloctahidrofuro[3,4-b]pirazina

Configuración relativa

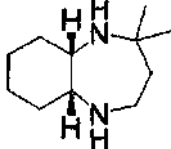


15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,13 (3H, s), 1,30 (3H, s), 1,44-1,65 (2H, m), 2,64-2,78 (2H, m), 2,83 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 3,11-3,22 (1H, m), 3,46 (1H, dd, $J = 7,3, 10,5$ Hz), 3,55 (1H, dd, $J = 7,4, 10,5$ Hz), 3,94 (1H, t, $J = 7,1$ Hz), 4,00 (1H, t, $J = 7,2$ Hz).

20 Ejemplo de referencia 21

Cis-2,2-dimetildecahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepina

Configuración relativa

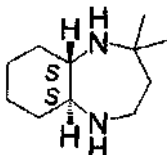


25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, s), 1,13 (3H, s), 1,18-1,84 (12H, m), 2,65-2,93 (3H, m), 3,14-3,22 (1H, m).

Ejemplo de Referencia 22

30 (5a*S*,9a*S*)-2,2-dimetildecahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepina

Configuración absoluta

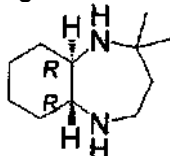


35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00-1,35 (11H, m), 1,50-1,85 (7H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 2,90-3,04 (1H, m).

Ejemplo de referencia 23

(5aR,9aR)-2,2-dimetildecahidro-1H-benzo[b][1.4]diazepina

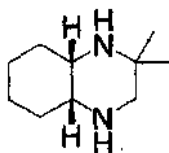
5

Configuración absoluta

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00-1,35 (11H, m), 1,50-1,85 (7H, m), 2,20-2,31 (1H, m), 2,31-2,43 (1H, m), 2,79-2,90 (1H, m), 2,90-3,04 (1H, m).

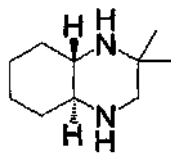
10 Ejemplo de referencia 24

Cis-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración relativa

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,06 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,20-1,40 (5H, m), 1,53-1,60 (3H, m), 1,70-1,77 (1H, m), 1,92-2,15 (1H, m), 2,36 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 2,66-2,72 (1H, m), 2,72 (1H, d, $J = 12,7$ Hz), 3,16-3,28 (1H, m).

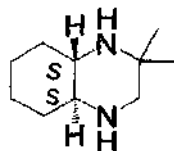
20 Ejemplo de referencia 25

trans-2,2-dimetildecahidroquinoxalina**Configuración relativa**

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, s), 1,08-1,74 (10H, m), 1,23 (3H, s), 2,02-2,12 (1H, m), 2,40-2,50 (1H, m), 2,60 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,73 (1H, d, $J = 12,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 26

30 (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

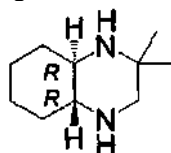
Configuración absoluta

35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,01-1,43 (6H, m), 1,05 (3H, s), 1,23 (3H, s), 1,58-1,63 (1H, m), 1,68-1,74 (3H, m), 2,03-2,19 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,60 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,73 (1H, d, $J = 12,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 27

(4aR,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

40

Configuración absoluta

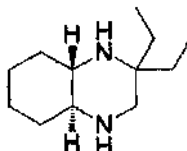
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, s), 1,09-1,56 (6H, m), 1,23 (3H, s), 1,58-1,63 (1H, m), 1,66-1,75 (3H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,61 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,75 (1H, d, $J = 12,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 28

5

trans-2,2-dietildecahidroquinoxalina

Configuración relativa

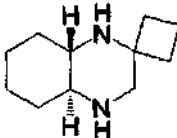


10 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,79 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,81 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 0,86-1,02 (1H, m), 1,08-1,40 (8H, m), 1,47-1,60 (2H, m), 1,67-1,87 (3H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,57 (1H, d, $J = 12,1$ Hz), 2,81 (1H, d, $J = 12,1$ Hz).

Ejemplo de referencia 29

15 *trans*-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

Configuración relativa



EM (M+1) 181

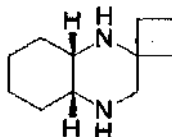
20

Ejemplo de referencia 30

Cis-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

25

Configuración relativa



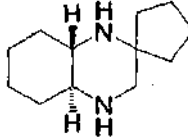
EM (M+1) 181

Ejemplo de referencia 31

30

trans-octahidro-1'H-espiro[ciclopentano-1,2'-quinoxalina]

Configuración relativa

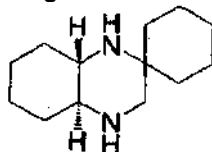


35 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,10-1,97 (18H, m), 2,10-2,21 (1H, m), 2,29-2,38 (1H, m), 2,71 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 2,76 (1H, d, $J = 12,2$ Hz).

Ejemplo de referencia 32

trans-octahidro-1'H-espiro[ciclohexano-1,2'-quinoxalina]

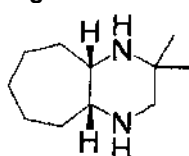
5

Configuración relativa

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,12-1,76 (20H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,55 (1H, d, $J = 12,2$ Hz), 2,98 (1H, d, $J = 12,2$ Hz).

10 Ejemplo de referencia 33

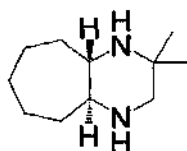
Cis-2,2-dimetildecahidro-1H-ciclohepta[b]pirazina

Configuración relativa

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,00-2,02 (18H, m), 2,42 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 2,58 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 2,75-2,86 (1H, m), 3,13-3,25 (1H, m).

Ejemplo de referencia 34

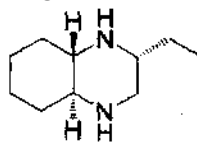
20

trans-2,2-dimetildecahidro-1H-ciclohepta[b]pirazina**Configuración relativa**

25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,23-1,80 (12H, m), 2,09-2,20 (1H, m), 2,46-2,60 (2H, m), 2,68 (1H, d, $J = 11,8$ Hz).

Ejemplo de referencia 35

30 Producción de (2R,4aR,8aR)-2-etildecahidroquinoxalina

Configuración relativa

35 Se añadieron dímero de dicloro(pentametilciclopentadienilo)iridio (III) (70 mg, 0,090 mmol) y bicarbonato sódico (73 mg, 0,87 mmol) una solución acuosa (20 ml) de *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (2,00 g, 17,5 mmol) y (\pm)-1,2-butanodiol (1,69 ml, 18,4 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La desgasificación y la sustitución de argón se repitieron 3 veces y después la mezcla se agitó durante 24 horas a reflujo. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener (2R*,4aS*,8aS*)-2-etildecahidroquinoxalina (2,03 g, rendimiento: 69 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,10-1,60 (7H, m), 1,64-1,83 (5H, m), 2,16-2,31 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 11,5, 10,4$ Hz), 2,58-2,67 (1H, m), 3,02 (1H, dd, $J = 11,5, 2,7$ Hz).

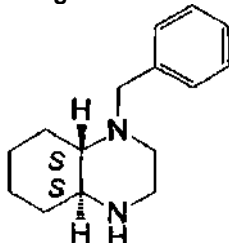
40

Ejemplo de Referencia 36

Producción de (4aS,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta



Se añadió benzaldehído (3,05 ml, 30,0 mmol) a una solución en metanol (300 ml) de (1S,2S)-ciclohexano-1,2- diamina (3,43 g, 30,0 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche a la misma temperatura. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se le añadió borohidruro sódico (2,27 g, 60,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (30 ml) y el producto se extrajo dos veces con cloruro de metileno (50 ml). Las fases orgánicas se separaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (acetato de etilo/hexano) para obtener (1S,2S)-N-bencilciclohexano-1,2-diamina (n.º cas 207450-11-1) (2,95 g, rendimiento: 48 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

La (1S,2S)-N-bencilciclohexano-1,2-diamina obtenida (2,90 g, 14,2 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (284 ml). A la solución se añadió hidruro sódico al 60 % (1,99 g, 49,7 mmol) con refrigeración con hielo y agitación en una atmósfera de nitrógeno. Después de 5 minutos, se añadió trifluorometanosulfonato de (2-bromoetilo)difenilsulfonio (6,92 g, 15,6 mmol) a la mezcla de reacción con refrigeración con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio en pequeñas porciones y después el producto se extrajo dos veces con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas se separaron y se secaron sobre sulfato de magnesio y después el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para obtener (4aS,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina (2,28 g, 70 %) en forma de un sólido de color pardo claro.

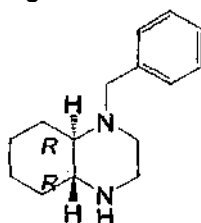
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,4 (4H, m), 1,50 (1H, a), 1,6-1,9 (4H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,4-2,5 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 3,14 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,11 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,15-7,4 (5H, m).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 37 a 39 posteriores se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 36 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 37

35 (4aS,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



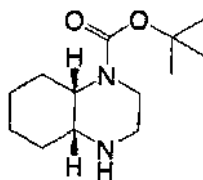
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,4 (4H, m), 1,50 (1H, a), 1,6-1,9 (4H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,4-2,5 (1H, m), 2,65-2,75 (1H, m), 2,8-2,95 (2H, m), 3,13 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,11 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,15-7,4 (5H, m).

40

Ejemplo de Referencia 38

Éster *tert*-butílico del ácido *cis*-decahidroquinoxalin-1-carboxílico

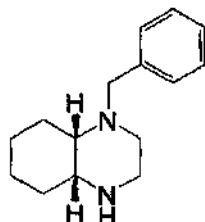
5

Configuración relativa

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05-1,15 (1H, m), 1,2-1,75 (19H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 1,85-2,2 (1H, m), 3,70 (1H, a), 4,83(1H, a).

10 Ejemplo de referencia 39

Cis-1-bencildecahidroquinoxalina

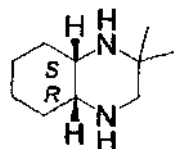
Configuración relativa

15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,0-2,0 (10H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,45-2,7 (2H, m), 2,75-3,1 (2H, m), 3,63 (2H, a), 7,05-7,45 (5H, m).

Ejemplo de referencia 40

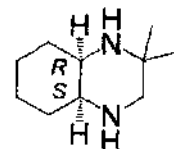
20

Producción de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

25 Ejemplo de referencia 41

(4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

30

35 Se añadió monohidrato del ácido (-)-dibenzoil-L-tartárico (13,8 g, 36,7 mmol) en etanol (140 ml) a una solución en etanol (140 ml) de *cis*-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (13,7 g, 81,4 mmol) con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a reflujo y se enfrió a temperatura ambiente, y después, el cristal de color blanco depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se lavó con etanol (20 ml) y después se secó para obtener un sólido de color blanco <1> (13,1 g). El filtrado y los lavados obtenidos en la obtención del sólido <1> se concentraron a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etanol (100 ml). A la solución, se añadió con agitación una solución en etanol (130 ml) de ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (13,1 g, 36,6 mmol) con agitación a temperatura ambiente y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se lavó con etanol (20 ml) y después se secó para obtener un sólido de color pardo claro <2> (16,6 g).

40

Una suspensión en metanol (130 ml)/agua (10 ml) del sólido <1> se agitó durante 30 minutos a reflujo. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal depositado se lavó con metanol (10 ml) y después se secó para obtener dibenzoil-L-tartrato de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (11,4 g, 21,6 mmol) en forma de un sólido de color blanco (la configuración absoluta de cis-2,2-dimetildecahidroquinoxalina se determinó mediante el análisis cristalográfico de rayos X del sólido de color blanco). Este sólido se disolvió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (44 ml) y el producto se extrajo tres veces con éter (100 ml) y con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron a presión reducida para obtener (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (3,44 g, rendimiento: 25 %) en forma de un sólido de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, s), 1,20 (3H, s), 1,2-1,4 (4H, m), 1,45-1,95 (5H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,36 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,65-2,75 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m).

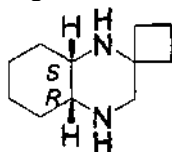
Una suspensión en metanol (130 ml)/agua (10 ml) del sólido <2> se agitó durante 1 hora a reflujo. Después, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal depositado se lavó con metanol (10 ml) y después se secó para obtener dibenzoil-D-tartrato de (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (16,0 g, 30,4 mmol) en forma de un sólido de color blanco. Este sólido se disolvió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico (65 ml) y el producto se extrajo tres veces con cloruro de metileno (100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio y después se concentraron a presión reducida para obtener (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (4,63 g, rendimiento: 34 %) en forma de un sólido de color pardo claro. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,06 (3H, s), 1,19 (3H, s), 1,2-1,45 (5H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,36 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,6-2,8 (H, m), 3,15-3,25 (1H, m).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 42 a 45 posteriores se produjeron de la misma manera que en los Ejemplos de Referencia 40 y 41 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 42

(4a'R,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta



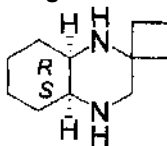
EM(M-HI) 181

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20-2,20 (16H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,72-2,82 (1H, m), 2,87-3,02 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 43

(4a'S,8a'R)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta

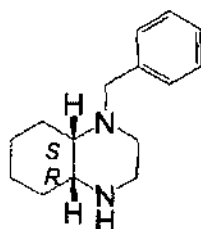


EM (M+1) 181

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,20-2,20 (16H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,72-2,82 (1H, m), 2,87-3,02 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 44 (4aR,8aS)-1-bencildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



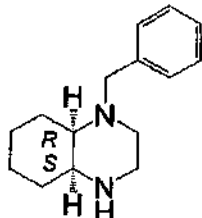
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,0-1,25 (1H, m), 1,25-1,65 (5H, m), 1,65-2,05 (3H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,45-2,7 (2H, m), 2,75-3,1 (3H, m), 3,63 (2H, a), 7,15-7,4 (5H, m).

Ejemplo de referencia 45

(4a*S*,8a*R*)-1-bencildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta

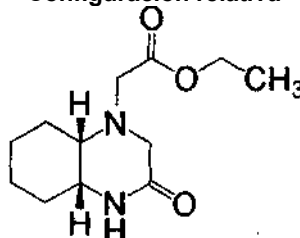


RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,05-1,25 (1H, m), 1,25-1,65 (5H, m), 1,65-2,05 (3H, m), 2,2-2,4 (1H, m), 2,5-2,7 (2H, m), 2,75-3,1 (3H, m), 3,63 (2H, a), 7,15-7,4 (5H, m).

10 Ejemplo de referencia 46

Producción de éster etílico del ácido (*trans*-3-oxodecahidroquinoxalin-1-ilo)acético

Configuración relativa



15

Se diluyó *trans*-ciclohexano-1,2-diamina (3,00 g, 26,3 mmol) con etanol (15 ml). A la solución, se añadió gota a gota acetato de bromoetilo (6,12 ml, 55,2 mmol) con refrigeración con hielo y después la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente.

20

A la solución de reacción se añadió agua y la mezcla se agitó. El producto se extrajo con cloruro de metileno. La fase orgánica se lavó con una solución salina saturada y se secó sobre sulfato de magnesio, seguido de filtración. El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se separó y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener éster etílico del ácido (*trans*-3-oxodecahidroquinoxalin-1-ilo)acético (2,35 g, rendimiento: 74,4 %) en forma de un sólido particulado de color naranja.

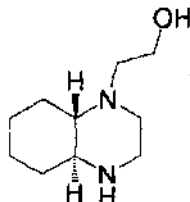
25

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,13-1,41 (4H, m), 1,28 (3H, t, $J = 7,1$ Hz), 1,72-1,97 (4H, m), 2,59-2,67 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,35 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,48 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 3,52 (1H, d, $J = 17,4$ Hz), 3,60 (1H, d, $J = 16,8$ Hz), 4,17 (2H, c, $J = 7,1$ Hz), 6,79 (1H, s a).

30 [Ejemplo de Referencia 47]

Producción de 2-(*trans*-decahidroquinoxalin-1-ilo)etanol

Configuración relativa



35

Se suspendió hidruro de litio y aluminio (1,00 g, 26,4 mmol) en dioxano anhidro (40 ml). A la suspensión, se añadió gota a gota una solución en dioxano anhidro (10 ml) de éster etílico del ácido (*trans*-3-oxodecahidroquinoxalin-1-ilo)acético (2,35 g, 9,78 mmol) con agitación a temperatura ambiente y después la mezcla se agitó a reflujo durante 10 minutos. La mezcla de reacción se enfrió sobre hielo y se le añadió en pequeñas porciones decahidrato de sulfato sódico hasta que no se generó más gas. Esta mezcla se filtró a través de celite y se lavó con cloruro de metileno y después el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 2-(*trans*-decahidroquinoxalin-1-ilo)etanol (1,74 g, rendimiento: 97 %) en forma de un aceite de color pardo. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,95-1,11 (1H, m), 1,15-1,44 (3H, m), 1,68-1,80 (5H, m), 1,85-1,94 (1H, m), 2,05-2,44 (4H, m),

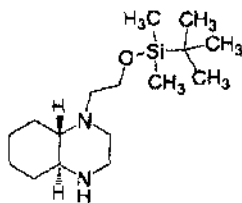
40

2,87-2,97 (3H, m), 3,04-3,16 (1H, m), 3,46-3,54 (1H, m), 3,60-3,69 (1H, m).

Ejemplo de referencia 48

5 Producción de *trans*-1-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]decahidroquinoxalina

Configuración relativa



10 Se añadieron trietilamina (4,61 ml, 33,0 mmol) y posteriormente cloruro de *tert*-butildimetilsililo (4,27 g, 28,3 mmol) una solución en cloruro de metileno (40 ml) de 2-(*trans*-decahidroquinoxalin-1-ilo)etanol (1,74 g, 9,44 mmol) con refrigeración con hielo y agitación, y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se añadió agua (100 ml) para detener la reacción. El producto se extrajo con cloruro de metileno (100 ml). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y una vez con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno/metanol) para obtener *trans*-1-[2-(*tert*-butildimetilsililo)etil]decahidroquinoxalina (2,00 g, rendimiento: 71 %) en forma de un aceite de color pardo claro.

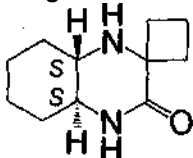
15 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,06 (6H, s), 0,89 (9H, s), 0,98-1,36 (4H, m), 1,65-1,79 (4H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,08-2,14 (1H, m), 2,24-2,39 (1H, m), 2,45-2,61 (2H, m), 2,79-3,03 (4H, m), 3,62-3,80 (2H, m).

20 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 50 y 51 posteriores se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 1 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 50

25 (4a'S,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

Configuración absoluta

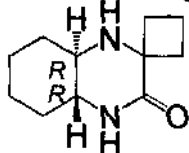


30 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,99-1,38 (4H, m), 1,55-1,78 (5H, m), 1,78-1,94 (3H, m), 2,21-2,33 (2H, m), 2,48-2,59 (1H, m), 2,63 (1H, s a), 2,76-2,87 (1H, m), 7,36 (1H, s).

Ejemplo de referencia 51

35 (4a'R,8a'R)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalin]-3'-ona

Configuración absoluta



40 RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,97-1,36 (4H, m), 1,55-1,77 (5H, m), 1,77-1,92 (3H, m), 2,20-2,32 (2H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,63 (1H, s a), 2,76-2,86 (1H, m), 7,36 (1H, s).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 52 y 53 posteriores se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 16 usando los materiales de partida adecuados.

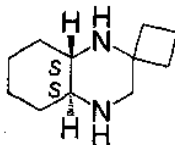
45

Ejemplo de referencia 52

(4a'S,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

5

Configuración absoluta

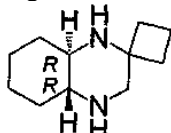


RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,90 (15H, m), 2,15-2,30 (3H, m), 2,69 (1H, dd, J = 1,5, 12,2 Hz), 3,01 (1H, d, J = 12,2 Hz).

10 Ejemplo de Referencia 53

(4a'R,8a'R)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta



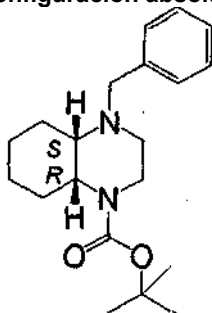
15

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,91 (15H, m), 2,15-2,30 (3H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,01 (1H, d, J = 12,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 54

20 Producción de 4-bencildecahidroquinoxaline-1-carboxilato de (4aS,8aR)-*terc*-butilo

Configuración absoluta



25 Se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (1,70 g, 7,79 mmol) a una solución en MeOH (16 ml) de (4aR,8aS)-1-bencil-decahidroquinoxalina (1,63 g, 7,08 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se retiró por destilación y después el residuo se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener 4-bencildecahidroquinoxaline-1-carboxilato de (4aS,8aR)-*terc*-butilo (2,38 g, rendimiento: cuantitativo) en forma de un aceite incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,26-1,66 (14H, m), 1,79-1,96 (2H, m), 2,14-2,33 (2H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,66 (1H, s a), 2,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,03 (1H, s a), 3,50-4,10 (2H, a), 4,16 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,21-7,36 (5H, m).

30

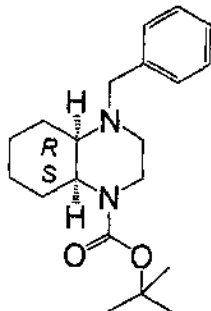
Un compuesto del Ejemplo de Referencia 55 posterior se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 54 usando los materiales de partida adecuados.

35

Ejemplo de referencia 55

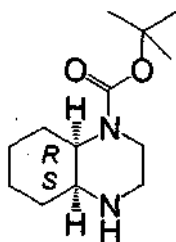
4-Bencildecahidroquinoxalin-1-carboxilato de (4aR,8aS)-*terc*-butilo

5

Configuración absoluta

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,26-1,66 (14H, m), 1,79-1,96 (2H, m), 2,14-2,33 (2H, m), 2,40-2,45 (1H, m), 2,65 (1H, s a), 2,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,03 (1H, s a), 3,51-4,10 (2H, a), 4,16 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,21-7,36 (5H, m).

10 Ejemplo de referencia 56

Proceso de producción de decahidroquinoxalin-1-carboxilato de (4aS,8aR)-*terc*-butilo**Configuración absoluta**

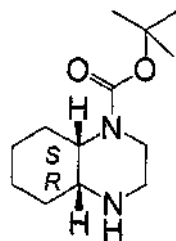
15

Se añadió catalizador de Pearlman (0,24 g) a una solución en EtOH (25 ml) de 4-bencildecahidroquinoxalin-1-carboxilato de (4aS,8aR)-*terc*-butilo (2,4 g, 7,26 mmol). Esta suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se filtró a través de celite y el residuo se lavó con EtOH. Después, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener decahidroquinoxalin-1-carboxilato de (4aS,8aR)-*terc*-butilo (1,67 g, rendimiento: 96 %) en forma de un aceite incoloro. RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,16-1,53 (14H, m), 1,53-1,82 (3H, m), 1,83-2,00 (1H, m), 2,68-2,83 (1H, m), 2,85-3,10 (3H, m), 3,65-4,06 (2H, m).

20

25 Un compuesto del Ejemplo de Referencia 57 posterior se produjo de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 56 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 57

30 Decahidroquinoxaline-1-carboxilato de (4aR,8aS)-*terc*-butilo**Configuración absoluta**

35

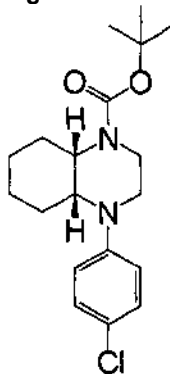
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,18-1,55 (14H, m), 1,55-1,82 (3H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,68-2,82 (1H, m), 2,85-3,10 (3H, m), 3,65-4,04 (2H, m).

Ejemplo de referencia 58

Proceso de producción de *cis*-4-(4-clorofenilo)decahidroquinoxalina-1-carboxilato de *tert*-butilo

5

Configuración relativa



Una suspensión en tolueno (4 ml) de decahidroquinoxalin-1-carboxilato de *cis tert*-butilo (240 mg, 0,999 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (211 mg, 1,10 mmol), Pd(OAc)₂ (11,2 mg, 0,0499 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (14,5 mg, 0,0500 mmol) y NaOt-Bu (135 mg, 1,40 mmol) se agitó durante 5 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) y la mezcla se agitó. Se le añadió más cantidad de MgSO₄ y la mezcla se agitó. El material insoluble se filtró a través de celite y la fase de celite se lavó con AcOEt (5 ml x 2). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un sólido de color blanco (87 mg, rendimiento: 25 %).

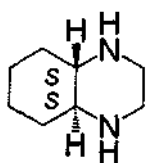
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,10-1,40 (4H, m), 1,40-1,52 (10H, m), 1,63-1,71 (1H, m), 1,73-1,82 (1H, m), 2,15-2,28 (1H, m), 2,74 (1H, dt, J = 3,6, 11,8 Hz), 2,90-2,97 (1H, m), 3,05-3,11 (1H, m), 3,27 (1H, dt, J = 3,4, 12,6 Hz), 3,77-3,86 (1H, m), 4,01-4,10 (1H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,25-7,30 (2H, m).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 59 a 63 posteriores se produjeron de la misma manera que en el Ejemplo de Referencia 35 usando los materiales de partida adecuados.

Ejemplo de referencia 59

25 (4a*S*,8a*S*)-decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,12-1,58 (6H, m), 1,62-1,78 (4H, m), 2,20-2,29 (2H, m), 2,82-3,02 (4H, m).

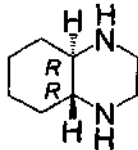
30

Ejemplo de referencia 60

(4a*R*,8a*R*)-decahidroquinoxalina

35

Configuración absoluta



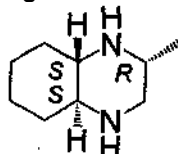
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,14-1,27 (2H, m), 1,27-1,57 (4H, m), 1,62-1,79 (4H, m), 2,19-2,30 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 61

(2R,4aS,8aS)-2-metildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta

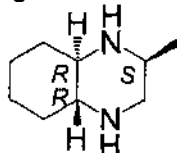


RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,02 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,11-1,51 (6H, m), 1,62-1,79 (4H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 10,2, 11,7$ Hz), 2,81-2,91 (1H, m), 2,94 (1H, dd, $J = 2,9, 11,7$ Hz).

10 Ejemplo de referencia 62

(2S,4aR,8aR)-2-metildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

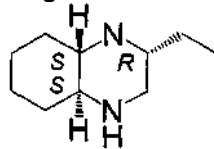


15 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,02 (3H, d, $J = 6,3$ Hz), 1,10-1,49 (6H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 2,14-2,22 (1H, m), 2,24-2,33 (1H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 10,3, 11,7$ Hz), 2,80-2,91 (1H, m), 2,94 (1H, dd, $J = 2,9, 11,7$ Hz).

20 Ejemplo de referencia 63

(2R,4aS,8aS)-2-etildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

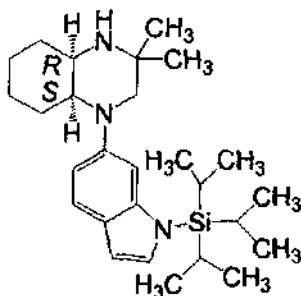


25 RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 0,92 (3H, t, $J = 7,5$ Hz), 1,1-1,55 (8H, m), 1,6-1,8 (4H, m), 2,14-2,32 (2H, m), 2,39-2,5 (1H, m), 2,57-2,68 (1H, m), 3,01 (1H, dd, $J = 2,6, 11,6$ Hz).

Ejemplo 1

30 Producción de (4aR,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-ilo)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



35 Una suspensión en tolueno (8 ml) de (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (337 mg, 2,00 mmol), 6-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-indol (846 mg, 2,40 mmol), *tert*-butóxido sódico (269 mg, 2,80 mmol), acetato de paladio (II) (22,5 mg, 0,0902 mmol) y tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfina (29,1 mg, 0,101 mmol) se agitó durante 5 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se le añadieron agua (0,5 ml) y acetato de etilo (10 ml) y la mezcla se agitó, seguido de la adición de sulfato de magnesio. El material insoluble se filtró a través de celite y después el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido

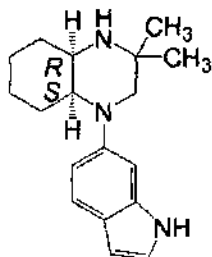
40

se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-hexano:acetato de etilo) para obtener (4aR,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-ilo)decahidroquinoxalina amorfa e incolora (0,75 g, rendimiento: 85 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,1-1,2 (18H, m), 1,21 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,3-1,55(5H, m), 1,55-1,8 (7H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,91 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,6 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 0,7, 3,2 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 6,93 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Ejemplo 2

Producción de (4aR,8aS)-1-(1H-indol-6-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta

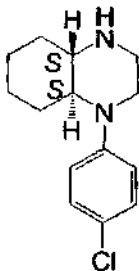


Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M en THF) (3,41 ml, 3,41 mol) a una solución en tetrahidrofurano (15 ml) de (4aR,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-indol-6-ilo)decahidroquinoxalina (0,750 g, 1,71 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se retiró por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice NH (acetato de etilo/hexano) para obtener un sólido de color blanco. El sólido obtenido se recristalizó en éter diisopropílico/hexano para obtener (4aR,8aS)-1-(1H-indol-6-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (305 mg, rendimiento: 63 %). RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,0-1,55 (11H, m), 1,55-1,85 (4H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,94 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,6-3,75 (1H, m), 6,35-6,5 (1H, m), 6,79(1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,7, 2,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,92 (1H, a).

Ejemplo 3

Producción de (4aS,8aS)-1-(4-clorofenilo)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (229 μl, 2,10 mmol) se añadió a una solución en cloruro de metileno (6,5 ml) de (4aS,8aS)-1-bencil-4-(4-clorofenilo)decahidroquinoxalina (0,650 g, 1,91 mmol) con refrigeración con hielo y agitación. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y después la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en metanol (6,5 ml) y esta solución se agitó durante 1 hora a reflujo. El disolvente se retiró por destilación de la mezcla de reacción. Al residuo obtenido, se añadió acetona (5 ml) y la mezcla se agitó. Los cristales depositados se recogieron por filtración. El cristal obtenido se lavó con acetona (1 ml) y después se secó para obtener (4aS,8aS)-1-(4-clorofenilo)decahidroquinoxalina (253 mg, rendimiento: 53 %) en forma de un polvo de color blanco.

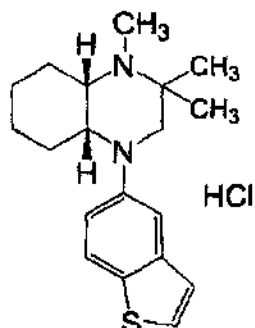
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,85-1,05 (1H, m), 1,1-1,4 (2H, m), 1,4-1,65 (3H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,05-3,2 (3H, m), 3,2-3,5 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 9,2-9,65 (2H, m).

Ejemplo 4

Producción de clorhidrato de cis-4-(benzo[b]tiofen-5-il)-1,2,2-trimetildecahidroquinoxalina

5

Configuración relativa



10

15

20

25

Una solución acuosa al 37 % de formaldehído (0,81 ml, 9,9 mmol) se añadió a una solución en metanol (10 ml) de cis-1-(benzo[b]tiofen-5-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (298 mg, 0,992 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Después de 30 minutos, se añadieron cianoborohidruro sódico (311 mg, 4,96 mmol) y ácido acético (0,30 ml) a la solución de reacción a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. El disolvente se retiró por destilación de la mezcla de reacción a presión reducida. Después, se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), seguido de extracción dos veces con acetato de etilo (50 ml). La fase orgánica se lavó con agua dos veces y con solución salina saturada una vez, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno:metanol = 10:1) para obtener un aceite de color pardo. Se añadió ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (0,6 ml) a una solución en etanol del aceite obtenido con agitación a temperatura ambiente y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de cis-4-(benzo[b]tiofen-5-il)-1,2,2-trimetildecahidroquinoxalina (258 mg, rendimiento: 74 %) en forma de un polvo de color blanco.

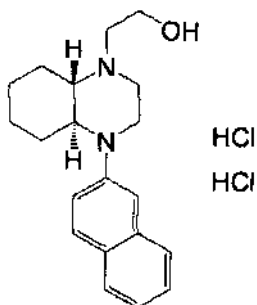
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,17-1,34 (1H, m), 1,37-1,74 (2H, m), 1,47 (3H, s), 1,87-2,04 (1H, m), 1,90 (3H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 2,39-2,54 (1H, m), 2,64-2,88 (2H, m), 2,75 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,12 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,69-3,74 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,21-7,32 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,20 (1H, s a).

Ejemplo 5

Producción de diclorhidrato de 2-(trans-4-(naftalen-2-ilo)decahidroquinoxalin-1-ilo)etanol

30

Configuración relativa



35

40

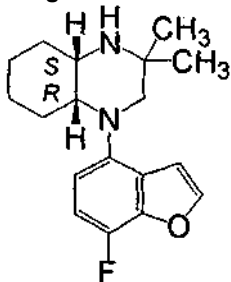
Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1 M en THF) (2,1 ml, 2,1 mmol) a una solución en THF (10 ml) de trans-1-(2-(terc-butildimetilsililo)etil)-4-(naftalen-2-ilo)decahidroquinoxalina (820 mg, 1,93 mmol) con agitación a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. A la mezcla de reacción, se añadió acetato de etilo y la mezcla resultante se lavó dos veces con agua y una vez con una solución salina saturada, después se secó sobre sulfato de magnesio y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (cloruro de metileno: metanol = 10:1) para obtener un sólido amorfo e incoloro (534 mg). Una alícuota de 319 mg del sólido obtenido se disolvió en etanol. A la solución, se añadió ácido clorhídrico 4 N/acetato de etilo (1,0 ml) con agitación a temperatura ambiente y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se lavó con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de 2-(trans-4-(naftalen-2-ilo)decahidroquinoxalin-1-ilo)etanol (365 mg, rendimiento: 49 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,23-1,76 (4H, m), 1,86-2,08 (3H, m), 2,43-2,48 (1H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,72-3,77 (2H, m), 3,93-3,98 (1H, m), 3,93-4,78 (1H, a), 4,08-4,20 (2H, m), 4,39-4,55 (1H, m), 4,57-4,78 (2H, m), 4,97-5,06 (1H, m), 7,61-7,68 (3H, m), 7,81-8,07 (3H, m), 8,17-8,69 (1H, a), 12,73 (1H, s a), 14,91 (1H, s a).

5 Ejemplo 77

Producción de (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



10

Una suspensión en tolueno (4 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0,998 mmol), 4-bromo-7-fluorobenzofurano (258 mg, 1,20 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (11,2 mg, 0,0499 mmol), $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (14,5 mg, 0,0500 mmol) y NaOt-Bu (135 mg, 1,40 mmol) se agitó durante 4 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadió agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO_4 a la misma y la mezcla se agitó. El material insoluble se filtró y el residuo se lavó con AcOEt (5 ml x 2). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un aceite incoloro (167 mg). Este aceite se cristalizó en hexano (1 ml) para obtener (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (107 mg, rendimiento: 35 %) en forma de un polvo de color blanco.

15

20

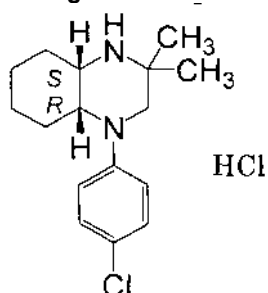
RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm: 1,0-1,45 (11H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,70 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 3,04 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 3,50 (1H, ddd, $J = 3,8, 3,8, 12,1$ Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 6,47 (1H, dd, $J = 3,4, 8,6$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J = 2,5, 2,5$ Hz), 6,89 (1H, dd, $J = 8,6, 10,4$ Hz), 7,60 (1H, d, $J = 2,2$ Hz).

25 Ejemplo 106

Producción de clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

30

Configuración absoluta



35

Una suspensión en tolueno (10 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (252 mg, 1,50 mmol), 1-bromo-4-clorobenceno (345 mg, 1,80 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (16,8 mg, 0,0748 mmol), $t\text{-Bu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$ (21,8 mg, 0,0751 mmol) y NaOt-Bu (202 mg, 2,10 mmol) se agitó durante 5 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO_4 a la misma y la mezcla se agitó. Después, el material insoluble se retiró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt). El aceite obtenido se disolvió en HCl 1 N- EtOH (3 ml), y el disolvente se retiró por destilación a presión reducida. El cristal depositado se recristalizó en etanol/acetona para obtener clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (262 mg, rendimiento: 55 %) en forma de un polvo de color blanco.

40

45

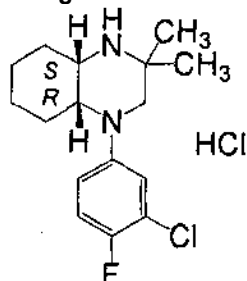
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-2,1 (5H, m), 2,93 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 3,40 (1H, d, $J = 13,8$ Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,8-7,05 (2H, m), 7,1-7,35 (2H, m), 8,14 (1H, a), 9,77 (1H, a).

Ejemplo 112

Producción de clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta



Una suspensión en tolueno (10 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0,998 mmol), 4-bromo-2-cloro-1-fluorobenceno (251 mg, 1,20 mmol), Pd(OAc)₂ (11,2 mg, 0,0500 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (14,5 mg, 0,0500 mmol) y NaOt-Bu (135 mg, 1,40 mmol) se agitó durante 5 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO₄ a la misma y la mezcla se agitó. Después, el material insoluble se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt). El aceite obtenido se disolvió en HCl 1 N-EtOH (3 ml) y se retiró etanol por destilación a presión reducida. El cristal depositado se recrystalizó en etanol/acetona para obtener clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (153 mg, rendimiento: 46 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,15-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 3,0, 6,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9,1,9,1 Hz), 8,13 (1H, a), 9,86 (1H, a).

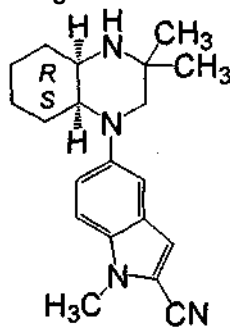
20

Ejemplo 150

Producción de 5-((4aR,8aS)-3,3-dimetildecahidroquinoxalin-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carbonitrilo

25

Configuración absoluta



Una suspensión en tolueno (4 ml) de (4aS,8aR)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0,998 mmol), 5-bromo-1-metil-1H-indolo-2-carbonitrilo (259 mg, 1,10 mmol), Pd(OAc)₂ (11,2 mg, 0,0499 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (14,5 mg, 0,0500 mmol) y NaOt-Bu (135 mg, 1,40 mmol) se agitó durante 4 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO₄ a la misma y la mezcla se agitó. El material insoluble se filtró a través de celite y el residuo se lavó con CH₂Cl₂:MeOH (3:1) (5 ml x 2). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un aceite incoloro. Este aceite se cristalizó en hexano (1 ml) para obtener 5-((4aR,8aS)-3,3-dimetildecahidroquinoxalin-1-il)-1-metil-1H-indolo-2-carbonitrilo (148 mg, rendimiento: 46 %) en forma de un polvo de color amarillo pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,7-2,3 (15H, m), 2,7-3,2 (2H, m), 3,5-3,8 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,15-7,3 (2H, m).

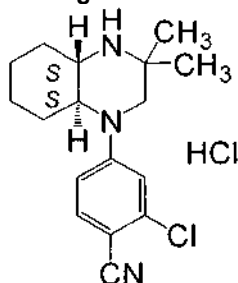
40

Ejemplo 237

Producción de clorhidrato de (4aS,8aS)-1-(3-cloro-4-cianofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta

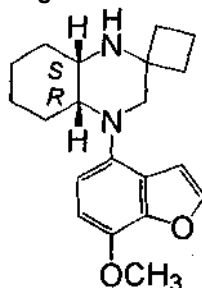


Una suspensión en tolueno (10 ml) de (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (400 mg, 2,38 mmol), 4-bromo-2-clorobenzonitrilo (669 mg, 3,09 mmol), Pd(OAc)₂ (53 mg, 0,24 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (70 mg, 0,24 mmol) y t-BuONa (320 mg, 3,33 mmol) se agitó durante 5 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió. Después, el material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH) para obtener un sólido amorfo de color naranja. Este sólido amorfo se disolvió en acetato de etilo (5 ml). Un cristal depositado mediante la adición de HCl 4 N/AcOEt (0,6 ml) se recogió por filtración y se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (4aS,8aS)-1-(3-cloro-4-cianofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (304 mg, 48 %) en forma de un polvo de color naranja pálido. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,20 (1H, m), 1,23-1,44 (2H, m), 1,54-2,10 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,35-2,40 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,19 (2H, a), 3,34 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,62 (1H, s a), 9,90 (1H, a).

20 Ejemplo 579

Producción de (4a'R,8a'S)-4'-(7-metoxibenzofurano-4-ilo)octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina]

Configuración absoluta



25

Una suspensión en tolueno (4 ml) de (4a'R,8a'S)-octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina] (180 mg, 0,998 mmol), 4-bromo-7-metoxibenzofurano (250 mg, 1,10 mmol), Pd(OAc)₂ (11,2 mg, 0,0499 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (14,5 mg, 0,0500 mmol) y NaOt-Bu (135 mg, 1,40 mmol) se agitó durante 4 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO₄ y la mezcla se agitó. El material insoluble se filtró y el residuo se lavó con AcOEt (5 ml x 2). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un sólido amorfo e incoloro. Este sólido se cristalizó en hexano (1 ml) para obtener (4a'R,8a'S)-4'-(7-metoxibenzofurano-4-ilo)octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina] (107 mg, rendimiento: 35 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,95-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,4-2,1 (11H, m), 2,25-2,4 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,40 (1H, a), 3,45-3,5 (1H, m), 3,97 (3H, s), 6,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,1 Hz).

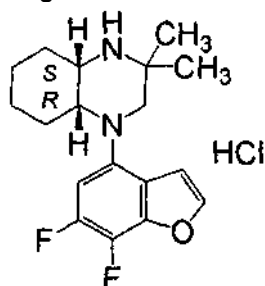
40

Ejemplo 580

Producción de clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(6,7-difluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta



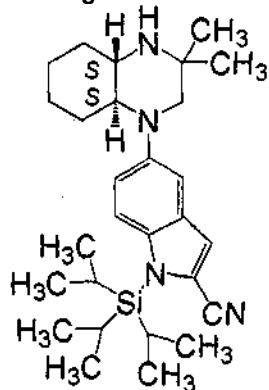
Una suspensión en tolueno (6 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (252 mg, 1,50 mmol), 4-bromo-6,7-difluorobenzofurano (384 mg, 1,65 mmol), Pd(OAc)₂ (16,8 mg, 0,0748 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (21,8 mg, 0,0751 mmol) y NaOt-Bu (202 mg, 2,10 mmol) se agitó durante 3 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO₄ a la misma y la mezcla se agitó. Después, el material insoluble se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un aceite de color amarillo pálido (193 mg). Este aceite se disolvió en etanol (2 ml). A la solución, se añadió HCl 1 N-EtOH (1,2 ml) y la mezcla se agitó. Los cristales depositados se recogieron por filtración, se lavaron con acetato de etilo y después se secó a presión reducida para obtener clorhidrato de (4aS,8aR)-1-(6,7-difluorobenzofurano-4-il)- 3,3-dimetildecahidroquinoxalina (167 mg, rendimiento: 31 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,01-1,17 (2H, m), 1,34-1,44 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,59-2,07 (5H, es 3,00 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,28 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 5,9, 13,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,6, 2,6 Hz), 8,0-8,2 (2H, m), 9,7-9,9 (1H, m).

Ejemplo 581

25 Producción de (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-ilo) 3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una suspensión en tolueno (5 ml) de (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1,19 mmol), 5-bromo-1-(triisopropilsilil)-1H-indolo-2-carbonitrilo (493 mg, 1,31 mmol), Pd(OAc)₂ (13,3 mg, 0,0594 mmol), t-Bu₃P.HBF₄ (17,2 mg, 0,0594 mmol) y t-BuONa (137 mg, 1,43 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (AcOEt/hexano) para obtener (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1-(triisopropilsilil)-1H-indol-5-ilo) 3,3-dimetildecahidroquinoxalina (430 mg, 78 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,75-1,38 (26H, m), 1,41 (3H, s), 1,54-1,77 (4H, m), 2,01 (3H, quintet., J = 7,5 Hz), 2,25-2,32 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,75-2,85 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 2,0, 9,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,1 Hz).

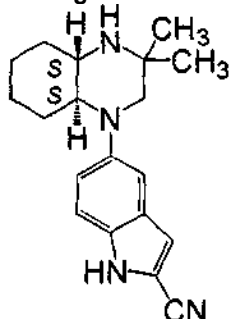
40

Ejemplo 582

Producción de (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1H-indol-5-ilo) 3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 0,73 ml, 0,73 mmol) a una solución en tetrahidrofurano anhidro (5 ml de (4aS,8aS)-1-(2-ciano-1-(trisisopropilsilil)-1H-indol-5-ilo)3,3-dimetildecahidroquinoxalina (170 mg, 0,366 mmol) a temperatura ambiente y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (AcOEt/hexano = 1/10 → 1/1). El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo/n-hexano para obtener

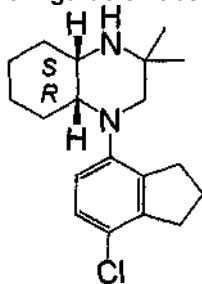
(4aS,8aS)-1-(2-ciano-1H-indol-5-ilo)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (30 mg, rendimiento: 27 %) en forma de un polvo de color blanco.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,82-1,00 (4H, m), 1,08-1,34 (6H, m), 1,42-1,67 (5H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,8 Hz) 12,25 (1H, s a).

20 Ejemplo 583

Producción de (4aS,8aR)-1-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

Configuración absoluta



Una solución en tolueno (1 ml) de bis(tri-*tert*-butilfosfina)paladio (25,6 mg, 0,0501 mmol) se añadió a una suspensión en tolueno (4 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (168 mg, 0,998 mmol), 4-bromo-7-cloro-2,3-dihidro-1H-indeno (255 mg, 1,10 mmol) y NaOt-Bu (135 mg, 1,40 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas a reflujo en una atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente. Después, se añadieron agua (0,5 ml) y AcOEt (10 ml) a la misma y la mezcla se agitó. Se añadió más cantidad de MgSO₄ a la misma y la mezcla se agitó. El material insoluble se filtró a través de celite y el residuo se lavó con AcOEt (5 ml x 2). Después, el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (Hex-AcOEt) para obtener un sólido de color blanco (167 mg). El sólido se recristalizó en etanol/agua para obtener (4aS,8aR)-1-(7-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (136 mg, rendimiento: 43 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,97-1,12 (3H, m), 1,16 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,31-1,44 (2H, m), 1,45-1,76 (3H, m), 1,78-1,92 (1H, m), 1,94-2,06 (1H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,85-3,05 (5H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz).

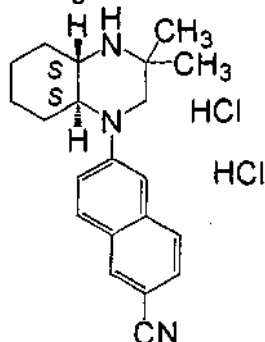
40

Ejemplo 584

Producción de diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(6-cianonaftalen-2-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina

5

Configuración absoluta



Una suspensión en tolueno (5 ml) de (4aR,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1,19 mmol), 6-bromo-2-naftonitrilo (303 mg, 1,31 mmol), Pd(OAc)₂ (13,3 mg, 0,0594 mmol), tBu₃PHBF₄ (17,2 mg, 0,0594 mmol) y t-BuONa (137 mg, 1,43 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (AcOEt/hexano). El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en etilo acetato. A esta solución, se añadió ácido clorhídrico 1 N-etanol y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(6-cianonaftalen-2-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina (303 mg, rendimiento: 65 %) en forma de un polvo de color blanco.

10

15

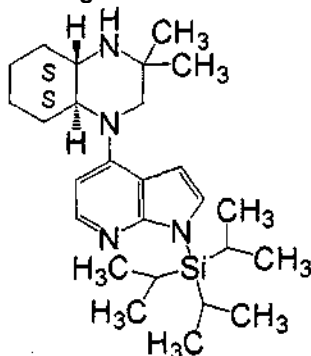
RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,10-1,50 (6H, m), 1,56-1,90 (7H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 3,08-3,45 (4H, m), 4,68-5,32 (1H, a), 7,45 (1H, dd, J = 2,0, 8,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,6, 8,6 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s), 9,10-9,28 (1H, a), 10,04-10,28 (1H, a).

20

Ejemplo 585

Producción de (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina

Configuración absoluta



25

Una suspensión en tolueno (5 ml) de (4aS,8aS)-2,2-dimetildecahidroquinoxalina (200 mg, 1,19 mmol), 4-bromo-1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridina (462 mg, 1,31 mmol), Pd(OAc)₂ (13,3 mg, 0,0594 mmol), tBu₃PHBF₄ (17,2 mg, 0,0594 mmol) y t-BuONa (137 mg, 1,43 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas en una atmósfera de nitrógeno. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (AcOEt/hexano) para obtener (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(trisisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina (439 mg, 84 %) en forma de un sólido amorfo de color blanco.

30

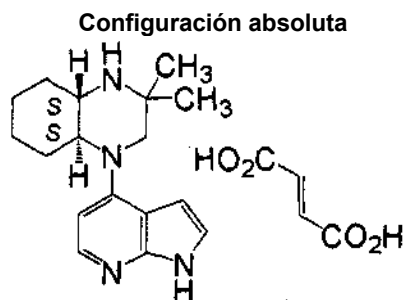
35

RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 0,95-1,20 (22H, m), 1,36-1,45 (3H, m), 1,52 (3H, s), 1,65-1,92 (7H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 3,26- (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,55 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 5,3 Hz).

Ejemplo 586

Producción de fumarato de (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina

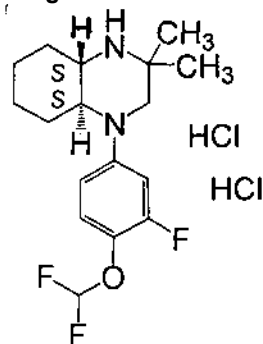
5



Se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución 1 M en THF, 1,95 ml, 1,95 mmol) a una solución en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) de (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1-(triisopropilsilil)-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina (430 mg, 0,976 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (AcOEt/hexano = 1/10→1/1) para obtener un producto (370 mg, 1,30 mmol) en forma de un aceite. Este aceite se disolvió en etanol (5 ml). A esta solución, se añadió una solución en etanol (5 ml) de ácido fumárico (151 mg) y se retiró etanol a presión reducida. El sólido obtenido se recristalizó en etanol/acetato de etilo para obtener fumarato de (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina (246 mg, rendimiento: 63 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 0,94-1,09 (1H, m), 1,20 (3H, s), 1,26-1,55 (7H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,85-2,04 (2H, m), 2,81-2,93 (1H, m), 2,95-3,23 (3H, m), 6,36-6,42 (1H, m), 6,49 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,32-7,38 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,50-11,20 (1H, a), 11,59 (1H, s).

20 Ejemplo 587

Producción de diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-3,3-dimetildecáhidroquinoxalina

Configuración absoluta

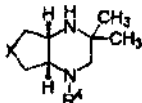
Una suspensión en tolueno (5 ml) de (4aSR,8aS)-2,2-dimetildecáhidroquinoxalina (200 mg, 1,19 mmol), 4-bromo-1-difluorometoxi-2-fluorobenceno (315 mg, 1,31 mmol), Pd(OAc)₂ (13,3 mg, 0,0594 mmol), tBu₃P·HBF₄ (17,2 mg, 0,0594 mmol) y t-BuONa (137 mg, 1,43 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas. El material insoluble se filtró a través de celite y el filtrado se concentró. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna básica de gel de sílice (AcOEt/hexano). El disolvente se retiró a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en acetato de etilo. A esta solución, se añadió ácido clorhídrico 1 N-etanol y el cristal depositado se recogió por filtración. El cristal obtenido se secó a presión reducida para obtener diclorhidrato de (4aS,8aS)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-3,3-dimetildecáhidroquinoxalina (193 mg, rendimiento: 40 %) en forma de un polvo de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,01-1,39 (6H, m), 1,49-1,67 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 4,30-4,80 (1H, a), 6,96-7,01 (1H, m), 7,02 (0,25H, s), 7,17 (1H, dd, J = 2,5, 12,1 Hz), 7,20 (0,5H, s), 7,33 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,39 (0,25H, s), 9,04-9,21 (1H, m), 9,70-9,85 (1H, m).

Los compuestos de los Ejemplos 6 a 76, 78 a 105, 107 a 111, 113 a 149, 151 a 236, 238 a 578, 588 a 1656 que se muestran en las tablas posteriores se produjeron de la misma manera que en los Ejemplos usando los materiales de partida adecuados correspondientes. En estas tablas, por ejemplo, los compuestos producidos tienen propiedades físicas tales como una forma cristalina, p.f. (punto de fusión), sal, RMN ¹H y EM (espectro de masas).

45

Tabla 1

Configuración relativa



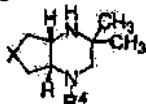
Ejemplo	X	R*	1H-RMN	Sal
6*	-CH ₂ -		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,39 (3H, s), 1,49 (3H, 6), 1,50-2,20 (6H, m), 3,04 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,75-3,80 (1H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 7,17-7,30 (2H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 7,65-7,33 (3H, m), 8,35-8,60 (1H, m a), 9,70-9,95 (1H, m a).	Clorhidrato
7*	-CH ₂ -		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,39 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,55-2,19 (6H, m), 3,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,70-3,87 (1H, m), 4,28-4,45 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 22, 9,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 22 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, J = 8,9 Hz), 6,42-8,65 (1H, a), 9,80-10,05 (1H, a).	Clorhidrato
8*	-O-		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,42 (3H, s), 1,49 (3H, s), 3,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,53 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,72 (1H, t, J = 88 Hz), 3,90-4,17 (4H, m), 4,79-4,94 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 0,5, 5,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 24 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,60-8,85 (1H, a), 10,41-10,65 (1H, a).	Clorhidrato
9*	-CH ₂ -		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,33 (3H, s), 1,44 (3H, s), 1,55-2,18 (6H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,48 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,66-3,62 (1H, m), 4,20-4,35 (1H, m), 8,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,40-8,00 (1H, a), 9,75-10,05 (1H, a).	Clorhidrato
10*	-CH ₂ -		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,32 (3H, s), 1,43 (3H, s), 1,552,15 (6H, m), 2,83 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,58 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,65 - 3,82 (1H, m), 4,20 - 4,40 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 29, 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 29 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,40-8,52 (1H, a), 9,70 - 9,95 (1H, a).	Clorhidrato
11*	-O-		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,34 (3H, s), 1,44 (3H, s), 2,99 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,60 - 3,73 (2H, m), 3,85 - 4,11 (4H, m), 4,71-4,90 (1H, m), 8,95 - 7,08 (1H, m), 7,25 - 7,30 (1H, m), 7,42 (1H, d, J 9,0 Hz), 8,60- 9,69 (1H, a), 10,25 - 10,61 (1H, a).	Clorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

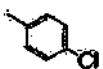

5

Tabla 2

Configuración Relativa



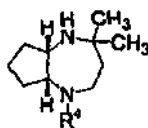
Ejemplo	X	R4	RMN	Sal
12*	-CH ₂ -		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,30-1,50 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,85-2,05 (4H, m), 2,05-2,23 (1H, m), 2,82-2,96 (1H, m), 3,06-3,25 (1H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 4,00-5,25 (1H, a), 7,29 (1H, dd, J-2,1,8,8 Hz), 7,35-7,60 (3H, m), 7,78-7,94 (3H, m), 9,33-9,67 (1H, a), 9,73-10,08 (1H, a).	Diclorhidrato
13*	-CH ₂ -		RMN 1H(DMSO-d ₆) δ ppm: 1,30-1,53 (4H, m), 1,60 (3H, s), 1,65-2,07 (6H, m), 2,94 (1H, d, .1 = 12,4 Hz), 3,06-3,45 (3H, m), 4,40-5,68 (1H, a), 7,18 (1H, dd, .1 = 1,7, 8,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,40-9,70 (1H, a), 9,80-10,12 (1H, a).	Diclorhidrato
14*	-O-		RMN 1H(DMSO-d ₆) δ ppm: 1,44 (3H, s), 1,62 (3H, s), 2,90 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,34 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,46-3,61 (2H, m), 3,75-3,95 (2H, m), 4,00-4,10 (1H, m), 4,11-4,28 (1H, m), 4,75-5,61 (1H, a), 7,12 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,40 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,75 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,91 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,88-10,08 (1H, a), 10,08-10,30 (1H, a).	Diclorhidrato
15*	-CH ₂ -		RMN 1H(DMSO-d ₆) δ ppm: 1,25-1,45 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,65-1,88 (3H, m), 1,88-2,10 (2H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,94-3,10 (1H, m), 3,18-3,39 (2H, m), 4,03-4,70 (1H, a), 7,09 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,26-9,59 (1H, a), 9,72-10,04 (1H, a),	Diclorhidrato

Ejemplo	X	R4	RMN	Sal
16*	-CH ₂ -		RMN 1H(DMSO-d ₆) δ ppm: 1,24-1,45 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,63-2,04 (5H, m), 2,82 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,90-3,08 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,26-3,36 (1H, m), 4,35-5,05 (1H, a), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 9,30-9,55 (1H, a), 9,75-10,02 (1H, a).	Diclorhidrato
17*	-O-		RMN 1H(DMSO-d ₆) δ ppm: 1,46 (3H, s), 1,64 (3H, s), 2,89 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,47-3,66 (3H, m), 3,81-3,97 (2H, m), 4,01-4,15 (1H, m), 4,34-4,45 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 7,44-7,50 (1H, m), 7,50-7,54 (1H, m), 7,80-7,87 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,84-10,04 (1H, a), 10,04-10,20 (1H, a).	Diclorhidrato

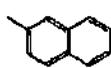
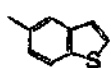
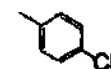
* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 3

Configuración relativa



5

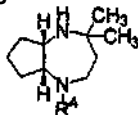
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
18*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm (80 °C): 1,40 (3H, s), 1,43-1,70 (2H, m), 1,72-1,92 (2H, m), 1,95-2,23 (4 H, m), 3,38-3,52 (2H, m) 3,85 - 4,02 (1H, a), 4,02 - 4,14 (1H, m), 5,84-6,00 (1H, a), 7,31-7,36 (1H, m), 7,38-7,47 (1H, m), 7,50-7,67 (1H, m), 7,72-7,85 (3H, m), 3446,00 (1H, a), 304340 (1H, a).	Diclorhidrato
19*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm (80 °C): 1,31-1,51 (5H, m), 1,54 (1H, s), 1,63-1,76 (1H, m), 1,87-2,12 (3H, m), 2,12-2,23 (1H, m), 3,22-3,44 (1H, m), 3,65-4,02 (1H, m), 5,00-5,90 (1H, a), 7,33 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 34 Hz), 7,70 (1H, d, J = 34 Hz), 7,77 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,26-8,74 (1H, a), 9,00-8,54 (1H, a).	Diclorhidrato
20*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,34 (3H, a), 1,39-1,55 (1H, m), 1,87-1,90 (3H, m), 1,90-2,16 (3H, m), 3,17-3,38 (2H, m), 3,76-4,02 (1H, m), 7,10-7,20 (1H, m), 7,25-7,37 (1H, m), 7,37-7,90 (1H, a), 5,45-8,69 (1H, a), 8,89-9,19 (1H, a).	Diclorhidrato

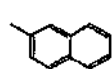
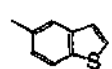
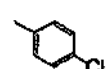
* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 4

10

Configuración relativa



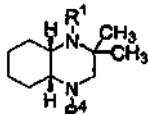
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
21*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: (80 °C): 1,43 (3H, s), 1,47 (3H,s), 1,51-1,65 (1H, m), 1,72-1,90 (3H, m), 1,83-2,09 (2H, m), 2,12-2,29 (2H, m), 3,59-3,60 (1H, m), 3,81-3,82 (1H, m), 3,86-4,11 (1H, m), 4,11-4,70 (2H, a), 7,22-7,45 (4H, m), 7,70-7,65 (3H, m), 9,15-9,49 (1H, a), 9,49-9,58 (1H, a).	Diclorhidrato
22*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: (80 °C): 1,46 (3H, a), 1,48 (3H, s), 1,65-1,94 (5H, m), 2,10-2,44 (3H, m), 3,69-3,80 (1H, m), 3,88-4,00 (1H, m), 4,00-4,20 (1H, m), 4,60-4,85 (1H, m), 4,85-6,08 (1H, a), 7,36-7,55 (2H, m), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,78 (1H, s a), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,40-9,68 (1H, a), 9,88-10,11 (1H, a).	Diclorhidrato
23*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm (80 C): 1,44 (6H, s), 1,47-1,64 (1H, m), 1,87-1,84 (1H, m), 1,88- 2,13 (3H, m), 2,14-2,30 (1H, m), 3,68-3,80 (2H, m), 3,92-4,07 (1H, m), 5,60-6,70 (1H, a), 7,04 (1H, d, J = 8,9 H2), 7,26 (1H, d, J = 99 Hz), 9,48- 9,75 (2H, a).	Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

15

Tabla 5

Configuración relativa



Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
24	-H		RMN 1H (DMSO) δ ppm: 1.281,57 (3H, m), 1,46 (3H, s), 1,57 (3H, s), 1,681,91 (4H, m), 1,98-209 (1H, m), 307 pH, d, J = 135 Hz), 3,51 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,73-3,92 (1H, m), 4,11-4,30 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 22 Hz), 7,22-7,28 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,88-7,60 (1H, m), 8,02-8,31 (1H, m), 9,62-991 (1H, a)	Clorhidrato
25	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,21-1,36 (1H, m), 1,40-1,53 (1H, m), 1,48 PH, s), 1,58 - 1,77 (2H, m), 1,93 (3H, s), 1,98 - 2,05 (1H, m), 2,18 - 2,34 (1H, m), 2,37-2,58 (1H, m), 2,67 - 2,88 (1H, m), 2,82 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,28 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,64-3,77 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,97-4,04 (1H, m), 7,07-7,09 (1H, m), 7,17-7,22 (1H, m), 7,38 - 7,35 (1H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,68-7,83 (3H, m), 11,27 (1H, s a)	Clorhidrato
26	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,9 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,81,95 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 3,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,40 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,78- 3,9 (4H, m), 4,05-4,2 (1H, m), 4,93 (1H, a), 7,07 (1H, dd, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,1-7,2 (2H, m), 7,38 (1H, dd, J = 23, 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,05-6,3 (1H, m), 9,78 - 10,05 (1H, m).	Diclorhidrato
27	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,8 - 1,1 (2H, m), 1,28 - 1,45 (1H, m), 1,48 - 1,7 (7H, m), 1,7-21 (4H, m), 2,85 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,43 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,55 - 3,7 (1H, m), 4,1-4,3 (1H, m), 8,92 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,8 - 7,7 (2H, m), 7,74 (1H d, J = 5,5 Hz), 7 86,2 (1H, m), 9,58 - 9,95 (1H, m).	Clorhidrato
28	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,18-1,28 (1H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 1,66 (3H, s), 1,72-2,00 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,07-2,22 (1H, m), 2,39-2,52 (2H, m), 3,05 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,43 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,77-3,90 (1H, m), 3,91-4,01 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,8, 2,2 Hz), 7,21-7,25 (2H, m), 7,43 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,55-8,97 (1H, a), 9,99-10,37 (1H, a)	Clorhidrato
29	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,17-1,34 (1H, m), 1,37-1,74 (2H, m), 1,47 (3H, a), 1,87-2,04 (1H, m), 1,90 (3H, s), 2,20-2,30 (1H, m), 239-2,54 (1H, m), 2,64-2,88 (2H, m), 2,76 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,12 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,69-3,74 (1H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,8, 2,3 Hz), 7,21-7,32 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,20 (1H, s a)	Clorhidrato
30	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,11-1,33 (1H, m), 1,38-1,54 (2H, m), 1,65 (3H, m), 1,72 - 2,00 (2H, m), 1,90 (3H, s), 2,07 - 2,29 (1H, m), 2, 34 - 2,60 (2H, m), 3,08 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,76-4,02 (2H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,7, 2,2 Hz), 7,17-7,31 (3H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,64-9,00 (1H, a), 10,08-10,37 (1H, a)	Clorhidrato
31	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,33 (1H, m), 1,38-1,74 (3H, m), 1,48 (3H, s), 1,90 (3H, s), 1,97-2,11 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,41-2,56 (1H, m), 2,66-2,89 (1H, m), 281 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,16 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,81-3,74 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,89-3,99 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 8,7, 21 Hz), 7,20-7,31 (3H, m), 7,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 11,04-11,44 (1H, a)	Clorhidrato
32	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) 5ppm: 0,9-1,2 (2H, m), 1,25-1,45 (1H, m), 1,53 (6H, s), 1,8-1,7 (1H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-2,15 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 2,8 Hz), 3,48 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,75-4,0 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,17 (1H, a), 9,78 (1H, a).	Clorhidrato


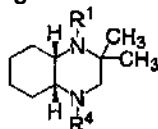
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
33	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,6-21 (5H, m), 3,04 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,2-3,45 (1H, m), 3,75-3,95 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 6,6-6,8 (1H, m), 7,1-7,3 (3H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,07 (1H, a), 9,77 (1H, a).	Clorhidrato

Tabla 6

Configuración relativa



5

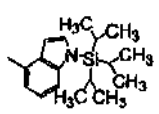
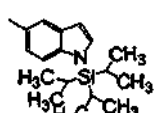
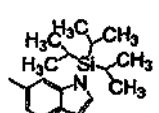
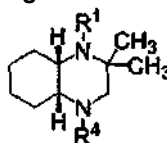
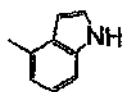
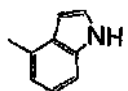
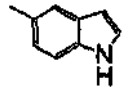
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	sal
34	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,15 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,20 (3H, s), 1,25-1,45 (8H, m), 1,45-1,8 (8H, m), 1,8-2,0 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,11 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,5 - 3,65 (1H, m), 3,65 - 3,8 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,64 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,2 Hz).	Sal
36	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,13 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,21 (3H, s), 1,25-1,3 (5H, m), 1,35-1,45 (2H, m), 1,53 (1H, a), 1,6-1,8 (7H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55 - 3,65 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
36	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,1-1,2 (18H, m), 1,21 (3H, s), 1,2-1,3 (4H, m), 1,3-1,85 (11H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,81 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45 - 3,65 (2H, m), 6,45 - 6,5 (1H, m), 6,82 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 6,83 (1H, a), 7,08 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz).	-

Tabla 7

Configuración relativa



10

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
37	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,95-1,15 (3H, m), 1,21 (3H, s), 1,25-1,45 (6H, m), 1,45-1,8 (2H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,11 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J = 0,9, 7,4 Hz), 8,55-6,6 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,8, 2,8 Hz), 8,18 (1H, a).	-
38	-CH ₂		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,0-1,15 (5H, m), 1,19 (3H, s), 1,2-1,5 (3H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 2,0-2,3 (5H, m), 2,76 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,38 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 6,49 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,55-6,6 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,8, 2,8 Hz), 8,11 (1H, a).	-
39	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,0-1,85 (15H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,88 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 6,46,45 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 2,8, 2,8 Hz), 7,25-7,3 (1H, m), 7,98 (1H, a).	-

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
40	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,06 (3H, s), 1,1-1,55 (8H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,95 - 2,15 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,80 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,95-3,0 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,55-3,7 (1H, m), 6,35-6,45 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 2,6, 2,8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,94 (1H, a).	-
41	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,4 (9H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,95 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,0-4,5 (4H, m), 6,25 (1H, dd, J = 2,4, 2,4 Hz), 6,47 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J = 2,7, 2,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,3 Hz), 10,65 (1H, s).	Hemifumarato
42	-CH ₃		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,5 (11H, m), 1,55-1,7 (1H, m), 1,65-21 (2H, m), 218 (3H, s), 2,65-4,2 (6H, m), 6,2-6,25 (1H, m), 6,60 (2H, s), 6,7 - 6,8 (2H, s), 7,09 (1H, dd, J = 2,4,3,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,60 (1H, s).	Fumarato
43	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,4 (9H, m), 1,45-1,9 (5H, m), 2,88 (2H, dd, J = 12,3, 15,1 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,6-3,75 (4H, m), 6,24 (1H, dd, J = 0,6, 3,0 Hz), 6,47 (1H, s), 6,85-7,0 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9,5 Hz).	Hemifumarato
44	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,4-1,9 (6H, m), 2,85 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,03 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,75-3,85 (1H, m), 6,24 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,49 (2H, s), 6,7-6,85 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz).	Fumarato
45	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,3 (2H, m), 1,3-1,45 (7H, m), 1,5-1,95 (5H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 3,71 (1H, a), 3,8-3,95 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,54 (3H, s), 7,04 (1H, s), 7,27 (1H, dd, J = 1,9, 9,2 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,63 (1H, s), 10,6 (4H, a).	3/2 Fumarato
46	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (2H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,9-2,1 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,11 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,5-4,05 (3H, m), 5,91 (2H, d, J = 1,0 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 24, 8,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,06 (1H, a), 9,83 (1H, a).	Diclorhidrato

Tabla 8

Configuración relativa

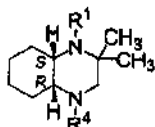


Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
47	-H	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (2H, m), 1,35-1,5 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,6-1,95 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 5,30 (1H, a), 6,9-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 8,0-8,35 (1H, m), 10,03 (1H, d, J = 10,5 Hz).	Diclorhidrato
48	-H	-H	-H	-F	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,35 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,05 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,6-6,8 (1H, m), 6,9-7,1 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 9,5, 19,7 Hz), 8,0-8,4 (1H, m), 10,02 (1H, d, J = 11,3 Hz).	Clorhidrato
49	-H	-H	-F	-H	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,25-1,6 (9H, m), 1,6-2,05 (5H, m), 2,95 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,6-3,75 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,35-6,55 (1H, m), 6,5-6,75 (2H, m), 6,05-8,4 (1H, m), 9,65-10,2 (1H, m).	Clorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
50	-H	-H	-F	-OCH ₃	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,50 (3H, 6), 1,6-1,9 (4H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,6-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,9-4,05 (1H, m), 6,65-6,8 (2H, m), 8,17 (1H, a), 9,86 (1H, a).	Clorhidrato
51	-CH ₃	-H	-F	-OCH ₃	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,96 (3H, s), 1,05-1,2 (4H, m), 1,2-1,5 (4H, m), 1,55-1,75 (1H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,75-2,9 (2H, m), 3,12 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,65-3,65 (4H, m), 6,55-6,85 (5H, m).	3/2 Fumarato
52	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-2,05 (5H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,48 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 2,3, 8,4 Hz), 6,95-7,0 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 8,14 (1H, a), 9,55-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
53	-CH ₃	-H	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97 (3H, s), 1,05-1,2 (4H, m), 1,2-1,5 (4H, m), 1,5-1,75 (1H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,85-5,05 (8H, m), 6,61 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J = 1,2, 7,8 Hz), 6,75-6,9 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz).	Fumarato
54	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,45 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-2,1 (5H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,39 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,9-7,0 (2H, m), 7,15-7,3 (2H, m), 7,95 - 8,4 (1H, m), 9,65-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
55	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,99 (3H, s), 1,05-1,5 (8H, m), 1,55-1,75 (1H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,17 (3H, s), 2,8-2,95 (2H, m), 3,12 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,7-3,85 (1H, m), 6,61 (2H, s), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m).	Fumarato
56	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO) δ ppm: 1,21-1,62 (2H, m), 1,38 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,87-2,09 (8H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,48 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 4,04-4,10 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 26 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,03-8,52 (1H, a), 9,77-10,21 (1H, a)	Clorhidrato
57	-CH ₃	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,23-1,72 (4H, m), 1,42 (3H, s), 1,89 (3H, s), 2,01-2,11 (1H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 2,37-2,55 (1H, m), 2,68-2,53 (1H, m), 2,79 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,09 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,54-3,65 (1H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,78 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 9,0, 29 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,30 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,48 (1H, s a)	Clorhidrato
58	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO) δ ppm: 1,24-1,57 (3H, m), 1,37 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,84-1,81 (4H, m), 1,87-2,01 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,45 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,65-3,79 (1H, m), 3,90-4,06 (1H, m), 6,89-6,94 (1H, m), 7,08-7,11 (1H, m), 7,20-7,27 (1H, m), 7,90-8,21 (1H, a), 9,55-9,81 (1H, a)	Clorhidrato

Tabla 9

Configuración absoluta



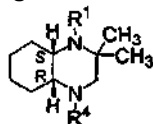
5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
59	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,85 (7H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,88 (3H, s), 8,97 (1H, d, J = 24 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
60	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,3 (6H, m), 1,3-1,5 (6H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,25-1,5 (6H, m), 1,56 (3H, 6), 1,85-2,1 (5H, m), 3,06 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,48 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 4,42 (1H, a), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 4,5, 12,8, 12,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,3, 9,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 2,6, 10,2 Hz), 7,75-7,8 (2H, m), 8,1-8,25 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m).	
61	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,5-1,85 (7H, m), 1,85-1,85 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,81 (1H, d, J = 1,28 Hz), 3,4-3,8 (2H, m), 4,2-4,35 (1H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,85 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85-7,95 (1H, m), 7,95-8,15 (1H, m), 8,2-8,3 (1H, m), 9,65-9,85 (1H, m).	Diclorhidrato
62	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,5-1,7 (7H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,2-4,3 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,2, 10,5 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 8,0-8,15 (2H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 9,7 - 9,95 (1H, m).	Clorhidrato
63	-H			Clorhidrato

Tabla 10

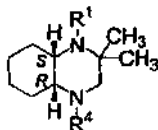
Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
64	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,5-1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,95 - 2,15 (2H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,0-4,2 (4H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 7,35-7,5 (1H, m), 7,6-8,05 (3H, m), 8,05-8,3 (1H, m), 9,1-9,4 (2H, m), 10,0-10,25 (1H, m). RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,05 (3H, m), 1,24 (3H, s), 1,35-1,45 (5H, m), 1,55-1,8 (3H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,25 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,65-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 8,76 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,45-7,5 (1H, m), 7,8-7,7 (1H, m), 8,0-8,1 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 5,0 Hz).	Triclorhidrato
65	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,35-1,5 (6H, m), 1,62 (3H, s), 1,7-2,0 (3H, m), 2,0-2,15 (2H, m), 2,7-4,3 (4H, m), 4,25-4,4 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 5,2, 8,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,7, 9,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,5-8,6 (1H, m), 8,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,93 (1H, dd, J = 1,3, 5,2 Hz), 10,22 (1H, d, J = 10,1 Hz).	
66	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,41 (3H, s), 1,45-1,6 (3H, m), 1,62 (3H, s), 1,7-1,85 (2H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 3,27 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,37 (1H, a), 3,75 - 3,65 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 2,4, 9,5 Hz), 7,93 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,25 - 8,35 (2H, m), 8,6-8,75 (1H, m), 9,38 (1H, s), 10,2-10,4 (1H, m).	Diclorhidrato
67	-H			Diclorhidrato

Tabla 11

Configuración absoluta

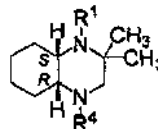


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
68	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,22 (3H, s), 1,3-1,45 (8H, m), 1,45-1,8 (3H, m), 1,5 - 2,0 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,19 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,45 - 3,55 (1H, m), 3,65 - 3,75 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,15-7,3 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,44 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (2H, m), 1,35 - 1,5 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,6 - 2,15 (5H, m), 3,03 (1H, d, J = 132 Hz), 3,35 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,71 (1H, a), 3,75 - 3,9 (1H, m), 3,95 - 4,15 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,05 - 8,25 (1H, m), 9,75-10,0 (1H, m).	Sal
69	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,5 (11H, m), 1,55-1,75 (1H, m), 1,85 - 2,1 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,65 - 5,05 (8H, m), 6,81 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 24,9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 0,5, 5,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,9 Hz). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,5 (6H, m), 1,54 (3H, s), 1,8 - 2,1 (5H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,43 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,7-3,9 (1H, m), 4,0-4,2 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,4-7,55 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,14 (1H, a), 9,84 (1H, a).	Diclorhidrato
70	-CH ₃		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95 - 1,2 (2H, m), 1,31,45 (1H, m), 1,45 - 1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-2,2 (2H, m), 2,91 (1H, d, J = 128 Hz), 3,48 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,75 - 4,0 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,24 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Fumarato
71	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95 - 1,2 (2H, m), 1,31,45 (1H, m), 1,45 - 1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-2,2 (2H, m), 2,91 (1H, d, J = 128 Hz), 3,48 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,75 - 4,0 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,24 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Clorhidrato
72	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95 - 1,2 (2H, m), 1,31,45 (1H, m), 1,45 - 1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-2,2 (2H, m), 2,91 (1H, d, J = 128 Hz), 3,48 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,75 - 4,0 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,81 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,24 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Clorhidrato

5

Tabla 12

Configuración absoluta

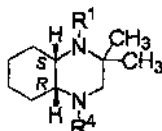


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
73			RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,55-2,05 (5H, m), 3,04 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,2-3,4 (1H, m), 3,75-3,9 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 3,0, 5,5 Hz), 7,15-7,25 (3H, m), 7,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,08 (1H, a), 9,80 (1H, a). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (2H, m), 1,35-1,5 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,8-1,95 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,21 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,83 (1H, a), 6,8-6,85 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,11 (1H, a), 9,91 (1H, a).	Clorhidrato
74	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15 - 1,5 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,6-1,95 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,7 - 3,65 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,50 (1H, a), 8,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 1,9, 6,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 0,7H), 8,20 (1H, a), 9,85-10,2 (1H, m).	Diclorhidrato
75	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15 - 1,5 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,6-1,95 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,7 - 3,65 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,50 (1H, a), 8,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 1,9, 6,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,79 (1H, d, J = 0,7H), 8,20 (1H, a), 9,85-10,2 (1H, m).	Diclorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
76	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,3 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,61,8 (3H, m), 1,9-21 (2H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,16-4,25 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 0,8, 7,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,1-6,35 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
77	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,0-1,45 (11H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,50 (1H, ddd, J = 3,8, 3,8, 12,1 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 3,4, 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,5, 2,5 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,6, 10,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz).	-
76	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,0-1,15 (2H, m), 1,20 (3H, a), 1,25-1,45 (6H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,6-1,95 (1H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,55-3,65 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz).	-
79	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,6-1,7 (1H, m), 1,7-1,95 (3H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,95 (1H, d, J = 128 Hz), 3,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95-8,15 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
80	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,85-1,95 (3H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 127 Hz), 3,27 (1H, d, J = 128 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,0-4,15 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95-8,15 (1H, m), 9,75-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
81	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,6 - 1,9 (3H, m), 1,9-21 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,29 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,9 - 4,0 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 4,4, 8,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 22 Hz), 8,1-8,3 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 13

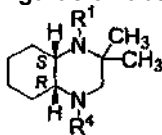
Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
82	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,1-1,2 (20H, m), 1,20 (3H, s), 1,3-1,45 (6H, m), 1,55-1,8 (6H, m), 1,8-2,0 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,11 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-
83	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,13 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,21 (3H, s), 1,28 (3H, a), 1,31,6 (5H, m), 1,55-1,8 (7H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 8,48 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,85 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
84	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,1-1,2 (18H, m), 1,21 (3H, s), 1,29 (3H, s), 1,3 - 1,5 (5H, m), 1,55-1,8 (7H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,91 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,6 (2H, m), 6,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 6,93 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz).	-

Tabla 14

Configuración absoluta

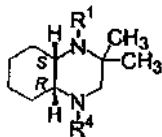


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
85	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,25 - 1,45 (5H, m), 1,5 - 1,8 (4H, m), 1,8-2,0 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,11 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,6-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,50 (1H, dd, J = 0,9, 7,4 Hz), 6,55 - 6,6 (1H, m), 6,95 - 7,05 (1H, m), 7,07 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,8, 28 Hz), 8,15 (1H, a).	-
88	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,5 - 1,25 (2H, m), 1,35 (7H, s a), 1,45 - 1,9 (5H, m), 2,93 (2H, s), 3,6-3,8 (2H, m), 6,2 - 6,3 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,15-7,3 (2H, m), 10,80 (1H, 3).	Fumarato
87	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,05 - 1,85 (15H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,94 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45 - 3,55 (1H, m), 3,6 - 3,75 (1H, m), 6,35 - 6,45 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,86 (1H, dd J = 2,1,8,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 3,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,89 (1H, a).	-

5

Tabla 15

Configuración absoluta

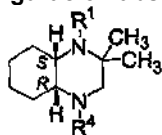


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
88	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,05 (2H, m), 1,25-1,4 (4H, m), 1,40 (3H, s), 1,5-2,0 (5H, m), 2,02 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,2 Hz), 5,74 (3H, s), 5,8-3,9 (2H, m), 6,44 (1H, dd, J = 2,5, 5,6 Hz), 6,5-6,55 (3H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 3,1 Hz).	Fumarato
89	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,32 (7H, s a), 1,45 - 1,65 (6H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 5,63 (1H, a), 3,65-3,8 (4H, m), 6,24 (1H, dd, J = 0,6, 3,0 Hz), 6,50 (2H, s), 6,9 - 7,0 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,6 Hz).	Fumarato
90	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,3 (2H, m), 1,3-1,45 (7H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,90 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,08 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,62 (1H, a), 3,70 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 30 Hz), 6,52 (2H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz).	Fumarato
91	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,6 - 2,4 (15H, m), 2,7-3,3 (2H, m), 3,4-3,8 (2H, m), 3,85 (3H, 6), 6,95 - 7,05 (2H, m), 7,15-7,3 (2H, m)	-

10

Tabla 16

Configuración absoluta

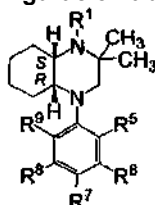


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
92	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,8-1,85 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,20 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,8-3,8 (1H, m), 8,51 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,1 Hz), 9,01 (1H, a).	Hemifumarato
93	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,55-1,7 (1H, m), 1,7-2,15 (6H, m), 2,7-2,95 (5H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,75-3,95 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,95-8,2 (1H, m), 9,75-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
94	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,3 (2H, m), 1,3-1,5 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,9-2,1 (3H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,2, 8,2 Hz), 6,6-6,85 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,6-8,4 (2H, m), 9,85-10,2 (1H, m).	Diclorhidrato
96	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,3 (2H, m), 1,35-1,5 (4H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,11 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,7-3,85 (2H, m), 4,44 (2H, t, J = 8,8 Hz), 4,7-5,5 (1H, m), 6,6-6,7 (2H, m), 6,85-8,95 (1H, m), 8,09 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Diclorhidrato

5

Tabla 17

Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
96	-H	-F	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,6-1,85 (3H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 8,0-8,2 (1H, m), 9,55-9,75 (1H, m).	Clorhidrato
97	-H	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,35 (2H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,6-1,95 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 4,2-5,8 (1H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 8,19 (1H, a), 10,05 (1H, a).	Diclorhidrato

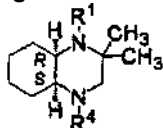
ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
98	-H	-H	-F	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,35 (2H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,65-3,8 (4H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 8,6-67 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 2,9, 14,7 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,5, 9,5 Hz), 8,05-8,25 (1H, m), 9,94 (1H, a). RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,6-1,95 (4H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 670 (1H, dd, J = 26, 7,6 Hz), 7,03 (1H, dd J = 69, 11,3 Hz), 8,0 (1H, a), 8,15-8,35 (1H, m), 10,0-10,15 (1H, m).	Diclorhidrato
99	-H	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,3 (2H, m), 1,36-1,46 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,50 (3H, a), 1,6-1,85 (3H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 3,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,28 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 8,05-8,35 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Diclorhidrato
100	-H	-F	-F	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,4 (9H, m), 1,4-1,9 (5H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,8-4,6 (6H, m), 6,54 (2H, s), 6,6-67 (1H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J = 9,5, 19,9 Hz).	Clorhidrato
101	-H	-H	-H	-F	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,5 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,65-2,1 (5H, m), 292 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,46 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,65-3,75 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 8,15-8,35 (1H, m), 9,85-10,1 (1H, m).	Fumarato
102	-H	-H	-F	-F	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,55 (9H, m), 1,6-1,85 (4H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,43 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,85 - 3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 6,6-6,8 (2H, m), 8,06 (1H, a), 9,57 (1H, a).	Clorhidrato
103	-H	-H	-F	-OCH ₃	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,6-1,85 (3H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,41 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,25 - 7,35 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,5, 7,9 Hz), 8,02 (1H, a), 9,63 (1H, a).	Clorhidrato
104	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,20 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,7-3,8 (4H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 5,9 (1H, a), 6,88 (1H, dd, J = 2,9, 9,1 Hz), 7,0-7,05 (1H, m), 8,11 (1H, a), 9,90 (1H, a).	Diclorhidrato
105	-H	-H	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,8-2,1 (5H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,40 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,8-7,05 (2H, m), 7,1-7,35 (2H, m), 8,14 (1H, a), 9,77 (1H, a).	Clorhidrato
106	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,98 (3H, a), 1,05-1,2 (4H, m), 1,2-1,45 (4H, m), 1,55-1,75 (1H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,65-4,2 (4H, m), 6,61 (2H, a), 6,8-6,9 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 12,8 (2H, a).	Fumarato
107	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H		

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
108	-H	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,6 (6H, m), 1,5-1,6 (3H, m), 1,6-1,95 (4H, m), 20-21 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 2,7-3,8 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,0-4,1 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,19 (1H, a), 9,75-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
109	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, 6), 1,6-1,85 (3H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 28-3,9 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 1,6, 7,9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 8,01 (1H, a), 9,5-9,7 (1H, m).	Clorhidrato
110	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (8H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-2,15 (5H, m), 295 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,49 (1H, d, J = 13,4 Hz), 26-3,8 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 26,9,1 Hz), 7,05-7,25 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95-8,4 (1H, m), 9,6-10,15 (1H, m).	Clorhidrato
111	-CH ₃	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,96 (3H, s), 1,05-1,2 (4H, m), 1,2-1,5 (4H, m), 1,6-1,75 (1H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 214 (3H, s), 275-2,95 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 12,4 Hz), 37-3,9 (1H, m), 6,62 (3H, s), 6,87 (1H, dd, J = 2,9, 9,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 29 Hz), 7,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 11,0 (3H, a).	3/2 Fumarato
112	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,9-2,05 (1H, s), 2,01 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 8,85-7,0 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 3,0, 6,2 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9,1, 9,1 Hz), 8,13 (1H, a), 9,86 (1H, a).	Clorhidrato
113	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-2,1 (5H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,50 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 3,85-4,15 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 2,6,9,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,7,13,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz), 8,22 (1H, a), 9,90 (1H, a).	Clorhidrato

Tabla 18

Configuración absoluta



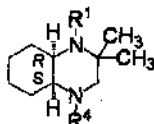
5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
114	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,85 (7H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,88 (3H, s), 6,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
115	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,05 (3H, s), 1,15-1,5 (8H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 2,0-2,16 (2H, m), 2,18 (3H, 6), 2,9-3,0 (2H, m), 3,09 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,88 (3H, s), 8,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,15-7,3 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
116	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,3 (8H, m), 1,3-1,85 (10H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,0 Hz), 8,98 (1H, d, J = 24 Hz), 7,03 (1H, d, J = 24 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,2-7,3 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,0 Hz). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,25-1,5 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,85-2,15 (5H, m), 3,06 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,47 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 5,02 (1H, a), 7,24 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,31 (1H, ddd, J = 4,5, 12,8, 12,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 2,2, 9,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J = 26, 10,2 Hz), 7,75-7,8 (2H, m), 8,15-8,3 (1H, m), 9,9-10,0 (1H, m).	-
117	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,1 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,45-1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-21 (2H, m), 281 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,45-26 (2H, m), 4,15-4,3 (1H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,5-7,6 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,85-7,95 (1H, m), 8,0-8,2 (1H, m), 8,2-8,3 (1H, m), 9,7-9,95 (1H, m). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,31,4 (1H, m), 1,5-1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-21 (2H, m), 2,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,2-4,3 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,2, 10,5 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 8,0-8,2 (2H, m), 8,38,4 (1H, m), 9,8-10,0 (1H, m).	Diclorhidrato
118	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,31,4 (1H, m), 1,5-1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-21 (2H, m), 2,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,2-4,3 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,2, 10,5 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 8,0-8,2 (2H, m), 8,38,4 (1H, m), 9,8-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
119	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,31,4 (1H, m), 1,5-1,7 (7H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-21 (2H, m), 2,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,2-4,3 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 8,2, 10,5 Hz), 7,6-7,7 (2H, m), 8,0-8,2 (2H, m), 8,38,4 (1H, m), 9,8-10,0 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 19

Configuración absoluta

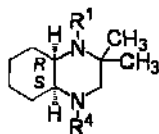


5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
120	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,5-1,7 (7H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,0-3,9 (4H, m), 4,3-4,4 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,8-7,9 (1H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,1-8,2 (1H, m), 9,1-9,25 (2H, m), 9,98 (1H, a).	Triclorhidrato
121	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,8-1,05 (3H, m), 1,24 (3H, s), 1,35-1,45 (6H, m), 1,55-1,8 (3H, m), 1,8-2,05 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,25 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,65-3,75 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,45-7,5 (1H, m), 7,6-7,7 (1H, m), 8,0-8,1 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 5,0 Hz).	-
122	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,35-1,5 (6H, m), 1,61 (3H, s), 1,7-2,0 (3H, m), 2,0-2,15 (2H, m), 2,8-4,2 (4H, m), 4,25-4,4 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,89 (1H, d, J = 5,2, 8,5 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,7, 9,6 Hz), 8,23 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,45-8,6 (1H, m), 8,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,92 (1H, dd, J = 1,3, 5,2 Hz), 10,21 (1H, d, J = 10,6 Hz).	Diclorhidrato
123	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,41 (3H, s), 1,45-1,6 (3H, m), 1,83 (3H, s), 1,7-1,85 (2H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,05-2,25 (2H, m), 3,28 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,39 (1H, a), 3,75-3,85 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,4-4,5 (1H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,86 (1H, dd, J = 2,4, 9,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 6,8 Hz), 8,25-8,35 (2H, m), 8,65-8,85 (1H, m), 9,37 (1H, s), 10,3-10,45 (1H, m).	Diclorhidrato

Tabla 20

Configuración absoluta

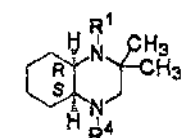


Ejemplo	R ¹	R ²	RMN	Sal
124	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,3-1,45 (5H, m), 1,45-1,8 (4H, m), 1,6-2,0 (1H, m), 2,64 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,18 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15-7,3 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz).	-
125	-CH ₃		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,8-1,05 (2H, m), 1,13 (3H, s), 1,15-1,45 (6H, m), 1,5-1,65 (1H, m), 2,0-2,2 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,61 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,8-3,0 (3H, m), 8,61 (4H, a), 6,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,6S (1H, d, J = 5,5 Hz), 13,0 (4H, a).	Difumarato
126	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,35 (2H, m), 1,35-1,5 (4H, m), 1,54 (3H, s), 1,6-2,1 (5H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,25-3,4 (1H, m), 3,75-3,9 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,29 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,95-8,3 (1H, m), 9,65-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
127	-CH ₂		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,5 (11H, m), 1,55-1,75 (1H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,6-4,75 (6H, m), 6,61 (2H, s), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,9 Hz).	Fumarato
128	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,5 (6H, m), 1,53 (3H, a), 1,8-2,05 (5H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,44 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,48 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,95-8,2 (1H, m), 9,55-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
129	-CH ₂		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,25-1,5 (6H, m), 1,61 (3H, s), 1,65-1,9 (3H, m), 2,05-2,3 (2H, m), 2,74 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,58 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,7-3,85 (1H, m), 4,1-4,25 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,44 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,49 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,42 (1H, a).	Clorhidrato
130	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,2 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,53 (6H, s), 1,55-1,7 (1H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 1,9-2,15 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,75-4,0 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,18 (1H, a), 9,81 (1H, a).	Clorhidrato

5

Tabla 21

Configuración absoluta

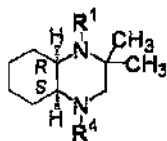


Ejemplo	R ¹	R ²	RMN	Sal
131	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,6-2,1 (5H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,30 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,1-7,25 (3H, m), 7,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,0-6,25 (1H, m), 9,7-10,05 (1H, m).	Clorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
132	-CH ₂		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,25 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,43 (3H, s), 1,55-1,9 (6H, m), 2,1-2,35 (2H, m), 2,75 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,21 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,55 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,85 - 4,1 (2H, m), 6,65-6,75 (1H, m), 7,15-7,25 (3H, m), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,48 (1H, a). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (2H, m), 1,35 - 1,5 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,5 - 1,95 (4H, m), 1,95 - 2,1 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,20 (1H, d, J = 12,9 Hz).	Clorhidrato
133	-H		3,75-3,9 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 5,29 (1H, a), 6,8-6,85 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,45 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,15 (1H, a), 9,99 (1H, a). RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,5 (6H, m), 1,56 (3H, s), 1,6-2,0 (4H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,35 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,65-3,85 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 6,75 - 6,85 (1H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,13 (1H, s), 7,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,5 - 8,0 (2H, m), 8,15 - 8,35 (1H, m), 10,0-10,2 (1H, m).	Diclorhidrato
134	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,3 (2H, m), 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,55 (3H, s), 1,5 - 1,9 (3H, m), 1,9 - 2,1 (2H, m), 3,2-3,4 (2H, m), 3,85 - 4,0 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 0,8, 7,7 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,1-8,35 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m).	Diclorhidrato
135	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,0-1,45 (11H, m), 1,51,8 (3H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55 - 3,65 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 3,4, 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,5, 2,5 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,6, 10,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 21 Hz).	Clorhidrato
136	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,0-1,15 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,25-1,45 (6H, m), 1,6-1,8 (3H, m), 1,51,95 (1H, m), 2,79 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,55-3,65 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,2 Hz).	-
137	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,951,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,51,7 (1H, m), 1,7-2,0 (3H, m), 2,0-2,05 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,95 (1H, d, J = 128 Hz), 3,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 22 Hz), 7,95 (1H, d, J = 22 Hz), 8,0-8,15 (1H, m), 9,57-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
138	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,3-14 (1H, m), 1,52 (6H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,65-1,95 (3H, m), 1,95-21 (1H, m), 2,86 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3-27 (1H, d, J = 128 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,0-4,15 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,95-8,15 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
139	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05 - 1,25 (2H, m), 1,35 - 1,45 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,8-1,9 (3H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,29 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 4,4, 8,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,1-8,3 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
140	-H			Clorhidrato

Tabla 22

Configuración absoluta

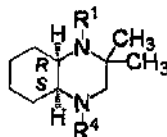


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
141	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,1-1,2 (20H, m), 1,20 (3H, 6), 1,3-1,45 (6H, m), 1,55-1,8 (6H, m), 1,8-2,0 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,11 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-
142	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,13 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,21 (3H, s), 1,28 (3H, 6), 1,3-1,8 (5H, m), 1,6-1,8 (7H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J = 0,7, 3,1 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,16 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-

5

Tabla 23

Configuración absoluta

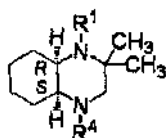


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
143	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,21 (3H, s), 1,25-1,45 (5H, m), 1,45-1,8 (4H, m), 1,8-2,0 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,11 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,6-3,75 (1H, m), 3,75-3,9 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,55-8,65 (1H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,8, 2,8 Hz), 8,16 (1H, a).	-
144	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,25 (2H, m), 1,33 (7H, s a), 1,45-1,9 (5H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,0-4,05 (5H, m), 6,2-6,3 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,2, 8,8 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,15-7,3 (2H, m), 10,79 (1H, 8).	Fumarato
145	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,05 (2H, m), 1,25-1,4 (4H, m), 1,42 (3H, s), 1,5-2,0 (5H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,24 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,74 (3H, s), 3,8-3,95 (2H, m), 8,45 (1H, dd, J = 2,2, 6,2 Hz), 6,5-6,55 (3H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 3,1 Hz).	Fumarato
146	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,0-1,5 (11H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 2,05-2,3 (5H, m), 2,75 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,38 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,75 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 6,45-6,55 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 0,7, 3,1 Hz).	-
147	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,33 (7H, s a), 1,45-1,85 (6H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,64 (1H, a), 3,7-3,8 (4H, m), 6,24 (1H, dd, J = 0,7, 3,0 Hz), 6,51 (2H, s), 6,9-7,0 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,6 Hz).	Fumarato
148	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,3 (2H, m), 1,3-1,45 (7H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,93 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,09 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,65 (1H, a), 3,70 (3H, s), 3,8-3,95 (1H, m), 6,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,51 (2H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,2 Hz).	Fumarato
149	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,06 (3H, s), 1,1-1,5 (8H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 2,0-2,15 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,87 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,95-3,0 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,65-3,75 (4H, m), 6,34 (1H, dd, J = 0,7, 3,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 8,7 Hz).	-

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
150	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,7-2,3 (15H, m), 27-3,2 (2H, m), 3,5-39 (2H, m), 3,85 (3H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 7,15-7,3 (2H, m),	-

Tabla 24

Configuración absoluta

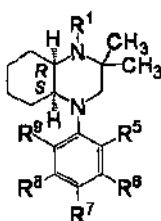


5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
151	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,45 - 1,8 (4H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,22 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,45-3,5 (1H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 6,52 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,51 (1H, d, J = 24 Hz), 7,85 (1H, d, J = 9,1 Hz), 9,02 (1H, s).	Hemifumarato
152	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 10-1,2 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,55-1,7 (1H, m), 1,7-2,15 (6H, m), 2,7-2,95 (5H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,6-3,9 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,00 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,6, 7,6 Hz), 7,95-8,2 (1H, m), 9,7-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
153	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-1,3 (2H, m), 1,35-1,5 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,9-2,1 (3H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,93 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 8,70 (1H, dd, J = 2,2, 8,2 Hz), 6,8-6,85 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, a), 8,0-8,3 (1H, m), 9,9-10,1 (1H, m).	Diclorhidrato
154	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 11-1,3 (2H, m), 1,35-1,5 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,11 (2H, t, J = 8,6 Hz), 3,7-3,85 (2H, m), 4,44 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,98 (1H, a), 6,6-6,7 (2H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 8,0-8,25 (1H, m), 9,9-10,2 (1H, m).	Diclorhidrato

Tabla 25

Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
155	-H	-F	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,25 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,65-1,85 (3H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,2 (3H, m), 8,08 (1H, a), 9,68 (1H, a).	Clorhidrato
156	-H	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-1,45 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-2,15 (5H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,25 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,35-3,4 (3H, m), 6,85-7,0 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 8,16 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Diclorhidrato

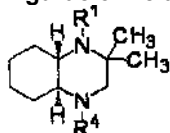
ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
157	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,98 (3H, s), 1,0-1,1 (1H, m), 1,16 (3H, s), 1,2-1,45 (4H, m), 1,55-1,7 (1H, m), 1,85-2,05 (2H, s), 2,15 (3H, s), 2,35-4,55 (4H, m), 6,59 (2H, s), 6,8-59 (2H, m), 6,9-7,05 (2H, m), 129 (2H, a).	Fumarato
158	-H	-H	-F	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,35 (2H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 151 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,85-3,8 (4H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 6,6-6,7 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 2,9, 14,7 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,5, 9,5 Hz), 8,12 (1H, m), 9,90 (1H, a).	Clorhidrato
159	-H	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,5 (6H, m), 1,54 (3H, s), 1,6-1,95 (4H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,9-4,05 (1H, m), 6,4-6,5 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,8, 7,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,9, 11,3 Hz), 7,75 (1H, a), 8,15-8,35 (1H, m), 10,0-10,15 (1H, m).	Clorhidrato
160	-H	-F	-F	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-13 (2H, m), 135-1,45 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,6-1,85 (4H, m), 1,9-2,05 (3H, m), 3,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,28 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 6,1 - 6,3 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
161	-H	-H	-F	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-15 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-2,15 (5H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,2-3,45 (1H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,65-6,8 (1H, m), 6,95-7,1 (1H, m), 7,25 (1H, dd, J = 9,4, 19,8 Hz), 6,0-8,35 (1H, m), 9,75-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
162	-CH ₂	-H	-F	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,97 (3H, a), 1,05-1,2 (4H, m), 1,2-1,45 (4H, m), 16-175 (1H, m), 1,85-2,05 (2H, s), 2,14 (3H, s), 2,65-4,05 (4H, m), 6,55-6,7 (3H, m), 6,8-6,95 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 9,5, 20,0 Hz), 13,0 (2H, a).	Fumarato
163	-H	-H	-F	-F	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,25-1,5 (6H, m), 1,50 (3H, s), 1,65-1,9 (4H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,47 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 6,8-6,95 (2H, m), 8,1-8,3 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
164	-H	-H	-F	-OCN ₃	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,45 (8H, m), 1,50 (3H, s), 16-1,9 (4H, m), 1,9-2,1 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,6-3,75 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 6,6-6,85 (2H, m), 616 (1H, a), 9,85 (1H, a).	Clorhidrato
165	-H	-Cl	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 10-1,2 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,6-1,85 (3H, m), 1,9-2,1 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,41 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,75-3,9 (1H, m), 7,05-7,15 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 7,25-7,35 (1H, m), 7,44 (1H, d, J = 1,5, 8,0 Hz), 8,09 (1H, a), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
166	-H	-H	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 115-145 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,19 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,7-3,8 (4H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 5,9 (1H, a), 6,88 (1H, dd, J = 2,9, 9,0 Hz), 7,0-7,05 (1H, m), 8,15 (1H, a), 10,00 (1H, a).	Diclorhidrato

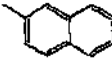
Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
167	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,6-2,1 (5H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,2-3,5 (1H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,14 (1H, a), 9,45-10,0 (1H, m). RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97 (3H, s), 1,05-12 (4H, m), 12-145 (4H, m), 1,6-175 (1H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,65-4,35 (4H, m), 6,61 (2H, s), 6,8-69 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 12,9 (2H, a).	Clorhidrato
168	-CH ₂	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,6-1,85 (3H, m), 1,9-2,05 (2H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 7,16 (1H, dd, J = 15, 7,9 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz), 8,02 (1H, a), 9,61 (1H, a).	Fumarato
168	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-145 (6H, m), 1,51 (3H, s), 16-2,1 (5H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,49 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 3,0, 9,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,95-8,35 (1H, m), 9,6-10,05 (1H, m).	Clorhidrato
170	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95 (3H, s), 105-1,2 (4H, m), 12-15 (4H, m), 1,55-1,75 (1H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,75-2,9 (2H, m), 3,17 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,75-3,85 (1H, m), 6,62 (3H, s), 6,87 (1H, dd, J = 2,9, 9,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,10 (3H, a).	Clorhidrato
171	-CH ₂	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-145 (6H, m), 1,50 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 19-2,1 (1H, s), 2,00 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,25-3,45 (1H, m), 3,65-3,85 (1H, m), 3,9-4,1 (1H, m), 6,85-7,0 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 3,0, 6,3 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 9,1, 9,1 Hz), 8,12 (1H, a), 9,82 (1H, a).	3/2 Fumarato
172	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 12-1,45 (6H, m), 1,50 (3H, s), 1,62,1 (5H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,51 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,66 - 3,85 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 2,5, 8,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 28, 13,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz), 8,16 (1H, a), 9,77 (1H, a).	Clorhidrato
173	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,5 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,66 - 1,95 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,84 (3H, s), 4,0-4,1 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (1H, a), 9,88 (1H, a).	Clorhidrato
174	-H	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	-H		Clorhidrato

Tabla 26

Configuración relativa



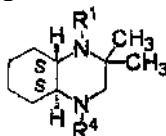
5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
175	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,04-121 (1H, m), 1,25-1,46 (2H, m), 1,64-1,88 (3H, m), 1,67 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,00-2,12 (1H, m), 2,34-2,40 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,13-3,29 (2H, m), 3,42 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,29-7,34 (1H, m), 7,41-7,51 (2H, m), 7,60 (1H, s), 7,77-7,82 (3H, m), 9,51 (1H, s a), 9,79 (1H, s a)	Clorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
178	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00-1,11 (1H, m), 1,25-1,39 (2H, m), 1,58-1,81 (3H, m), 1,65 (3H, s), 1,75 (3H, s), 1,96-2,10 (1H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,08-3,15 (1H, m), 3,18-3,38 (2H, m), 3,39 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,291 H, d, J = 5,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,84 (1H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,46 (1H, s a), 9,75 (1H, s a) RMN 1H (DMSO) δ ppm: 0,92-1,37 (3H, m), 1,27 (3H, s), 1,40-1,60 (3H, m), 1,52 (3H, s), 1,80-1,75 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,60-2,73 (1H, m), 2,78 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,97 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,00-3,12 (1H, m), 3,13-3,89 (3H, a), 3,76 (3H, s), 6,38 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,50 (2H, a), 6,94 (1H, dd, J = 8,6,1,6 Hz), 7,28 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,30 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz)	Clorhidrato
177	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,09 (1H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,62-1,68 (3H, m), 1,63 (3H, s), 1,68 (3H, a), 1,92-2,05 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,94-3,03 (1H, m), 3,11-3,22 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,50 (1H, s a), 9,78 (1H, s a)	Fumarato
178	-H			Clorhidrato

Tabla 27

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
179	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,26-2,30 (8H, m), 1,79 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,61-2,57 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,90-4,30 (2H, m), 4,08 (1H, d, J = 13,2 Hz), 7,56-7,69 (2H, m), 7,83-8,01 (4H, m), 8,50 (1H, s a), 10,07 (1H, s a), 10,26 (1H, s a)	Diclorhidrato
180	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,36 (1H, m), 1,42-1,76 (4H, m), 1,76 (3H, s), 1,91-1,93 (1H, m), 2,03-2,18 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,30-2,53 (2H, m), 2,85 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,49 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,06-4,21 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 7,55-7,67 (2H, m), 7,89-8,05 (4H, m), 8,95 (1H, a), 13,17 (1H, s a)	Diclorhidrato
181	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,94-1,25 (2H, m), 1,25-1,45 (5H, m), 1,45-1,55 (1H, m), 1,55-1,80 (5H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,97-3,11 (2H, m), 3,36-3,51 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,50-7,59 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89-7,96 (1H, m), 8,42-8,48 (1H, m), 8,97-9,24 (1H, a), 9,50-9,80 (1H, s a)	Clorhidrato
182	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,21-2,12 (8H, m), 1,77 (3H, s), 2,11 (3H, s), 2,49-2,55 (1H, m), 3,27 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,64-4,22 (3H, m), 3,94 (3H, a), 7,15-7,24 (2H, m), 7,68-7,85 (3H, m), 8,25 (1H, s a), 10,04 (2H, s a)	Diclorhidrato
183	-CH ₂		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,50 (2H, m), 1,63-2,28 (7H, m), 1,70 (3H, a), 1,95 (3H, s), 2,61 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,49-3,85 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,22-4,70 (2H, a), 7,14-7,25 (2H, m), 7,88-7,82 (3H, m), 7,97-8,80 (1H, a), 12,21 (1H, s a)	Diclorhidrato

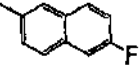
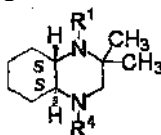
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
184	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,01-1,48 (6H, m), 1,48-1,85 (7H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,68-3,33 (4H, m), 4,45-5,45 (1H, a), 7,30-7,48 (2H, m), 7,62-7,75 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H, dd, J = 5,8, 9,1 Hz), 9,07-9,38 (1H, a), 9,60-9,86 (1H, a).	Diclorhidrato

Tabla 28

Configuración absoluta



5







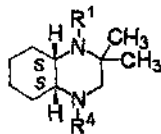
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
185	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,98-1,07 (1H, m), 1,25-1,33 (2H, m), 1,48-1,88 (3H, m), 1,65 (3H, s), 1,85 (3H, s), 1,95-2,12 (1H, m), 2,37-2,42 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,20-3,35 (2H, m), 3,32 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 9,57 (1H, s a), 9,87 (1H, s a)	Clorhidrato
186	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,18-2,18 (8H, m), 1,76 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,47-2,54 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,72-4,05 (2H, m), 3,92 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,85-7,80 (1H, m), 7,98 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,34 (1H, s a), 10,15 (2H, s a)	Diclorhidrato
187	-CH ₂		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,23-1,76 (5H, m), 1,75 (3H, s), 1,84-2,21 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,24-2,44 (2H, m), 2,88 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,49 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,06-4,20 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,90-5,01 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,65 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,74-9,30 (2H, a), 7,97-8,10 (1H, m), 13,12 (1H, s a)	Diclorhidrato
188	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,26-2,06 (8H, m), 1,75 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,48-2,52 (1H, m), 3,23 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,70-4,05 (2H, a), 3,86 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,67 (1H, s a), 7,89 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,38 (1H, s a), 10,03 (2H, s a)	Diclorhidrato
189	-CH ₂		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,18-1,35 (1H, m), 1,39-1,53 (1H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 1,74 (3H, s), 1,84-1,96 (1H, m), 2,02-2,39 (4H, m), 2,08 (3H, s), 2,84 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,42 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,98-4,07 (1H, m), 4,58 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,78-4,84 (1H, m), 7,39 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,63 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,90-7,99 (3H, m), 8,7 - 8,0 (1H, a), 13,05 (1H, s a)	Diclorhidrato
190	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,48 (6H, m), 1,48-1,80 (7H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,87-3,16 (3H, m), 3,16-3,32 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,40-7,52 (2H, m), 7,67-7,70 (2H, m), 8,92-9,22 (1H, a), 9,40-9,70 (1H, a).	Clorhidrato

Tabla 29

Configuración absoluta

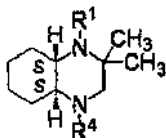


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
191	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,46 (6H, m), 1,46-1,85 (7H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 2,80-3,40 (4H, m), 5,50-6,60 (1H, m), 6,75-7,20 (2H, m), 7,20-7,37 (1H, m), 7,37-1,53 (1H, m), 7,99 (1H, s), 9,00-9,50 (1H, a), 9,60-10,05 (1H, a).	Diclorhidrato
192	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 0,98-1,26 (2H, m), 1,26-1,51 (5H, m), 1,51-1,61 (1H, m), 1,61-1,76 (5H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,05-3,32 (3H, m), 3,56-4,12 (1H, a), 7,01 (1H, dd, J = 3,8, 8,5 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz). 9,10-9,35 (1H, a), 9,38-9,75 (1H, a).	Diclorhidrato
193	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 0,98-1,27 (2H, m), 1,27-1,46 (4H, m), 1,48-1,80 (2H, m), 1,60-1,80 (5H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,05-3,35 (3H, m), 3,45-3,90 (1H, a), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,08-7,13 (1H, a), 7,38 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,98-9,35 (1H, a), 9,35-9,72 (1H, a).	Diclorhidrato
194	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,82-1,05 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,19-1,43 (3H, m), 1,49 (3H, s), 1,56-1,68 (1H, m), 1,68-1,90 (3H, m), 2,35-2,51 (4H, m), 2,51-2,70 (1H, m), 2,78-2,92 (2H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
195	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 0,96-1,25 (2H, m), 1,25-1,60 (6H, m), 1,60-1,79 (5H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,99-3,37 (3H, m), 3,93 (3H, s), 4,52-4,86 (1H, a), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1H, d = 8,4 Hz), 6,88-7,09 (1H, a), 7,87 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,02-9,40 (1H, a), 9,40-9,75 (1H, a).	Diclorhidrato
196	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,18-1,36 (1H, m), 1,41-1,63 (2H, m), 1,73-2,10 (5H, m), 1,78 (3H, s), 2,17 (3H, s), 2,36-2,69 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,82-4,40 (2H, a), 4,09 (1H, d, J = 12,8 Hz), 6,88 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70-8,76 (2H, a), 9,50-10,65 (2H, a).	Diclorhidrato
197	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,03-1,44 (6H, m), 1,51-1,79 (7H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,94-3,05 (1H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 4,64-5,12 (1H, a), 6,88 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, a), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, J = 2,2 Hz). 8,97-9,26 (1H, a), 9,45-9,82 (1H, a).	Diclorhidrato

5

Tabla 30

Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
198	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,93-1,80 (35H, m), 1,80-2,05 (1H, a), 2,40-2,70 (2H, m), 2,81-2,95 (1H, m), 3,00-3,15 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,80 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,00-7,13 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,23-7,34 (1H, m).	-

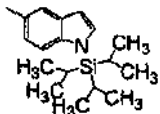
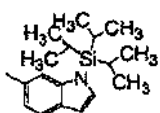
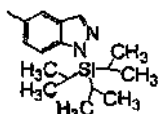
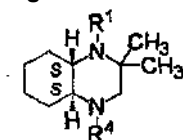
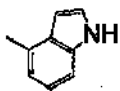
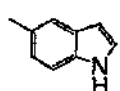
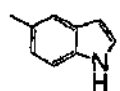
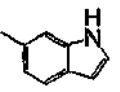
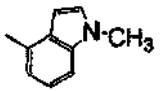
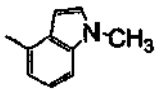
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
199	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99-1,50 (5H, m), 1,07 (3H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,42 (3H, s), 1,58-1,73 (7H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,73-2,79 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 3,2, 0,7 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,8, 2,1 Hz), 7,21 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz)	-
200	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,85-1,85 (36H, m), 2,25-2,39 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,76-2,90 (2H, m), 6,54-6,60 (1H, m), 6,90 (1H, dd, J = 1,7, 8,3 Hz), 7,17-7,32 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 8,3 Hz).	-
201	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 101-1,44 (5H, m), 1,08 (3H, s), 1,13 (9H, s), 1,15 (9H, s), 1,42 (3H, s), 1,56-1,83 (7H, m), 2,25-2,33 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,83 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,9, 2,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 0,8 Hz)	-

Tabla 31

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Punto de Fusión (°C)	Sal
202	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-1,18 (5H, m), 1,18-1,46 (3H, m), 1,46-1,66 (4H, m), 1,66-2,05 (3H, m), 2,40-2,70 (2H, m), 2,80-2,98 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,64-6,72 (1H, m), 6,83 (1H, dd, J = 1,6, 6,6 Hz), 7,07-7,20 (3H, m), 8,18-8,35 (1H, a).		-
203	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,08 (1H, m), 1,07 (3H, s), 1,13-1,37 (4H, m), 1,43 (3H, s), 1,55-1,73 (4H, m), 2,25-2,33 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,75-2,83 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,1 Hz), 6,48-6,50 (1H, m), 7,01 (1H, dd, J = 8,6, 1,9 Hz), 7,17-7,20 (1H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,11 (1H, s a)		-
204	-CH ₂		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,01-1,30 (3H, m), 1,09 (3H, B), 1,22 (3H, s), 1,50-1,76 (4H, m), 1,99-2,15 (1H, m), 2,25 (3H, s), 2,27-2,38 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,91 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,48-6,50 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,6, 1,5 Hz), 7,17-7,20 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, s), 8,10 (1H, s a)		-
205	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,60-1,40 (8H, m), 1,43 (3H, s), 1,55-1,86 (4H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,75-2,91 (2H, m), 6,48-6,56 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 1,8, 6,4 Hz), 7,13-7,22 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,15-8,48 (1H, a).		-
206	-H		RMN 1H (MeOH-d ₄) δ ppm: 0,87-1,95 (14H, m), 2,66-3,02 (3H, m), 3,09-3,30 (3H, m), 3,69 (3H, s), 6,43 (1H, s), 6,58 (1H, s), 6,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,93-7,20 (3H, m).		Hemifumarato
207	-CH ₃		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,55 (11H, m), 1,63-1,85 (2H, m), 2,05-2,20 (1H, m), 2,41 (3H, s a), 2,60-3,00 (4H, m), 3,00-4,80 (5H, m), 6,35-6,52 (1H, a), 6,56 (2H, s), 6,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03-7,15 (1H, m), 7,15-7,30 (2H, m).		Fumarato

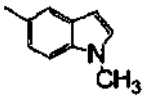
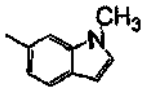
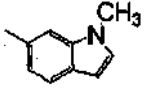
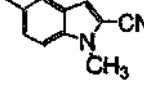
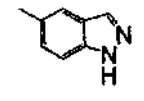
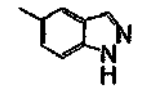
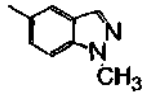
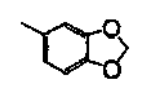
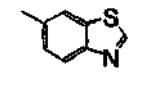
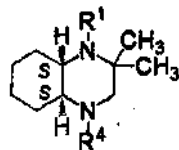
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Punto de Fusión (°C)	Sal
208	-CH ₂		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,89-1,40 (10H, m), 10,40-10,58 (2H, m), 10,63-10,80 (1H, m), 201-2,27 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,55-2,78 (3H, m), 2,92-3,06 (1H, m), 4,65 (5H, m), 6,35 (1H, d, J = 26 Hz), 6,55 (2H s), 6,90-7,00 (1H, m), 7,24-7,32 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz).		Fumarato
209	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,63 (12H, m), 1,63-1,77 (1H, m), 1,82-1,99 (1H, m), 2,60-2,88 (2H, m), 2,91-3,14 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,80-5,30 (2H, a), 6,38 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,48 (2H, s), 6,85 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,14 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,76-10,00 (1H, a).		Fumarato
210	-CH ₂		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,35 (10H, m), 1,40-1,55 (2H, m), 1,55-1,80 (1H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 2,39 (3H, s), 2,55-2,80 (3H, m), 2,90-3,08 (1H, m), 3,15-4,70 (5H, m), 6,32-6,40 (1H, m), 6,56 (2H, s), 6,85 (1H, dd, J = 1,5, 8,4 Hz), 7,14 (1H, s), 7,26 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz).		Fumarato
211	-H			209,8 214,2	Fumarato
212	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,16 (1H, m), 1,09 (3H, s), 1,19-1,39 (4H, m), 1,44 (3H, s), 1,52-1,62 (2H, m), 1,69-1,82 (2H, m), 2,27-2,35 (1H, m), 268 (1H, d, J = 11,1 Hz), 275-285 (1H, m), 281 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,8,1,9 Hz), 7,37-7,48 (2H, m), 8,01 (1H, s), 9,54-10,80 (1H, a)		-
213	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99-1,30 (4H, m), 1,10 (3H, a), 1,22 (3H, s), 1,41-1,67 (2H, a), 1,70-1,80 (1H, m), 1,98-2,16 (1H, m), 2,26 (3H, a), 2,20-2,37 (1H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,89 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,85 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,40-7,53 (2H, m), 8,01 (1H, β)		-
214	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,51 (7H, m), 1,51-1,85 (6H, m), 1,92-2,20 (1H, s a), 2,60-3,70 (4H, m), 4,04 (3H, s), 6,85-7,90 (3H, m), 7,90-8,18 (1H, s a), 8,75-10,40 (3H, s a).		Diclorhidrato
215	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,40 (6H, m), 1,40-1,65 (6H, m), 1,85-1,80 (1H, m), 1,85-2,00 (1H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 2,55-3,00 (1H, m), 3,00-3,21 (1H, m), 3,98-4,55 (1H, a), 6,00 (2H, B), 6,55-β.65 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,85-8,95 (1H, a), 9,22-9,52 (1H, a).		Diclorhidrato
216	-H		RMN 1H (DMSO) δ ppm: 1,04-1,46 (4H, m), 1,35 (3H, a), 1,50-1,75 (4H, m), 1,59 (3H, s), 1,94-1,99 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,07 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,13-3,28 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 8,5,1,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85-9,05 (1H, a), 9,41 (1H, s), 9,48-9,58 (1H, a)		Diclorhidrato

Tabla 32

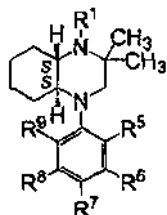
Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Punto de fusión (°C)	Sal
217	-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,44 (6H, m), 1,50-1,79 (7H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,00-3,25 (2H, m), 3,61 (3H, s), 6,62 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,38-7,46 (1H, m), 7,48-7,58 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,98-8,62 (1H, a), 9,14-9,37 (1H, a), 9,65-9,88 (1H, a). RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,87-1,03 (1H, m), 1,09 (3H, m), 1,15-1,46 (4H, m), 1,46-1,65 (5H, m), 1,65-1,88 (2H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,76 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,90-3,04 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 4,2, 8,5 Hz), 7,65-7,72 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 1,7, 4,2 Hz).		Diclorhidrato
218	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,93-1,12 (5H, m), 1,22-1,48 (3H, m), 1,55 - 1,70 (4H, m), 1,73-1,90 (3H, m), 2,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,55- 2,65 (1H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,49-7,56 (1H, m), 7,65-7,72 (1H, m), 8,05-8,10 (1H, m), 8,36 (1H, dd, J = 1,0, 8,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 4,8 Hz).		
219	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,80-1,17 (5H, m), 1,21-1,50 (6H, m), 1,61-1,88 (4H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,74 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,80-2,90 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,31-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,1, 8,3 Hz), 8,81 (1H, dd, J = 1,7, 4,2 Hz).		
220	-H		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,04-1,20 (4H, m), 1,20-1,48 (7H, m), 1,67-1,86 (3H, m), 1,96 (1H, dd, J = 3,0, 13,0), 2,61-2,70 (1H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,07 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,09 (1H, s).		
221	-H				

Tabla 33

Configuración absoluta



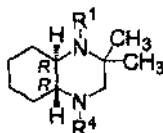
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	RMN	Sal
222	-H	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,21-1,36 (1H, m), 1,44-1,61 (2H, m), 1,68-2,00 (3H, m), 1,76 (3H, s), 2,09-2,33 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,51-2,55 (1H, m), 3,42 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,92-4,12 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37-4,44 (1H, m), 7,22-7,27 (4H, m), 7,90-8,46 (1H, a), 9,90-10,18 (1H, m), 10,32-10,60 (1H, s a)	Diclorhidrato
223	-CH ₃	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,90-1,10 (1H, m), 1,14-1,38 (2H, m), 1,40-1,75 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,69 (3H, s), 1,85-1,95 (1H, m), 2,01-2,23 (2H, m), 2,72 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,75 (1H, d, J = 129 Hz), 2,87-3,06 (1H, m), 3,40-3,50 (1H, m), 3,80 (1H, d, J = 12,9 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 12,10 (1H, s a)	Diclorhidrato
224	-H	-H	-F	-F	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,17-1,46 (1H, m), 1,53-1,74 (2H, m), 1,66 (3H, s), 1,79 PH, s), 1,79 (1H, s a), 1,88-2,05 (1H, m), 2,24-2,46 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 125 Hz), 3,10-3,40 (2H, m), 3,43 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,13-7,18 (2H, m), 7,20-7,28 (1H, m), 9,40-9,75 (1H, a), 9,76-10,08 (1H, a)	Clorhidrato
225	-CH ₃	-H	-F	-F	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,19-1,41 (3H, m), 1,61 (8H, s a), 1,80-2,02 (1H, m), 2,04-2,24 (2H, m), 2,74 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,87 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,08-3,20 (1H, m), 3,62-3,78 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,11-7,19 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 12,08 (1H, s a)	Clorhidrato
226	-H	-H	-Cl	-F	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,13-1,42 (1H, m), 1,47-1,81 (1H, m), 1,65 PH, s), 1,74 (3H, s), 1,88-2,05 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,07-3,16 (1H, m), 3,19-3,29 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,07-7,21 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 6,5,23 Hz), 9,56 (1H, s a), 9,82-9,86 (1H, a)	Clorhidrato
227	-H	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,45 (6H, m), 1,45-1,81 (7H, m), 1,81-2,10 (1H, m), 2,22 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,78-3,00 (2H, m), 3,00-3,27 (2H, m), 4,10-4,98 (1H, a), 6,96-7,23 (1H, m), 9,00-9,40 (1H, a), 9,58-9,92 (1H, a)	Diclorhidrato
228	-H	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 1,00-1,43 (1H, m), 1,49-1,77 (7H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,30-4,57 (1H, a), 6,68-6,74 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 2,5, 7,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,6, 11,4 Hz), 8,94-9,25 (1H, a), 9,49-9,80 (1H, a)	Diclorhidrato
229	-H	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,21-1,51 (2H, m), 1,62-1,97 (1H, m), 1,72 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,29 pH, s), 2,44-2,49 (1H, m), 3,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,66-3,87 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,25-7,31 (1H, m), 7,47-7,62 (2H, m), 10,00 (2H, s a)	Clorhidrato
230	-CH ₃	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,40 (3H, m), 1,48-1,75 (2H, m), 1,81 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,84-1,93 (1H, m), 2,11-2,16 (2H, m), 2,26 (3H, d, J = 1,9 Hz), 2,73 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,90 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,12-3,24 (1H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,92 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,09-7,21 (3H, m), 12,33 (1H, s a)	Clorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
231	-H	-H	-F	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,01-1,12 (1H, m), 1,20-1,39 (2H, m), 1,56-2,04 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,89 (3H, s), 2,31-2,36 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,13-3,24 (1H, m), 3,29 (1H, d, J = 12,4 Hz), 6,81-7,01 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 8,4, 8,3 Hz), 9,50 (1H, s a), 9,80 (1H, s a)	Clorhidrato
232	-CH ₂	-H	-F	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00-1,13 (1H, m), 1,17-1,40 (2H, m), 1,53 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,60-1,81 (3H, m), 1,90-1,94 (1H, m), 2,04-2,25 (1H, m), 2,72 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,78 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,92-3,04 (1H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,32-7,39 (1H, m), 12,26 (1H, s a)	Clorhidrato
233	-H	-H	-F	-OCH ₃	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,02-1,34 (3H, m), 1,33 (pH, s), 1,51 (3H, s), 1,54-1,73 (4H, m), 1,96-2,01 (1H, m), 2,76-283 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,98 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,08-3,18 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,76 (1H, s), 6,86-6,96 (2H, m), 9,01-9,09 (1H, m), 9,70-9,75 (1H, m)	Diclorhidrato
234	-H	-H	-F	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,45 (6H, m), 1,45-1,80 (7H, m), 1,95-208 (1H, m), 2,70-290 (2H, m), 2,95-3,23 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,65-5,40 (1H, a), 6,88-7,08 (2H, m), 7,08-7,22 (1H, m), 8,90-9,25 (1H, a), 9,55-9,85 (1H, a)	Diclorhidrato
235	-H	-H	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,05-1,13 (1H, m), 1,23-1,35 (2H, m), 1,50-1,78 (3H, m), 1,63 (3H, s), 1,71 (3H, s), 1,92-2,08 (1H, m), 2,31-2,36 (1H, m), 2,78 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,00-3,09 (1H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 3,31 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,07-7,10 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 9,50 (1H, s a), 9,79 (1H, s a)	Clorhidrato
238	-CH ₃	-H	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,18-1,50 (2H, m), 1,60-1,81 (2H, m), 1,71 (3H, s), 1,91-230 (5H, m), 200 (3H, s), 2,80 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,32 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,81-3,94 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,61-4,70 (1H, m), 7,42-7,50 (2H, m), 7,97 (1H, s a), 8,13 (1H, s a), 13,7 (1H, s a)	Diclorhidrato
237	-H	-H	-α	-CN	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,05-1,20 (1H, m), 1,23-1,44 (2H, m), 1,54-2,10 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,35-2,40 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,19 (2H, a), 3,34 (1H, d, J = 12,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,62 (1H, s a), 9,90 (1H, a)	Clorhidrato
238	-CH ₃	-H	-Cl	-CN	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,01-1,15 (1H, m), 1,23-1,46 (2H, m), 1,50 (3H, s), 1,81 (3H, s), 1,81-1,98 (3H, m), 2,09-2,27 (1H, m), 2,72 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,87 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,91-3,03 (1H, m), 3,63 - 3,72 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 130 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 12,38 (1H, s a)	Clorhidrato
239	-H	-H	-α	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,25-204 (7H, m), 1,75 (3H, s), 2,13 (3H, s), 240 (pH, s), 2,48-2,53 (1H, m), 3,33 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,88-3,92 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,10-4,17 (1H, m), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,00 (1H, s), 10,03 - 10,07 (1H, m), 10,20-10,30 (1H, m)	Clorhidrato
240	-CH ₃	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14-1,41 (3H, m), 1,47-1,74 (2H, m), 1,58 (3H, s), 1,60 (3H, s), 1,89-1,93 (1H, m), 2,10-2,22 (2H, m), 2,35 (3H, a), 2,72 (3H, d, J = 4,9 Hz), 2,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,00-3,15 (1H, m), 3,45-3,67 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,11-7,22 (2H, m), 7,32 (1H, s), 12,24 (1H, s a)	Clorhidrato
241	-H	-H	-Cl	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,41 (6H, m), 1,41-1,80 (7H, m), 1,88-2,05 (1H, m), 2,89-2,90 (2H, m), 2,93-3,05 (1H, m), 3,05-3,24 (1H, m), 3,83 (3H, s), 4,15-5,35 (1H, a), 7,02-7,25 (3H, m), 8,87-9,18 (1H, a), 9,40-9,72 (1H, a)	Diclorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
242	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,13-1,24 (1H, m), 1,25-1,36 (2H, m), 1,60-1,83 (3H, m), 1,64 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,89-2,02 (1H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,12-3,16 (1H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,19-7,22 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 9,52 (1H, s a), 9,81 (1H, s a)	Clorhidrato
243	-CH ₃	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,02-1,40 (3H, m), 1,48-1,75 (2H, m), 1,61 (3H, a), 1,83 (3H, a), 1,80-2,02 (1H, m), 2,11-2,16 (2H, m), 2,74 (3H, d, J = 5,0 Hz), 2,88 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,86-3,78 (1H, m), 3,93 (1H, d, J = 12,9 Hz), 7,30-7,38 (4H, m), 12,28 (1H, s a)	Clorhidrato
244	-H	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,90-1,79 (13H, m), 1,79-1,95 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,58-3,08 (4H, m), 3,10-4,90 (3H, a), 8,48 (2H, a), 6,89-7,00 (1H, m), 7,07 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz).	Fumarato
245	-H	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,45 (6H, m), 1,45-1,82 (7H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,78-3,10 (3H, m), 3,10-3,27 (1H, m), 3,85 (3H, a), 4,00-4,55 (1H, a), 6,73 (1H, dd, J = 21, 8,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 21 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,90-9,19 (1H, a), 9,51-9,85 (1H, a).	Diclorhidrato
246	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,45 (3H, m), 1,58-1,81 (3H, m), 1,65 (3H, a), 1,75 (3H, a), 1,88-2,04 (1H, m), 2,32-2,38 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,12-3,31 (2H, m), 3,38 (1H, d, J = 12,6 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5, 2,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,57 (1H, a), 9,82 (1H, a)	Clorhidrato
247	-CH ₃	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,23-1,49 (2H, m), 1,60-1,75 (2H, m), 1,69 (3H, a), 1,91 (3H, a), 1,91-2,15 (3H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 2,79 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,23 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,64-3,76 (1H, m), 4,33 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,43-4,52 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,7, 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz), 12,88 (1H, s a)	Clorhidrato
248	-H	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,02-1,50 (7H, m), 1,50-1,82 (6H, m), 1,96-2,18 (1H, m), 2,60-3,60 (4H, m), 3,76 (3H, a), 6,85-7,10 (2H, m), 7,10-7,68 (2H, m), 8,60-10,90 (3H, m).	Diclorhidrato
249	-H	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 1,00-1,43 (6H, m), 1,49-1,77 (7H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 3,83 (3H, a), 4,30-4,57 (1H, a), 6,68-6,74 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 25, 7,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,6, 11,4 Hz), 8,94-9,25 (1H, a), 9,49-9,80 (1H, a).	Diclorhidrato

Tabla 34

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
250	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,10-1,47 (3H, m), 1,48-2,16 (4H, m), 1,69 (3H, s), 1,78 (3H, s), 2,30-2,54 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,20-3,50 (2H, a), 3,52 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,37-7,52 (2H, m), 7,60-8,00 (4H, m), 9,18-10,05 (2H, a)	Clorhidrato

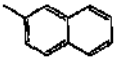
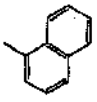
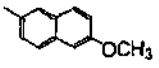
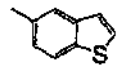
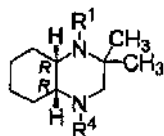
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
251	-CH ₂		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,35 (1H, m), 1,41-1,55 (1H, m), 1,59-1,82 (2H, m), 1,75 (3H, s), 1,91-2,01 (1H, m), 2,02-2,15 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,30-2,44 (2H, m), 2,85 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,49 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,07-4,19 (1H, m), 4,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,92-5,01 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m), 7,89-8,04 (4H, m), 8,87 (1H, a), 13,11 (1H, s a)	Diclorhidrato
252	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,94-1,25 (2H, m), 1,25-1,45 (5H, m), 1,45-1,55 (1H, m), 1,55-1,80 (5H, m), 1,95-2,10 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,97-3,11 (2H, m), 3,36-3,51 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,50-7,59 (3H, m), 7,79 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89-7,96 (1H, m), 8,42-8,48 (1H, m), 8,97-9,24 (1H, a), 9,50-9,80 (1H, a).	Clorhidrato
253	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,23-2,17 (8H, m), 1,76 (3H, s), 2,09 (3H, s), 2,48-2,53 (1H, m), 3,27 (1H, d, J = 1,23 Hz), 3,66-4,18 (3H, m), 3,94 (3H, s), 7,15 (1H, d, J = 24 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 9,0, 2,4 Hz), 7,74 (1H, s a), 7,79-7,85 (2H, m), 8,24 (1H, s a), 9,87-10,19 (2H, a)	Diclorhidrato
254	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-2,05 (8H, m), 1,73 (3H, s), 2,00 (3H, s), 2,44-2,4B (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 10,7 Hz), 3,55-3,88 (3H, a), 7,38 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,49-7,69 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,14 (1H, s a), 9,94 (2H, s a)	Diclorhidrato

Tabla 35

Configuración absoluta



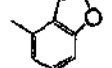
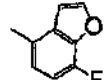
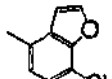
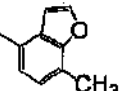
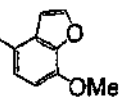
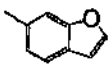
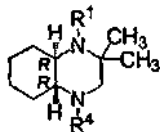
Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Sal
255	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,82 (13H, m), 1,97-2,12 (1H, m), 2,80-3,35 (4H, m), 6,07-6,72 (1H, a), 6,72-7,20 (2H, m), 7,23-7,35 (1H, m), 7,35-7,53 (1H, m), 7,99 (1H, s a), 9,00-9,50 (1H, s a), 9,55-10,10 (1H, a).	Diclorhidrato
256	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 0,96-1,26 (2H, m), 1,26-1,51 (5H, m), 1,51-1,61 (1H, m), 1,61-1,78 (5H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,05-3,32 (3H, m), 3,58-4,12 (1H, a), 7,01 (1H, dd, J = 3,8, 8,5 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,10-9,35 (1H, a), 9,38 -9,75 (1H, a).	Diclorhidrato
257	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 0,98-1,27 (2H, m), 1,27-1,46 (4H, m), 1,46-1,60 (2H, m), 1,60-1,60 (5H, m), 1,96-2,10 (1H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,05-3,35 (3H, m), 3,45-3,90 (1H, a), 7,05 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,06-7,13 (1H, a), 7,36 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,98-9,35 (1H, a), 9,35-9,72 (1H, a).	Diclorhidrato
258	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,82-1,05 (2H, m), 1,07 (3H, s), 1,19-1,43 (3H, m), 1,49 (3H, s), 1,56-1,68 (1H, m), 1,68-1,90 (3H, m), 2,35-2,51 (4H, m), 2,51-2,70 (1H, m), 2,78-2,92 (2H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
259	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 0,96-1,25 (2H, m), 1,25-1,60 (8H, m), 1,60-1,79 (5H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,99-3,37 (3H, m), 3,93 (3H, a), 4,52-4,86 (1H, a), 6,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,98-7,09 (1H, a), 7,87 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,02-9,40 (1H, a), 9,40-9,75 (1H, a).	Diclorhidrato
260	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 1,03-1,44 (6H, m), 1,51-1,79 (7H, m), 2,00-2,10 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,94-3,05 (1H, m), 3,10-3,23 (2H, m), 4,64-5,12 (1H, a), 6,68 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,05-7,09 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, a), 7,59 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,88 (1H, J = 2,2 Hz), 8,97-9,26 (1H, a), 9,45-9,82 (1H, a).	Diclorhidrato

Tabla 36

Configuración absoluta

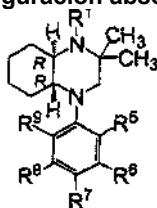


Ejemplo	R ¹	R ⁴	RMN	Punto de Fusión (°C)	Sal
261	-H			209,8 - 214,2	Fumarato
262	-H		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,44 (6H, m), 1,50-1,79 (7H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,82-3,00 (2H, m), 3,00-3,25 (2H, m), 3,61 (3H, s), 6,62 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,38-7,46 (1H, m), 7,48-7,58 (2H, m), 7,91 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,98-8,62 (1H, a), 9,14-9,37 (1H, a), 9,65-9,88 (1H, a). RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,87-1,03 (1H, m), 1,09 (3H, m), 1,15-1,46 (4H, m), 1,46-1,65 (5H, m), 1,65-1,88 (2H, m), 2,47-2,60 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,76 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,90-3,04 (1H, m), 7,25 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 4,2, 8,5 Hz), 7,65-7,72 (1H, m), 7,91 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,85 (1H, d, J = 85 Hz), 8,90 (1H, dd, J = 1,7, 4,2 Hz).		Diclorhidrato
263	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,12 (5H, m), 1,22-1,48 (3H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,73-1,90 (3H, m), 2,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,55-2,65 (1H, m), 2,92-3,05 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,49-7,56 (1H, m), 7,65-7,72 (1H, m), 8,05-8,10 (1H, m), 8,36 (1H, dd, J = 1,0, 8,4 Hz), 8,84 (1H, d, J = 4,8 Hz).		-
264	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-1,17 (5H, m), 1,21-1,50 (6H, m), 1,81-1,88 (4H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,74 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,80-2,90 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,31-7,39 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 8,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,06 (1H, dd, J = 1,1, 8,3 Hz), 8,81 (1H, dd, J = 1,7, 4,2 Hz).		-
265	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,04-1,20 (4H, m), 1,20-1,48 (7H, m), 1,67-1,86 (3H, m), 1,86 (1H, dd, J = 3,0, 13,0), 2,61-2,70 (1H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,07 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,50 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,41 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,09 (1H, s)		-
266	-H				-

5

Tabla 37

Configuración absoluta

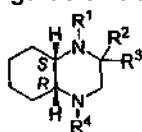


Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
267	-H	-H	-H	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,99-1,44 (6H, m), 1,44-1,80 (7H, m), 1,93-2,10 (1H, m), 2,75-2,98 (2H, m), 2,99-3,28 (2H, m), 5,08-6,80 (1H, a), 7,10-7,33 (4H, m), 8,98-9,42 (1H, b), 9,58-9,94 (1H, a).	Diclorhidrato

Ejemplo	R ¹	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
268	-H	-H	-OCH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,00-1,43 (6H, m), 1,49-1,77 (7H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,04-3,18 (2H, m), 3,83 (3H, s), 4,30-4,57 (1H, a), 6,88-6,74 (1H, m), 6,86 (1H, dd, J = 2,5, 7,9 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,8,11,4 Hz), 8,94-9,25 (1H, a), 9,49-9,80 (1H, a).	Diclorhidrato
269	-H	-H	-Cl	-CN	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,02-1,17 (1H, m), 1,25-1,44 (2H, m), 1,62-2,05 (4H, m), 1,63 (3H, s), 1,68 (3H, s), 2,35-2,41 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,20 (2H, a), 3,35 (1H, d, J = 12,8 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,4, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,61 (1H, s a), 9,89 (1H, a)	Clorhidrato
270	-H	-H	-H	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,45 (6H, m), 1,45-1,80 (7H, m), 1,88-2,06 (1H, m), 2,70-3,05 (3H, m), 3,08-3,28 (1H, m), 3,50-3,94 (1H, a), 7,13 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,7 Hz), 8,66-9,20 (1H, a), 9,20-9,80 (1H, a).	Diclorhidrato
271	-H	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,45 (6H, m), 1,45-1,83 (7H, m), 1,90-2,08 (1H, m), 2,70-2,87 (1H, m), 2,87-3,08 (2H, m), 3,08-3,28 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J = 22 8,4 Hz), 6,79 (1H, d, J = 22 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,73-9,10 (1H, a), 9,34 - 9,70 (1H, a).	Clorhidrato
272	-H	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,14 (1H, m), 1,26-1,39 (2H, m), 1,55-1,78 (3H, m), 1,62 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,92-2,05 (1H, m), 2,30-2,35 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,95-3,03 (1H, m), 3,11-3,23 (1H, m), 3,28 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,5,2,4 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,49 (1H, a), 9,79 (1H, a)	Clorhidrato
273	-CH ₃	-H	-Cl	-Cl	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,23-1,49 (2H, m), 1,60-1,74 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,87-2,15 (3H, m), 1,91 (3H, s), 2,21-2,28 (1H, m), 2,78 (3H, d, J = 4,9 Hz), 3,22 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,63-3,75 (1H, m), 4,32 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,42-4,51 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,7,20 Hz), 8,14 (1H, d, J = 20 Hz), 12,71 (1H, s a)	Clorhidrato

Tabla 38

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ¹	R ² , R ³	R ⁴	RMN	Sal
274		-H, -H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,25-1,7 (5H, m), 1,75-1,9 (1H, m), 2,05-2,2 (2H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 2,8-2,7 (1H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,0-3,15 (2H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 13,1 Hz), 6,7-6,8 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,3 (1H, m), 7,3-7,4 (4H, m).	-
275	-H	-H,-H		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,2-1,4 (2H, m), 1,4-1,5 (1H, m), 1,5-1,95 (4H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,95-3,2 (2H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 6,48 (1H, a), 8,80 (1H, dd J = 7,2, 7,2 Hz), 5,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 9,22 (1H, a), 9,87 (1H, a).	Diclorhidrato
276	-H	-(CH ₂) ₃ -		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,4 (2H, m), 1,4-2,35 (10H, m), 2,3-2,6 (2H, m), 3,04 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,35-3,5 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,7-4,3 (2H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 8,95-9,2 (1H, m), 10,1-10,3 (1H, m).	Diclorhidrato

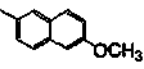
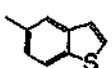
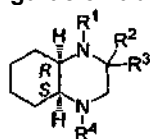
277	-H	-(CH ₂) ₃ -		<p>RMN 1H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,35 (3H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,65-1,9 (5H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,89 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,25-7,3 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,1 Hz).</p> <p>RMN 1H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,2-1,35 (2H, m), 1,4-2,15 (10H, m), 2,35-2,6 (2H, m), 3,14 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,4-3,55 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,95-4,05 (1H, m), 4,05-4,4 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,9-9,1 (1H, m), 11-125 (1H, m).</p>	-
278	-H	-(CH ₂) ₃ -			Diclorhidrato

Tabla 39

Configuración absoluta



5


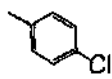

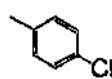
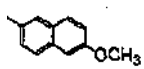
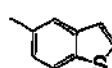
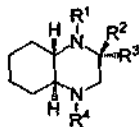
Ejemplo	R ¹	R ² , R ³	R ⁴	RMN	Punto de fusión (°C)	Sal
279		-H, -H		<p>RMN 1H (CDCl₃) δ ppm: 1,25-1,5 (4H, m), 1,55-1,7 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,05-2,2 (2H, m), 2,3-2,4 (1H, m), 2,6-2,7 (1H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,0-3,15 (2H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 13,1 Hz), 8,7-8,8 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,2-7,5 (1H, m), 7,3-7,4 (4H, m).</p> <p>RMN 1H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,2-1,4 (2H, m), 1,4-15 (1H, m), 1,5-1,95 (4H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 3,0-3,2 (2H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,4-3,6 (2H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 5,65 (1H, a), 6,79 (1H, dd, J = 7,2, 7,2 Hz), 6,9-7,0 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 9,16 (1H, a), 9,81 (1H, a).</p>		-
280	-H	-H, -H			Diclorhidrato	
281	-H	-(CH ₂) ₃ -		<p>RMN 1H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,25-1,4 (2H, m), 1,4-2,15 (10H, m), 2,3-2,6 (2H, m), 3,03 (1H, d, J = 125 Hz), 3,35-3,5 (1H, m), 3,65-3,85 (2H, m), 3,9- 4,0 (1H, m), 6,95-7,05 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 8,9- 9,15 (1H, m), 10,05-12,5 (1H, m).</p>	Diclorhidrato	
282	-H			<p>RMN 1H (CDCl₃) δ ppm: 1,05-1,35 (3H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,65-1,9 (5H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,2-2,3 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,25-3,35 (1H, m), 3,39 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,89 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,25-7,3 (1H, m), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz).</p> <p>RMN 1H (DMSO-d₆) δ ppm: 1,2-1,35 (2H, m), 1,42,15 (10H, m), 2,42,6 (2H, m), 3,15 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,4-3,55 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,95-4,1 (1H, m), 4,2-4,6 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,9-9,1 (1H, m), 10,1-10,3 (1H, m).</p>	-	
283	-H	-(CH ₂) ₃ -			Diclorhidrato	

Tabla 40

Configuración relativa



Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	RMN	Sal
284	-H	-H	-CH ₃		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,18-1,48 (2H, m), 1,62-2,08 (8H, m), 2,66-2,81 (1H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 4,23 (1H, s a), 4,67 (3H, s a), 7,61-8,28 (7H, m), 9,60-9,81 (1H, m), 11,36 (1H, a), 14,02 (1H, s a)	Diclorhidrato
285	-H	-H	-CH ₃		RMN 1H (DMSO) δ ppm: 1,02-1,43 (3H, m), 1,30 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,44-1,68 (4H, m), 1,95-2,20 (1H, m), 2,97-3,53 (6H, m), 7,26-7,46 (1H, a), 7,50 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,69-8,00 (1H, a), 7,86 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 9,28-10,12 (2H, a)	Diclorhidrato
286	-H	-H	-CH ₃		RMN 1H (DMSO) δ ppm: 0,87-1,06 (1H, m), 1,17-1,35 (2H, m), 1,24 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,41-1,64 (4H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,68-3,08 (3H, m), 3,24 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,31-3,52 (1H, a), 7,16 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,02-9,33 (1H, a), 9,50-9,85 (1H, a)	Clorhidrato
287	-H	-H	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,05 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,24-1,46 (2H, m), 1,51-2,14 (6H, a), 2,18-2,41 (1H, a), 2,43-2,76 (1H, m), 2,83-5,31 (5H, a), 7,33-8,24 (6H, a), 9,15-10,20 (1,3H, a), 11,04-11,76 (0,3H, a), 13,30-13,79 (0,4H, a)	Clorhidrato
288	-CH ₃	-H	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,22-2,25 (10H, m), 2,26-2,45 (2H, m), 2,94 (3H, s), 3,31-4,97 (4H, a), 7,36-8,02 (7H, m), 12,47-13,27 (1H, a)	Diclorhidrato
289	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-2,47 (11H, m), 0,99 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,66-2,76 (1H, m), 2,86-3,18 (1H, a), 3,38-3,43 (1H, m), 3,65-4,01 (2H, m), 4,02-4,36 (1H, m), 7,54-7,61 (2H, m), 7,80-7,98 (5H, m), 9,37 (1H, s a), 9,80-10,49 (1H, a)	Diclorhidrato
290	-H	-H	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,25-1,42 (2H, m), 1,48-1,85 (7H, m), 1,93-2,10 (2H, m), 2,16-2,40 (1H, m), 2,50-2,69 (1H, m), 2,91-5,05 (4H, a), 7,33-8,76 (4H, a y m), 9,19-9,85 (1H, a), 11,09-11,67 (0,4H, a), 13,40-13,82 (0,6H, a)	Diclorhidrato
291	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-2,44 (11H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,15 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,60-2,66 (1H, m), 2,78-3,09 (1H, m), 3,20-3,37 (1H, m), 3,45-4,16 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,49-7,71 (1H, m), 7,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,88-7,96 (1H, m), 8,01-8,47 (1H, a), 9,02-9,48 (1H, a), 9,69-10,18 (1H, a)	Diclorhidrato
292	-H	-H	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,23-1,50 (3H, m), 1,51-2,13 (8H, m), 2,16-2,39 (1H, m), 2,50-2,71 (1H, m), 2,90-5,09 (4H, a), 7,30-7,46 (1H, m), 7,46-8,33 (3H, a), 9,10-9,91 (1H, a), 10,95-11,65 (0,4H, a), 13,37-13,92 (0,6H, a)	Diclorhidrato
293	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-2,45 (10H, m), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,45 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,60-2,66 (1H, m), 2,74-3,05 (1H, m), 3,11-3,42 (1H, m), 3,51-3,97 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,50 - 7,68 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,83-7,88 (1H, m), 8,02-8,53 (1H, a), 9,12-9,48 (1H, a), 9,86-10,18 (1H, a)	Diclorhidrato
294	-H	-C ₂ H ₅	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,87-2,38 (11H, m), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,14 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,49-2,73 (1H, m), 2,73-3,11 (1H, m), 3,31-3,42 (1H, m), 3,52-4,26 (3H, m), 6,82 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,54-7,66 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,79-8,30 (1H, a), 8,94-9,51 (1H, a), 9,75-10,34 (1H, a)	Diclorhidrato

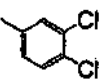
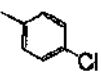
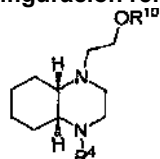
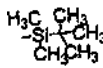
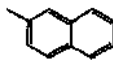
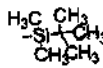
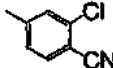

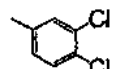
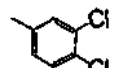
Ejemplo	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	RMN	Sal
295	-H	-H	-C ₂ H ₅		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,08 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,25-1,43 (2H, m), 1,54-2,05 (6H, m), 2,15-2,34 (1H, m), 2,50-2,64 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,84-4,04 (1H, m), 4,10-4,46 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, s), 9,25-9,53 (1H, a), 10,75-11,16 (1H, a)	Clorhidrato
296	-H	-H	-C ₂ H ₇		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,2-1,4 (2H, m), 1,4-1,6 (3H, m), 1,6-1,9 (6H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 3,25 (1H, a), 3,5-3,6 (2H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 8,95-7,05 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 8,35-8,6 (1H, m), 9,3-9,5 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 41

Configuración relativa

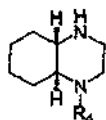


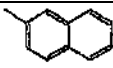
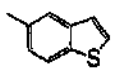
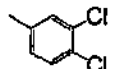
Ejemplo	R ¹⁰	R ⁴	RMN	Sal
297			RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,08 (6H, s), 0,91 (9H, s), 1,04-1,35 (4H, m), 1,53-1,80 (3H, m), 2,18-2,33 (2H, m), 2,60-2,76 (2H, m), 2,80-3,01 (3H, m), 3,09-3,13 (2H, m), 3,89-3,85 (2H, m), 7,29-7,48 (3H, m), 7,52 - 7,53 (1H, m), 7,73-7,80 (3H, m)	-
298			RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,06 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,04-1,37 (5H, m), 1,81-1,75 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,32-2,40 (1H, m), 2,58-2,68 (1H, m), 2,71-2,90 (3H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,19-3,26 (1H, m), 3,64-3,79 (2H, m), 6,93 (1H, dd, J = 8,5, 2,1 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz)	-
299			RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,07 (8H, s), 0,81-1,90 (3H, m), 0,90 (9H, s), 1,55-1,78 (4H, m), 2,14-2,24 (2H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,57-2,67 (1H, m), 2,72-2,82 (1H, m), 2,85-2,97 (4H, m), 3,66-3,81 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz)	-
300	-H		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,25-1,53 (2H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 1,74-1,80 (2H, m), 1,89-2,04 (2H, m), 2,38-2,43 (1H, m), 3,08-3,16 (1H, m), 3,53-3,59 (1H, m), 3,66-3,73 (1H, m), 3,88-3,94 (1H, m), 4,06-4,14 (3H, m), 4,35-4,43 (2H, m), 4,61-4,78 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,00 (1H, s a), 12,52 (1H, s a)	Clorhidrato

5

Tabla 42

Configuración relativa

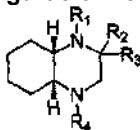


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
301		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,25-1,50 (2H, m), 1,60-2,05 (5H, m), 2,35-2,70 (1H, m), 2,81-5,38 (6H, a), 7,32-8,88 (7H, a), 9,47-10,31 (1H, a), 10,55-11,77 (0,45H, a), 13,51-14,36 (0,55H, a)	Clorhidrato
302		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,25-1,51 (2H, m), 1,63-2,09 (5H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 3,56-3,91 (2H, m), 3,91-5,16 (4H, a), 7,46 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,55-8,76 (3H, a), 7,66 (1H, d, J = 5,5 Hz), 9,46-10,11 (1H, a), 10,94-11,83 (1H, a), 13,61-14,25 (1H, a)	Diclorhidrato
303		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,24-1,49 (2H, a), 1,51-2,00 (5H, m), 2,33-2,54 (1H, m), 3,30-3,79 (5H, m), 3,81-4,15 (1H, a), 7,34 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,59 (1H, s), 10,01 (1H, s a), 10,14-10,56 (1H, a)	Clorhidrato

10

Tabla 43

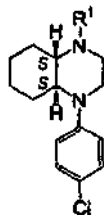
Configuración relativa



Ejemplo	R ¹	R ² ,R ³	R ⁴	RMN	Sal
304	-H	-(CH ₂) ₃ -		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,2-1,35 (2H, m), 1,4-21 (10H, m), 2,3-2,5 (2H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 4,35 (1H, a), 6,95-7,05 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m), 8,9-9,1 (1H, m), 10,0-10,15 (1H, m).	Diclorhidrato
305	-H	-(CH ₂) ₄ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,58 (2H, m), 1,60-2,17 (10H, m), 2,29-2,37 (1H, m), 2,46-2,67 (2H, m), 2,96-3,29 (1H, a), 3,33 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,60-3,98 (1H, a), 3,98-4,41 (2H, a), 7,56-7,60 (2H, m), 7,80-7,98 (4H, m), 8,11-8,71 (1H, a), 9,63-10,08 (1H, a), 10,13-10,87 (1H, a)	Clorhidrato
306	-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,20-1,33 (1H, m), 1,40-2,08 (12H, m), 2,24-2,44 (2H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,83 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,56-3,83 (1H, m), 3,87-4,14 (1H, m), 4,08 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,74-4,98 (1H, m), 7,55-7,65 (2H, m), 7,88-6,03 (4H, m), 8,42-9,20 (1H, a), 13,33 (1H, s a)	Diclorhidrato
307	H	-(CH ₂) ₄ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,18-1,35 (1H, m), 1,41-2,17 (12H, m), 2,30-2,38 (1H, m), 2,51-2,67 (2H, m), 3,00-3,32 (1H, a), 3,36 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,65-4,47 (3H, a), 7,43 (1H, d, J = 6,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,66-7,96 (1H, a), 7,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,12-8,19 (1H, a), 9,65-10,02 (1H, a), 10,29-10,83 (1H, a)	Diclorhidrato
308	H	-(CH ₂) ₄ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 120-1,36 (1H, m), 1,41-2,21 (12H, m), 2,23-2,37 (1H, m), 2,49-2,50 (1H, m), 2,61-2,67 (1H, m), 3,07-3,30 (1H, a), 3,36 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,68-3,97 (1H, a), 3,98-4,32 (2H, a), 7,38 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,59 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,67-7,90 (1H, a), 7,93 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,11-8,93 (1H, a), 9,56-10,03 (1H, a), 10,20-10,81 (1H, a)	Diclorhidrato
309	H	-(CH ₂) ₄ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,91-1,13 (1H, m), 1,23-1,38 (2H, m), 1,46-2,12 (10H, m), 2,33-2,48 (3H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,94-3,12 (2H, m), 3,32 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,75 (2H, s a)	Clorhidrato
310	H	-(CH ₂) ₄ -		RMN 1H (DMSO) δ ppm: 0,96-2,27 (16H, m), 2,97-3,59 (4H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, s), 7,78 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,93-9,28 (1H, a), 9,32-9,67 (1H, a)	Clorhidrato
311	H	-(CH ₂) ₅ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,18-2,19 (16H, m), 2,30-2,35 (1H, m), 2,47-2,52 (1H, m), 3,04 (1H, a), 3,44-3,67 (3H, m), 7,47-7,61 (3H, m), 7,83-7,89 (4H, m), 9,64 (2H, a)	Clorhidrato
312	H	-(CH ₂) ₅ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,89-1,01 (1H, m), 1,08-1,70 (15H, m), 1,86-1,90 (1H, m), 2,42-2,47 (1H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 2,79 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,00-3,08 (1H, m), 3,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,76 (3H, s), 3,47-4,70 (3H, a), 6,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,49 (2H, s), 6,93 (1H, dd, J = 8,6, 1,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz)	Fumarato
313	H	-(CH ₂) ₅ -		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,08 (1H, m), 1,23-1,45 (6H, m), 1,06-2,13 (8H, m), 2,20-2,25 (1H, m), 2,35-2,40 (1H, m), 2,62-2,67 (1H, m), 3,03-3,31 (4H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,49 (2H, s a)	Clorhidrato

Tabla 44

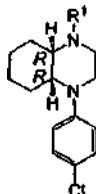
Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	RMN	Sal
314		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,1 (1H, m), 1,15-1,4 (3H, m), 1,55-1,7 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,1-2,2 (1H, m), 2,25-2,45 (2H, m), 2,55-2,7 (1H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 2,85-2,95 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,05-7,1 (2H, m), 7,2-7,35 (7H, m).	-
315	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,4 (4H, m), 1,5-1,65 (2H, m), 1,7-1,9 (2H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,8-2,9 (1H, m), 2,9-3,1 (2H, m), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).	-

5 Tabla 45

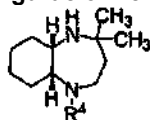
Configuración absoluta



Ejemplo	R ¹	RMN	Sal
318		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95 - 1,1 (1H, m), 1,15-1,46 (3H, m), 1,8-1,7 (2H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,1 - 2,25 (1H, m), 2,25 - 2,45 (2H, m), 2,55-2,7 (1H, m), 2,7-2,8 (1H, m), 2,85-3,0 (2H, m), 3,21 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,18 (1H, d, J = 13,4 Hz), 7,0-7,1 (2H, m), 7,2-7,35 (7H, m).	-
317	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,05 (1H, m), 1,1-1,4 (2H, m), 1,4-1,85 (3H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 1,8-2,05 (1H, m), 2,8-3,0 (2H, m), 3,0-3,2 (3H, m), 3,2-3,5 (1H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,35-7,46 (2H, m), 9,2-8,7 (2H, m).	Clorhidrato
318	-CH ₃	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9 - 1,4 (4H, m), 1,5 - 1,65 (2H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 2,05 - 2,2 (1H, m), 2,32 (3H, s), 2,45-2,6 (2H, m), 2,5 - 2,9 (1H, m), 2,9 - 3,1 (2H, m), 7,0-7,15 (2H, m), 7,2-7,3 (2H, m).	-

10 Tabla 46

Configuración relativa



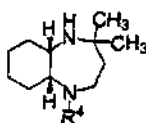
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
319*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,35 (3H, s), 1,45 - 1,67 (6H, m), 1,67-2,00 (4H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,30-2,43 (1H, m), 3,39-3,48 (1H, m), 3,82-3,72 (1H, m), 3,88-3,96 (1H, m), 3,09-4,08 (1H, m), 6,05 - 6,75 (1H, a), 7,10 (1H, s), 7,20-7,2S (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,35-7,40 (1H, m), 7,65-7,80 (3H, m), 8,22-8,35 (1H, a), 9,38-9,45 (1H, a).	Diclorhidrato
320*		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm a 80 °C: 1,37-1,55 (5H, m), 1,58-1,70 (4H, m), 1,71-2,00 (4H, m), 2,19-2,40 (3H, m), 3,35-3,50 (1H, m), 3,52-3,68 (1H, m), 3,84-3,97 (2H, m), 5,55- 5,88 (1H, a), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,07-8,40 (1H, a), 9,28-9,57 (1H, a).	Diclorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
321*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (3H, a), 1,45-1,61 (6H, m), 1,65-1,89 (4H, m), 2,07-2,17 (1H, m), 2,17-2,27 (1H, m), 2,27-2,40 (1H, m), 3,27-3,36 (1H, m), 3,48 - 3,55 (1H, m), 3,79-3,90 (2H, m), 5,08 - 6,50 (1H, a), 5,84 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,9 Hz), 8,19-8,35 (1H, a), 9,25 - 9,44 (1H, a).	Diclorhidrato
322 *		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (3H, s), 1,48 - 1,63 (8H, m), 1,65 - 1,80 (4H, m), 2,07 - 2,25 (2H, m), 2,38 - 2,33 (1H, m), 3,27 - 3,35 (1H, m), 3,48 - 3,59 (1H, m), 3,75 - 3,88 (1H, m), 3,88 - 3,95 (1H, m), 5,30-6,75 (1H, a), 6,83 (1H, d, J = 3,0, 9,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,25 - 8,40 (1H, a), 9,22-9,45 (1H, a).	Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 47

Configuración relativa



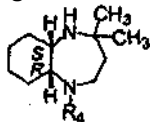
5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
323*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,39 (3H, m), 1,43-1,65 (7H, m), 1,71-1,90 (4H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 3,60-3,79 (4H, m), 5,40-8,15 (1H, a), 6,90 (1H, s), 7,09-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,60-8,80 (1H, a), 8,60-9,00 (1H, a).	Diclorhidrato
324*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,38-1,54 (10H, m), 1,69-2,02 (5H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 3,55-3,85 (4H, m), 4,97-5,80 (1H, a), 6,94-7,10 (1H, a), 7,16-7,40 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,75-6,92 (1H, a), 8,92-9,30 (1H, a).	Diclorhidrato
325*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,52 (10H, m), 1,64-1,82 (4R m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,54-3,70 (2H, m), 4,45-5,20 (1H, a), 6,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,55-8,70 (1H, a), 6,75-6,92 (1H, a).	Diclorhidrato
326*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,59 (10H, m), 1,61-1,90 (5H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,56-3,71 (2H, m), 5,05-6,00 (1H, a), 6,85 (1H, dd, J = 28, 8,1 Hz), 8,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,70-8,69 (1H, a), 9,00-9,15 (1H, a).	Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 48

Configuración absoluta



10

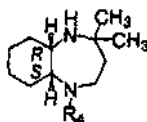
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
327*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,35 (3H, s), 1,45-1,67 (6H, m), 1,67-2,00 (4H, m), 2,16-2,30 (2H, m), 2,30-2,43 (1H, m), 3,39-3,48 (1H, m), 3,82-3,72 (1H, m), 3,88 - 3,98 (1H, m), 3,09-4,08 (1H, m), 8,05-8,75 (1H, a), 7,10 (1H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,66-7,80 (3H, m), 8,22-8,35 (1H, a), 9,30-9,45 (1H, a).	Diclorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
328*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,37-1,55 (5H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,71-2,00 (4H, m), 2,19-2,40 (3H, m), 3,35-3,50 (1H, m), 3,52-3,66 (1H, m), 3,84-3,87 (2H, m), 5,53-5,86 (1H, a), 7,06 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,07-6,40 (1H, a), 9,20-9,57 (1H, a). RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,62 (10H, m), 1,64-1,82 (4H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,54-3,70 (1H, m), 4,45 - 5,20 (1H, a), 8,66 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,55 - 8,70 (1H, a), 8,75 - 8,92 (1H, a).	Diclorhidrato
329*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (3H, s), 1,40-1,63 (6H, m), 1,83-1,90 (4H, m), 2,07-2,25 (2H, m), 2,30-2,33 (1H, m), 3,27-3,38 (1H, m), 3,48-3,59 (1H, m), 3,75-3,88 (1H, m), 3,85 - 3,95 (1H, m), 5,30-6,75 (1H, a), 6,63 (1H, d, J = 3,0, 9,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,25 - 8,40 (1H, a), 9,22-9,45 (1H, a).	Diclorhidrato
330*			Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 49

Configuración absoluta



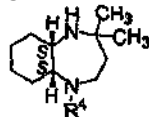
5

Ejemplo	R*	RMN	Sal
331*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,35 (3H, s), 1,45-1,87 (6H, m), 1,67-2,00 (4H, m), 2,16-2,30 (2H, m), 2,30-2,43 (1H, m), 3,39-3,48 (1H, m), 3,62-3,72 (1H, m), 3,83-3,86 (1H, m), 3,08-4,08 (1H, m), 6,05 - 6,75 (1H, a), 7,10 (1H, s), 7,20-7,25 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,33-7,40 (1H, m), 7,66-7,80 (3H, m), 8,22-8,35 (1H, a), 9,30-9,45 (1H, a).	Diclorhidrato
332*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,37-1,55 (5H, m), 1,55-1,70 (4H, m), 1,71-2,00 (4H, m), 2,19-2,40 (3H, m), 3,35-3,50 (1H, m), 3,52-3,68 (1H, m), 3,84-3,97 (2H, m), 5,53-5,88 (1H, a), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,28 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,60 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,07-8,40 (1H, a), 9,20-9,57 (1H, a).	Diclorhidrato
333*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33,1,52 (10H, m), 1,84-1,82 (4H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,54-3,70 (2H, m), 4,45-5,20 (1H, a), 8,88 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,55-8,70 (1H, a), 8,75-8,92 (1H, a).	Diclorhidrato
334*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (3H, s), 1,40-1,63 (8H, m), 1,63-1,90 (4H, m), 2,07-2,25 (2H, m), 2,30-2,33 (1H, m), 3,27-3,38 (1H, m), 3,48-3,59 (1H, m), 3,78-3,88 (1H, m), 3,86-3,95 (1H, m), 5,30-6,75 (1H, a), 8,83 (1H, d, J = 3,0, 9,1 Hz), 7,02 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,23-8,40 (1H, a), 9,22-9,45 (1H, a).	Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 50

Configuración absoluta



10

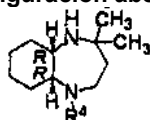
Ejemplo	R*	RMN	Sal
335 *		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,39 (3H, s), 1,43-1,85 (7H, m), 1,71-1,90 (4H, m), 1,93-2,08 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 3,80 - 3,79 (4H, m), 5,40-6,15 (1H, a), 6,90 (1H, a), 7,09-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,85-7,72 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,60-8,80 (1H, a), 8,80-9,00 (1H, a).	Diclorhidrato

338*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,38-1,54 (10H, m), 1,69-2,02 (5H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 3,55-3,85 (4H, m), 4,97-5,80 (1H, a), 6,84 - 7,10 (1H, a), 7,18-7,40 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,75-8,92 (1H, a), 8,92-9,30 (1H, a).	Diclorhidrato
337*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,52 (10H, m), 1,84-1,82 (4H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 3,54-3,70 (2H, m), 4,45-5,20 (1H, a), 6,88 (2H, d, J = 9,0 Hz). 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,55 - 6,70 (1H, a), 8,75- 8,92 (1H, a).	Diclorhidrato
338*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,59 (10H, m), 1,81-1,90 (5H, m), 2,33-2,45 (1H, m), 3,45-3,56 (2H, m), 3,58 - 3,71 (2H, m), 6,05 - 6,00 (1H, a), 6,65 (1H, dd, J = 2,8, 9,1 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,70 - 8,89 (1H, a), 9,00-9,15 (1H, a).	Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 51

Configuración absoluta



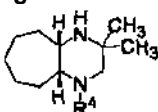
5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
339*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,39 (3H, a), 1,43-1,65 (7H, m), 1,71-1,90 (4H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 3,85 - 3,78 (4H, m), 6,40-6,15 (1H, a), 6,80 (1H, a), 7,09-7,20 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,65-7,72 (2H, m), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,60-8,80 (1H, a), 8,80-9,00 (1H, a)	Diclorhidrato
340*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,38-1,54 (10H, m), 1,69-2,02 (5H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 3,55-3,85 (4H, m), 4,97-5,80 (1H, a), 6,94-7,10 (1H, a), 7,18-7,40 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,75 - 8,92 (1H, a), 8,92 - 9,30 (1H, a).	Diclorhidrato
341*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,52 (10H, m), 1,84-1,82 (4H, m), 1,82-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 3,40-3,54 (2H, m), 2,54-3,70 (2H, m), 4,45-5,20 (1H, a), 8,85 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,55-8,70 (1H, a), 8,75-8,92 (1H, a).	Diclorhidrato
342*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33-1,59 (10H, m), 1,61-1,90 (1H, m), 2,35 - 2,45 (1H, m), 3,45-3,58 (2H, m), 3,58-3,71 (2H, m), 5,05-6,00 (1H, a), 6,85 (1H, dd, J = 2,8, 8,1 Hz), 8,78 (1K, d, J = 28 Hz), 7,34 (1H, d, J = 0,1 Hz), 8,70-8,89 (1H, a), 9,00-8,15 (1H, a).	Diclorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención


Tabla 52

Configuración relativa



10

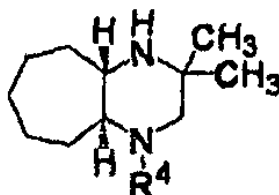
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
343*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10-1,82 (14H, m), 2,23-2,44 (2H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,3), 3,51 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,76-3,94 (1H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 5,80-6,30 (1H, a), 7,11 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,22-7,31 (1H, m), 7,38-7,50 (2H, m), 7,66-7,85 (3H, m), 8,85 - 8,92 (1H, a), 9,85 - 9,08 (1H, a).	Diclorhidrato
344*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15 - 1,38 (3H, m), 1,38 - 1,65 (8H, m), 1,65-1,92 (3H, m), 2,15 - 2,40 (2H, m), 2,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 2,37 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,77-3,95 (1H, m), 4,05 - 4,14 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 2,3, 6,9 Hz), 7,26-7,38 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,44-6,74 (1H, a), 9,65 - 9,90 (1H, a).	Diclorhidrato
345*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15 - 1,95 (14H, m), 2,15 - 2,45 (2H, m), 2,82 (1H, d, J = 13,5), 3,40 (1H, d, J = 13,5 Hz), 2,75 - 3,89 (1H, m), 2,85 - 4,07 (1H, m), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,28 (2H, d, J = 9,0 Hz), 8,54-8,88 (1H, a), 9,85 - 9,99 (1H, a).	Clorhidrato

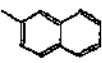
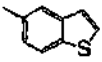
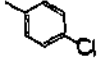
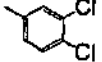
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
348*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15 - 1,90 (14H, m), 2,19-2,45 (2H, m), 2,83 (1H, d, J = 126 Hz), 3,50 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,68-3,88 (1H, a), 3,84-4,07 (1H, a), 6,92 (1H, dd, J = 28,9,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,42 (1H, d, J = 90 Hz), 8,55-8,88 (1H, a), 9,62-9,98 (1H, a).	Clorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 53

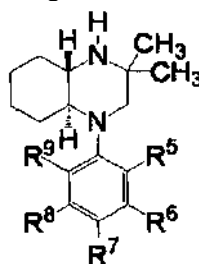
Configuración relativa



Ejemplo	R*	RMN	Sal
347*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,37 (3H, a), 1,42-1,88 (12H, m), 210-2,25 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,28-3,83 (3H, m), 3,92-4,48 (1H, a), 7,28-7,51 (4H, m), 7,78-7,92 (3H, 1H), 885-9,15 (1H, a), 9,50-9,70 (1H, a).	Diclorhidrato
348*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00 (3H, s), 1,20-1,70 (13H, m), 1,70-1,85 (1H, m), 2,70-2,95 (4H, m), 7,05 (1H, dd, J = 21, 8,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,67 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,82 (1H, d, J = 87 Hz).	-
349*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (3H, s), 1,37-1,81 (12H, m), 2,07-2,22 (1H, m), 3,00 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,21-3,50 (3H, m), 3,88-4,20 (1H, a), 8,97 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,66 - 9,00 (1H, a), 9,33 - 9,65 (1H, m).	Diclorhidrato
360*		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (3H, s), 1,36 (3H, s), 1,50-1,80 (9H, m), 2,07-2,28 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,32-3,66 (3H, m), 6,88 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,70-8,92 (1H, a), 9,35- 9,58 (1H, a).	Clorhidrato

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Tabla 54
Configuración relativa



Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+ ¹)
351	-H	-H	-H	-H	-H	245
352	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	259
353	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	259
354	-H	-F	-H	-H	-H	263
355	-H	-H	-CN	-H	-H	270
356	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	273
357	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	-H	273
358	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	273
359	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	273
360	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	275
381	-H	-F	-H	-F	-H	281
362	-H	-CH ₃	-CN	-H	-H	284
363	-H	-H	-(CH ₂) ₂ CH ₃	-H	-H	287
364	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	287
365	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	287

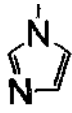
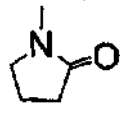
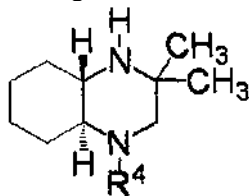
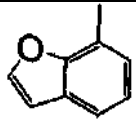
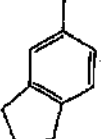
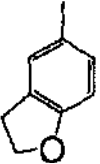
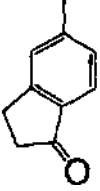
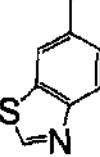
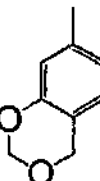
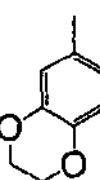
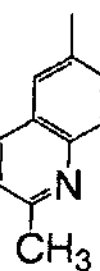
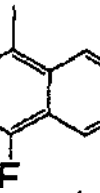
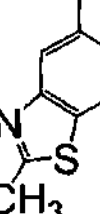
Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+1)
366	-H	-F	-CN	-H	-H	288
367	-H	-CN	-H	-F	-H	288
368	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	288
369	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	288
370	-H	-OC ₂ H ₅	-H	-H	-H	289
371	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	289
372	-H	-H	-OCH ₂ CH ₃	-H	-H	289
373	-H	-CH ₃	-F	-CH ₃	-H	291
374	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	291
375	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	291
376	-OCH ₃	-H	-H	-F	-H	293
377	-H	-F	-H	-Cl	-H	297
378	-H	-F	-F	-F	-H	299
379	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	301
380	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-CH ₃	-H	303
381	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	303
382	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	305
383	-H	-H	-SCH ₂ CH ₃	-H	-H	305
384	-OCH ₃	-H	-H	-Cl	-H	309
385	-H	-OCH ₃	-F	-F	-H	311
386	-H	-H		-H	-H	311
387	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	313
388	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	313
389	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	313
390	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	313
391	-H	-CF ₃	-CH ₃	-H	-H	327
392	-H	-H		-H	-H	328
393	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	329
394	-H	-CF ₃	-H	-F	-H	331
395	-F	-H	-CF ₃	-H	-H	331
396	-H	-F	-CF ₃	-H	-H	331
397	-F	-CF ₃	-H	-H	-H	331
398	-H	-CF ₃	-F	-H	-H	331
399	-H	-CF ₃	-OCH ₃	-H	-H	343
400	-H	-CF ₃	-Cl	-H	-H	347

Tabla 55
Configuración relativa



Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
401		285
402		285

Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
403		287
404		299
405		302
406		303
407		303
408		310
409		313
410		316

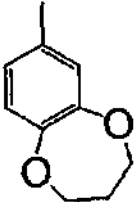
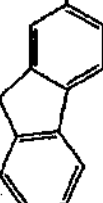
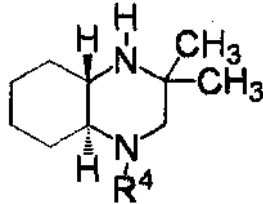
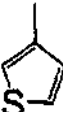
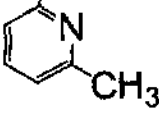
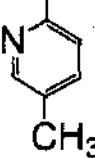
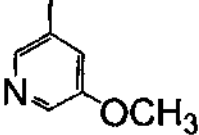
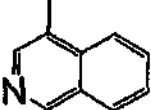
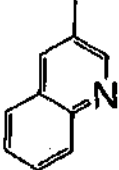
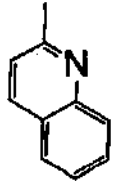
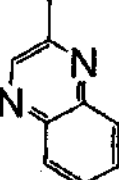
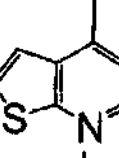
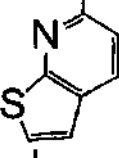
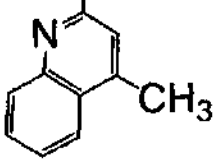
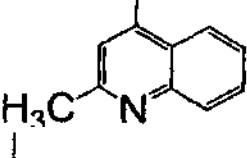
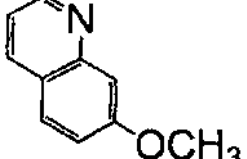
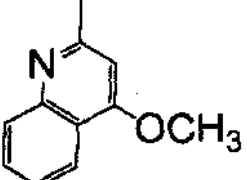
Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
411		317
412		333

Tabla 56
Configuración relativa



5

Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
413		251
414		260
415		260
416		276
417		296

Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
418		296
419		296
420		297
421		302
422		302
423		310
424		310
425		326
426		326

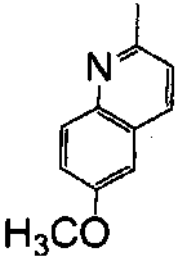
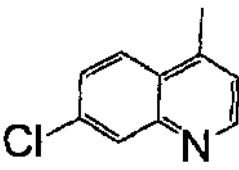
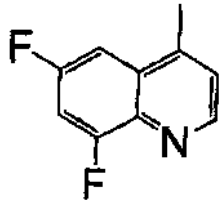
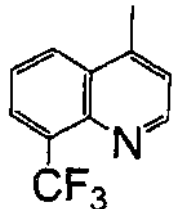
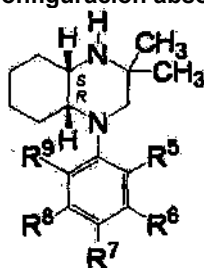

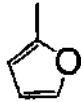


Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
427		326
428		330
429		332
430		364



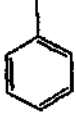
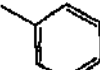
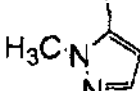
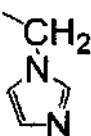
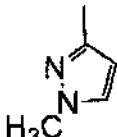
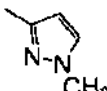
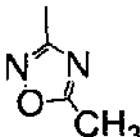
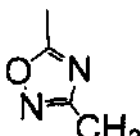
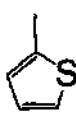
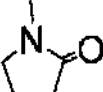
Tabla 57
Configuración absoluta

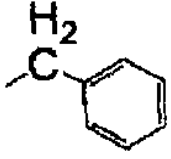
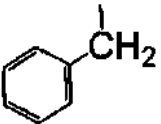
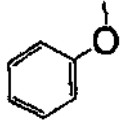
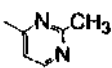
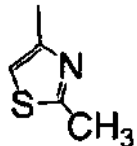
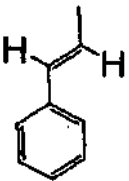
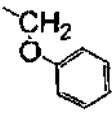

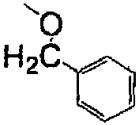
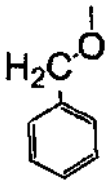
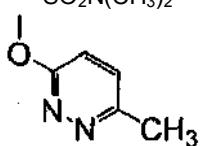


5

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+1)
431	-H	-H	-H	-H	-H	245
432	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	259
433	-H	-CH ₃	-H	-H	-H	259
434	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	259
435	-H	-CN	-H	-H	-H	270
436	-CN	-H	-H	-H	-H	270
437	-H	-H	-CN	-H	-H	270
438	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	273
439	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃	-H	273
440	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	273
441	-H	-H	-C ₂ H ₅	-H	-H	273
442	-H	-OCH ₃	-H	-H	-H	275
443	-OCH ₃	-H	-H	-H	-H	275
444	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	277
445	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	277
446	-F	-H	-H	-CH ₃	-H	277

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+1)
447	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	277
448	-CH ₃	-H	-F	-H	-H	277
449	-F	-H	-H	-F	-H	281
450	-F	-H	-F	-H	-H	281
451	-H	-CH ₃	-CN	-H	-H	284
452	-H	-C(O)CH ₃	-H	-H	-H	287
453	-H	-H	-C(O)CH ₃	-H	-H	287
454	-CH ₃	-H	-CH ₃	-CH ₃	-H	287
455	-H	-H	-CH(CH ₃) ₂	-H	-H	287
456	-F	-H	-CN	-H	-H	288
457	-H	-F	-CN	-H	-H	288
458	-H	-CN	-F	-H	-H	288
459	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	288
460	-H	-H	-N(CH ₃) ₂	-H	-H	288
461	-CH ₃	-H	-OCH ₃	-H	-H	289
462	-H	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	289
463	-H	-CH ₃	-F	-CH ₃	-H	291
464	-CH ₃	-F	-CH ₃	-H	-H	291
465	-H	-H	-SCH ₃	-H	-H	291
466	-H	-SCH ₃	-H	-H	-H	291
467	-OCH ₃	-H	-H	-F	-H	293
468	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-H	293
469	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	293
470	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	293
471	-CH ₃	-H	-Cl	-H	-H	293
472	-F	-H	-H	-Cl	-H	297
473	-H	-F	-H	-Cl	-H	297
474	-F	-H	-Cl	-H	-H	297
475	-F	-F	-H	-F	-H	299
476	-H	-H	-(CH ₂) ₃ CH ₃	-H	-H	301
477	-H	-H	-C(CH ₃) ₃	-H	-H	301
478	-H	-H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-H	302
479	-H	-CH ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	302
480	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	-H	-H	303
481	-H	CO X _{0 1}	-OCH ₃	-CH ₃	-H	303
482	-H	-Cl	-CN	-H	-H	304
483	-H	-OCH ₃	-H	-CCH ₃	-H	305
484	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	305
485	-OCH ₃	-H	-H	-OCH ₃	-H	305
486	-OCH ₃	-F	-H	-F	-H	311
487	-H	-OCH ₃	-F	-F	-H	311
488	-OCH ₃	-H	-F	-F	-H	311
489	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	311
490		-H	-H	-H	-H	311
491	-H	-H		-H	-H	311
492	-H		-H	-H	-H	311
493	-H		-H	-H	-H	311
494	-CF ₃	-H	-H	-H	-H	313
495	-H	-CF ₃	-H	-H	-H	313
496	-H	-H	-CF ₃	-H	-H	313
497	-Cl	-H	-Cl	-H	-H	313
498	-H	-Cl	-H	-Cl	-H	313

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+1)
499	-H	-H		-H	-H	314
500	-H	-CH ₃	-N(CH ₃) ₂	-CF ₃	-H	316
501		-H	-H	-H	-H	321
502	-H	-H		-H	-H	321
503	-H		-H	-H	-H	321
504	-H	-Cl	-OC ₂ H ₅	-H	-H	323
505	-H	-H		-H	-H	325
506	-H		-H	-H	-H	325
507	-H	-H		-H	-H	325
508	-H		-H	-H	-H	325
509	-H	-CF ₃	-CH ₃	-H	-H	327
510	-H	-H		-H	-H	327
511	-H	-H		-H	-H	327
512	-H	-H		-H	-H	327
513	-H	-H		-H	-H	328
514	-H	-OCF ₃	-H	-H	-H	329
515	-OCF ₃	-H	-H	-H	-H	329
516	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	329
517	-H	-F	-CF ₃	-H	-H	331
518	-H	-CF ₃	-F	-H	-H	331
519	-H	-H	-O(CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-H	332

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+1)
520	-H	-OCH ₃	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	335
521		-H	-H	-H	-H	335
522	-H	-H		-H	-H	335
523	-H	-H		-H	-H	337
524	-H		-H	-H	-H	337
525	-H	-H		-H	-H	342
526	-H	-CF ₃	-OCH ₃	-H	-H	343
527	-H	-H	-O(CH ₂) ₅ CH ₃	-H	-H	345
528	-H	-H	-O(CH ₂) ₃ N(CH ₃) ₂	-H	-H	346
529	-H	-H		-H	-H	347
530	-H	-Cl	-CF ₃	-H	-H	347
531	-H	-CF ₃	-Cl	-H	-H	347
532	-Cl	-Cl	-H	-Cl	-H	347
533	-H		-H	-H	-H	351
534		-H	-H	-H	-H	351
535	-H		-H	-H	-H	351
536	-H	-H		-H	-H	351
537	-H	-H	-SO ₂ N(CH ₃) ₂	-H	-H	352
538	-H	-H		-H	-H	353

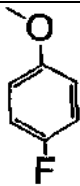
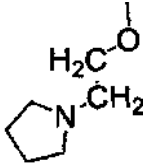
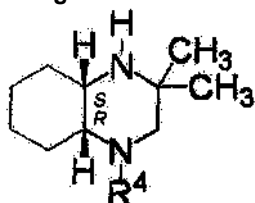
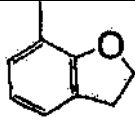
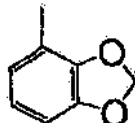
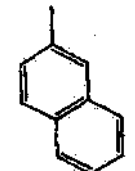
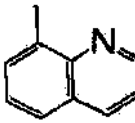
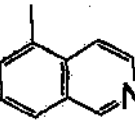
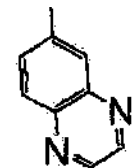
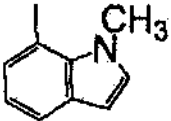
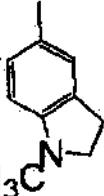
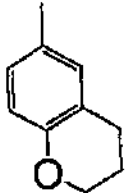
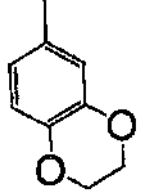
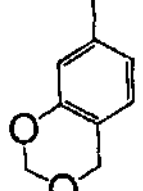
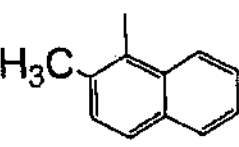
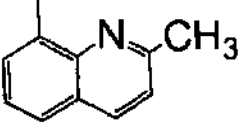
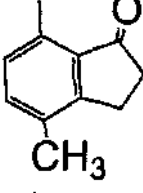
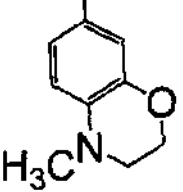
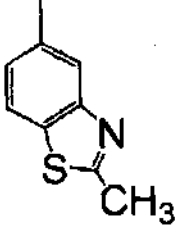
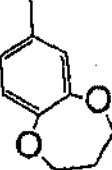
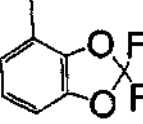
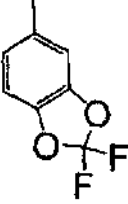
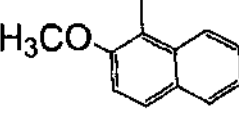
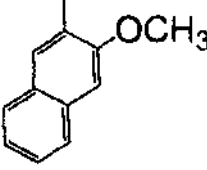
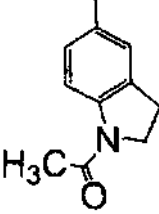
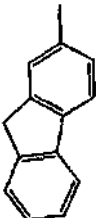
Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM(M+1)
539	-H		-H	-H	-H	355
540	-H	-H		-H	-H	358
541	-H	-H	-CH ₂ N(i-Pr) ₂	-H	-H	358
542	-H	-CF ₃	-H	-CF ₃	-H	381

Tabla 58
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
543		287
544		289
545		295
546		296
547		296
548		297

Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
549		298
550		300
551		301
552		303
553		303
554		309
555		310
556		313
557		316

Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
558		316
559		317
560		325
561		325
562		325
563		325
564		328
565		333

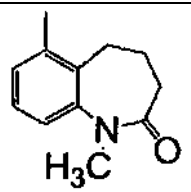
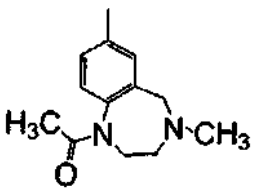
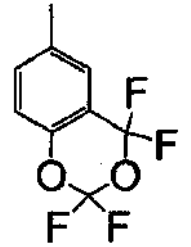
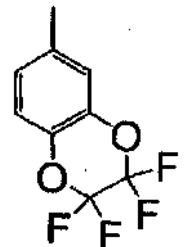
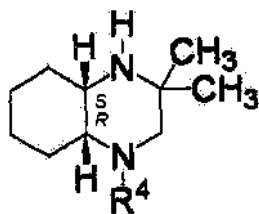
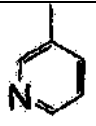
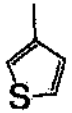
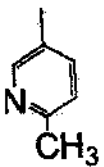
Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
566		342
567		371
568		375
569		375

Tabla 59
Configuración absoluta

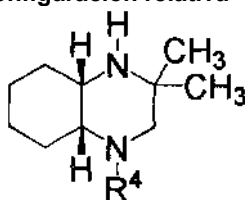


5

Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
570		246
571		251
572		260

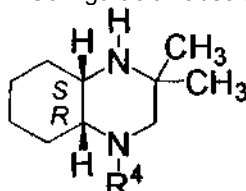
Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
573		260
574		265
576		276
576		296
577		301
578		314

Tabla 63
Configuración relativa



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
588		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,3 (2H, m), 1,3-1,45 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,11 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,68 (3H, d, J = 0,6 Hz), 3,7-4,4 (3H, m), 6,82 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,1 Hz), 8,09 (1H, a), 9,83 (1H, a)	2 Clorhidrato

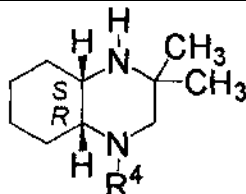
Tabla 64
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
589		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,07-1,15 (18H, m), 1,17-1,34 (12H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,64-1,86 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,4, 9,1 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
590		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,13 (18H, d, J = 7,3 Hz), 1,20-1,36 (12H, m), 1,36-1,64 (2H, m), 1,68-1,86 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,12 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
591		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03-1,12 (18H, m), 1,12-1,32 (12H, m), 1,32-1,65 (2H, m), 1,66-1,84 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,08 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,73-3,81 (1H, m), 3,88 (3H, s), 5,17 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,24 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2,5, 9,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,4 Hz).	-
592		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14 (18H, d, J = 6,6 Hz), 1,19-1,35 (13H, m), 1,35-1,65 (1H, m), 1,65-1,84 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,93 (2H, d, J = 1,0 Hz), 6,96 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,77 (1H, s).	-

5

Tabla 65
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
593		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,33 (9H, m), 1,33-1,50 (2H, m), 1,64-1,84 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,49-3,56 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m).	-

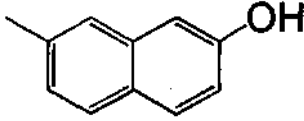
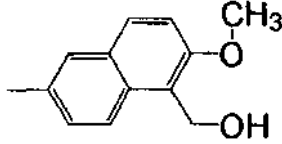
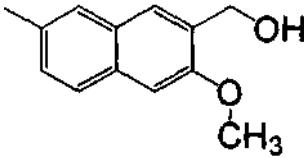
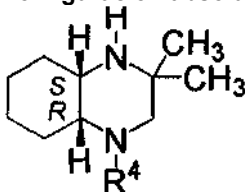
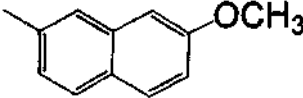
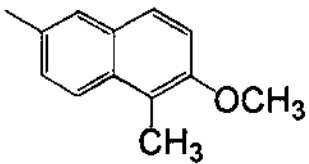
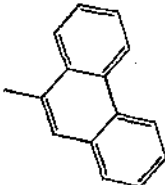
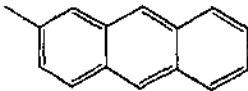
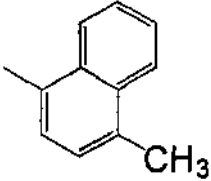
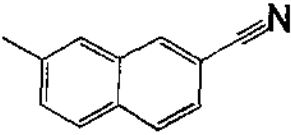
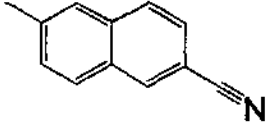
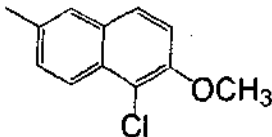
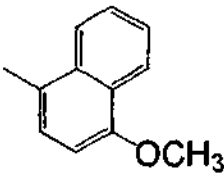
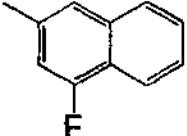
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
594		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,17-1,36 (9H, m), 1,36-1,52 (2H, m), 1,65-1,86 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,13 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4, 9,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
595		RMN 1H (DMSO-d ₆) ppm: 1,1-1,2 (1H, m), 1,2-1,4 (8H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,89 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,22 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,62 (1H, a), 3,85 (3H, s), 3,95-4,05 (1H, m), 4,85 (2H, s), 6,53 (2H, s), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,5, 9,5 Hz), 7,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,4 Hz).	Fumarato
596		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99 (1H, a), 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,5 (2H, m), 1,5-1,85 (4H, m), 2,44 (1H, a), 2,81 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,93 (3H, s), 4,79 (2H, s), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-

Tabla 66

Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
597		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,65 (11H, m), 1,65-1,9 (4H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,13 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,50 (1H, s a), 3,75-3,85 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
598		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,08 (1H, a), 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,5 (2H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,07 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,4 Hz).	-
599		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,81-1,00 (1H, m), 1,03-1,13 (1H, m), 1,27 (3H, s), 1,33-1,43 (2H, m), 1,46 (3H, s), 1,54-1,72 (2H, m), 1,72-1,82 (1H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,3-3,4 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,5-7,55 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 8,55-8,65 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).	-

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
600		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00 (1H, a), 1,19-1,37 (8H, m), 1,39-1,51 (2H, m), 1,68-1,79 (3H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,18 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,3-7,45 (3H, m), 7,8-7,95 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, s).	-
601		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,0 (1H, m), 1,0-1,1 (1H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,5-1,65 (7H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,76 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,3-3,5 (1H, m), 3,51 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,15-4,3 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,5-7,65 (2H, m), 7,95-8,15 (2H, m), 8,25-8,35 (1H, m), 9,6-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
602		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,29-1,51 (6H, m), 1,56 (3H, s), 1,65-2,1 (5H, m), 3,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,2-4,3 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,5, 9,2 Hz), 7,87-7,98 (2H, m), 8,11-8,29 (2H, m), 9,74 (1H, a).	Clorhidrato
603		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,32-1,54 (6H, m), 1,58 (3H, s), 1,67-1,90 (3H, m), 1,90-2,14 (2H, m), 3,11 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,71 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,5-7,65 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,25-8,45 (2H, m), 9,9-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
604		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96 (1H, a), 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,5 (2H, m), 1,65-1,9 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 3,99 (3H, s), 6,95 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 2,5, 9,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,06 (1H, d, J = 9,3 Hz).	-
605		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,0 (1H, m), 1,1-1,2 (1H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,55-1,7 (4H, m), 1,7-1,85 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,3-3,6 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,15-4,3 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,5-7,55 (1H, m), 7,55-7,6 (1H, m), 7,95 (1H, a), 8,16 (1H, dd, J = 1,0, 8,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,45-9,6 (1H, m).	Clorhidrato
606		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,26-1,51 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,66-2,12 (5H, m), 3,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,57 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,74-3,86 (1H, m), 4,15-4,26 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,28-7,37 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,23 (1H, a), 9,90 (1H, a).	Clorhidrato

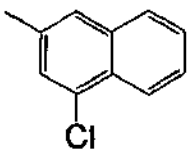
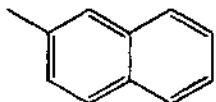
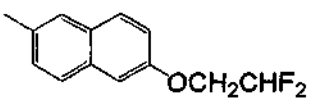
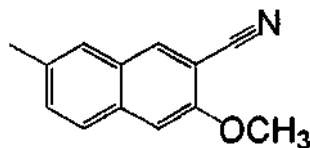
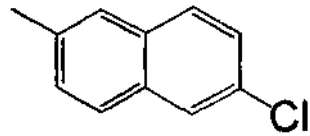
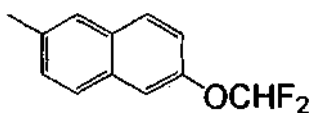
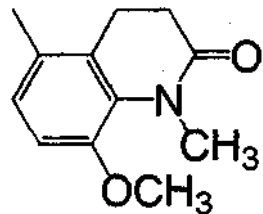
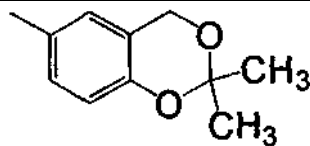
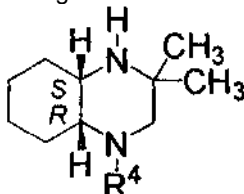
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
607		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,28-1,52 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,64-1,97 (4H, m), 2,02-2,16 (1H, m), 3,08 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36-7,45 (1H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,1-8,35 (1H, m), 9,90 (1H, a).	Clorhidrato
608		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,26-1,52 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,66-2,02 (4H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,51 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,65-3,9 (2H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,22-7,3 (1H, m), 7,35-7,47 (2H, m), 7,65-7,85 (3H, m), 8,1-8,3 (1H, m), 9,8-10,0 (1H, m).	2 Clorhidrato
609		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,06-1,16 (1H, m), 1,16-1,39 (8H, m), 1,46-1,78 (4H, m), 1,78-1,93 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,9-4,0 (5H, m), 4,30-4,42 (2H, m), 6,27-6,58 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,61-7,68 (2H, m).	1/2 Fumarato
610		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,23-1,52 (6H, m), 1,59 (3H, s), 1,64-2,03 (4H, m), 2,03-2,16 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,45 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,75-3,85 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,1-4,2 (1H, m), 4,77 (1H, a), 7,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,25-8,4 (1H, m), 10,13 (1H, a).	2 Clorhidrato
611		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,12-1,20 (1H, m), 1,21-1,39 (8H, m), 1,47-1,79 (4H, m), 1,79-1,95 (1H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,85-3,75 (5H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 6,54 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,65-7,75 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 2,1 Hz).	Fumarato
612		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,19 (1H, m), 1,19-1,40 (8H, m), 1,46-1,80 (4H, m), 1,80-1,96 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,9-4,3 (5H, m), 6,51 (1H, s), 7,05-7,45 (4H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,7-7,8 (2H, m).	1/2 Fumarato
613		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,15 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,7-1,8 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,4-2,5 (1H, m), 2,6-2,75 (2H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,85-3,95 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,99 (1H, a), 9,64 (1H, a).	Clorhidrato
614		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,37 (9H, m), 1,42 (6H, s), 1,47-1,85 (5H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,95 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,53 (1H, a), 3,63-3,73 (1H, m), 4,74 (2H, s), 6,52 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 2,8, 9,0 Hz).	Fumarato

Tabla 67

Configuración absoluta

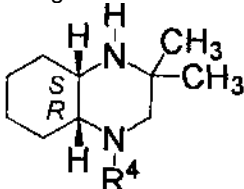


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
615		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,91-1,09 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,31-1,43 (5H, m), 1,54-1,78 (3H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,55-2,65 (4H, m), 3,15 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,4-3,5(1H, m), 3,65-3,7 (1H, m), 6,72-6,77 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz).	-
616		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,85-1,08 (3H, m), 1,21 (3H, s), 1,29-1,42 (5H, m), 1,52-1,68 (2H, m), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,77 (3H, d, J = 0,9 Hz), 3,02-3,12 (1H, m), 3,20 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,66 (1H, a), 6,91 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 0,7, 8,0 Hz).	-
617		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,90-1,08 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,32-1,43 (5H, m), 1,45-1,78 (3H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,14 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,33-3,42 (1H, m), 3,62-3,71 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 4,1,8,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,4hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,7, 5,4 Hz).	-
618		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,3-1,45 (5H, m), 1,45-1,8 (4H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,14 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,4 Hz).	-
619		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,08 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,30-1,43 (5H, m), 1,47-1,78 (3H, m), 1,82-1,96 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,13 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,42-3,52 (1H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 5,5 Hz).	-
620		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,94 (1H, a), 1,14-1,33 (8H, m), 1,33-1,49 (2H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,97 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz).	-
621		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,02-1,19 (2H, m), 1,32-1,44 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,58-1,88 (3H, m), 1,92-2,09 (2H, m), 3,00 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,46 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 6,96 (1H, dd, J = 2,0, 11,0 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 2,2, 9,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,14 (1H, a), 9,76 (1H, a).	Clorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
622		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,12 (2H, m), 1,13-2,02 (13H, m), 2,66 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,22 (1H, a), 3,45-3,6 (1H, m), 3,77 (1H, a), 3,96 (3H, s), 6,81 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,13 (1H, s).	-
623		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,94-1,12 (2H, m), 1,28-1,43 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,58-2,07 (5H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,41 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 4,15-4,25 (1H, m), 7,11 (1H, dd, J = 6,5, 12,6 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 3,8, 5,4 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,05 (1H, a), 9,85 (1H, a).	Clorhidrato
624		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,17-1,52 (6H, m), 1,52-1,63 (3H, m), 1,63-1,74 (1H, m), 1,74-1,98 (3H, m), 1,98-2,16 (1H, m), 2,33 (3H, d, J = 1,0 Hz), 3,03 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,33-3,5 (1H, m), 3,53-3,97 (2H, m), 4,03-4,18 (1H, m), 7,03- 7,12 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 2,1,8,9 Hz), 7,4- 7,5 (1H, m), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,1-8,35 (1H, m), 9,8-10,1 (1H, m).	2 Clorhidrato
625		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,49-1,93 (6H, m), 2,31 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,83 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,19 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,25-3,85 (3H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 6,52 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,3, 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz).	Fumarato
626		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,09-1,17 (1H, m), 1,17-1,41 (8H, m), 1,45-1,76 (4H, m), 1,76-1,89 (1H, m), 2,47 (3H, d, J = 1,1 Hz), 2,78 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,11 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,47 (3H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,99 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz).	1/2 Fumarato

Tabla 68

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
627		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99 (1H, a), 1,20 (3H, s), 1,22 (3H, s), 1,29-1,51 (4H, m), 1,68-1,82 (3H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 2,79 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,91 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,2-4,3 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (2H, s), 7,77 (1H, d, J = 8,9 Hz).	-
628		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,35-1,63 (9H, m), 1,69-1,97 (3H, m), 1,97-2,16 (2H, m), 3,05-3,35 (1H, m), 3,35-4,3 (2H, m), 4,3-4,8 (2H, m), 7,1-7,35 (1H, m), 7,4-7,75 (1H, m), 8,0-8,2 (1H, m), 8,25-8,7 (2H, m), 9,85-10,35 (1H, m).	2 Clorhidrato

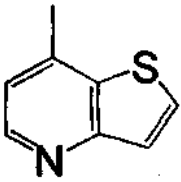
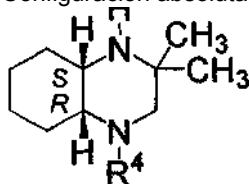
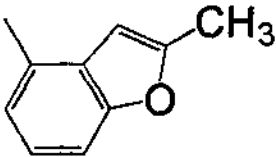
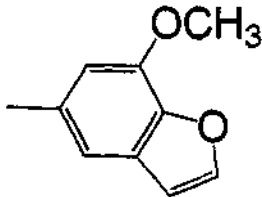
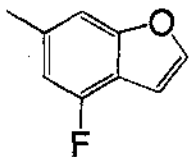
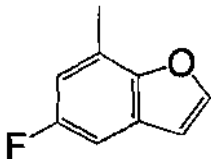
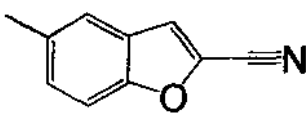
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
629		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,43-1,54 (5H, m), 1,64 (3H, s), 1,71-1,83 (2H, m), 1,83-2,06 (2H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,4-2,6 (1H, m), 3,56 (1H, d, J = 15,1 Hz), 3,85-4,0 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,65-4,75 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,5-8,6 (2H, m), 8,9-9,1 (1H, m), 10,35-10,65 (1H, m), 15,15 (1H, a).	2 Clorhidrato

Tabla 69

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
630		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,85-1,17 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,33-1,45 (2H, m), 1,5-1,78 (3H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,45 (3H, d, J = 1,0 Hz), 2,80 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,55-3,64 (2H, m), 6,39 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 0,5, 7,7 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz).	-
631		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,10-1,27 (5H, m), 1,29 (3H, s), 1,35-1,48 (2H, m), 1,48-1,83 (5H, m), 2,77-2,89 (2H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 4,01 (3H, s), 6,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,58 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,0 Hz).	-
632		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,22 (2H, m), 1,34-1,45 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,60-2,07 (5H, m), 3,13 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,28 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,88-3,89 (1H, m), 3,89-4,02 (1H, m), 6,62 (1H, dd, J = 2,1, 12,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 1,3, 8,7 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 0,7, 2,2 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,05-8,2 (1H, m), 9,7-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
633		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,16-1,35 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,66-1,92 (3H, m), 1,92-2,14 (2H, m), 3,25 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,85-4,0 (1H, m), 4,2-4,35 (1H, m), 6,68 (1H, dd, J = 2,4, 12,1 Hz), 6,89-7,04 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,26 (1H, a), 9,89 (1H, a).	Clorhidrato
634		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,18-1,36 (2H, m), 1,36-1,49 (4H, m), 1,49-1,57 (3H, m), 1,62-1,94 (4H, m), 1,94-2,12 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,25-3,4 (1H, m), 3,75-3,9 (1H, m), 3,95-4,15 (1H, m), 7,22 (1H, s), 7,37 (1H, dd, J = 2,5, 9,3 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,95 (1H, s), 8,18 (1H, a), 9,6-10,1 (1H, m).	Clorhidrato

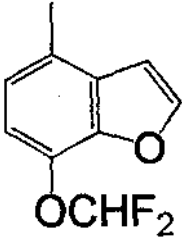
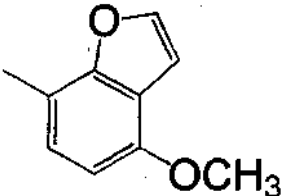
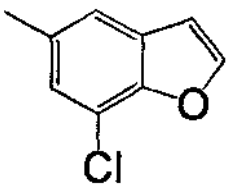
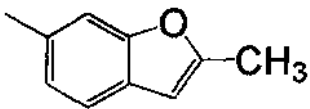
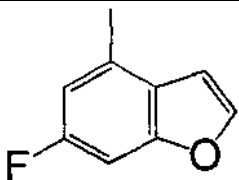
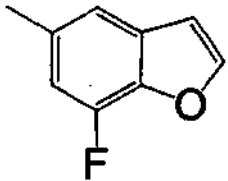
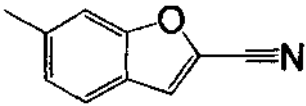
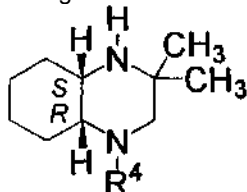
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
635		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,1 (2H, m), 1,2-1,35 (7H, m), 1,45-1,85 (4H, m), 1,85-2,05 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,9-4,4 (5,5H, m), 6,52 (1,5H, s), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,0-7,4 (3H, m), 8,00 (1H, d, J = 2,2 Hz).	3/4 Fumarato
636		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,35-1,44 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,59-2,07 (5H, m), 3,05 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,27 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,84 (3H, s), 3,89-4,02 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, J = 2,2 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,0-8,2 (1H, m), 9,55-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
637		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,21-1,37 (2H, m), 1,37-1,49 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,63-1,92 (4H, m), 1,92-2,10 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,06 (1H, a), 9,72 (1H, a)	Clorhidrato
638		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,18-1,37 (2H, m), 1,37-1,48 (4H, m), 1,55 (3H, s), 1,61-1,98 (4H, m), 1,99-2,15 (1H, m), 2,38 (3H, s), 3,00 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,28 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,85 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,34 (1H, a), 6,40 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,05 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,22 (1H, a), 10,07 (1H, a).	2 Clorhidrato
639		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,28-1,48 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,64-1,93 (4H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,99 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,5-3,95 (2H, m), 4,05-4,15 (1H, m), 6,83-6,92 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,83 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, a), 9,82 (1H, a).	2 Clorhidrato
640		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,18-1,49 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,62-1,93 (4H, m), 1,95-2,12 (1H, m), 3,00 (1H, d, J=13,2 Hz), 3,30 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,85 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 4,95 (1H, a), 6,91 (1H, dd, J = 2,1, 3,0 Hz), 6,94 (1H, d, J 2,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 2,1, 14,3 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,14 (1H, a), 9,89 (1H, a).	2 Clorhidrato
641		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,12-1,29 (8H, m), 1,29-1,40 (2H, m), 1,45-1,76 (4H, m), 1,82-1,96 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,6 Hz), 2,85-3,85 (4H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 6,55 (2H, s), 7,08 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,88 (1H, d, J = 0,6 Hz).	Fumarato

Tabla 70

Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
642		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,10-1,20 (20H, m), 1,22 (3H, s), 1,25-1,36 (4H, m), 1,37-1,50 (2H, m), 1,64-1,88 (7H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,02 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,0, 8,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 0,9 Hz).	-
643		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,11-1,19 (19H, m), 1,21 (3H, s), 1,23-1,32 (2H, m), 1,35 (3H, s), 1,37-1,47 (2H, m), 1,63-1,86 (6H, m), 1,90-2,04 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,6, 8,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 0,8 Hz).	-
644		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14-1,23 (21H, m), 1,23-1,33 (6H, m), 1,38-1,50 (2H, m), 1,63-1,88 (4H, m), 1,93-2,06 (3H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,00 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,44-3,50 (1H, m), 3,56-3,65 (1H, m), 6,88-6,94 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 0,4 Hz), 7,42-7,47 (1H, m).	-
645		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,02-1,17 (21H, m), 1,19 (3H, s), 1,31-1,42 (5H, m), 1,59-1,77 (6H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,45-3,6 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 3,4, 8,3 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,2, 3,2 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,2, 12,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-
646		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95 (1H, a), 1,15-1,30 (26H, m), 1,32-1,49 (2H, m), 1,63-1,82 (4H, m), 1,93-2,08 (3H, m), 2,78 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,23-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, d, J = 9,4 Hz).	-
647		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,07-1,16 (19H, m), 1,17-1,32 (8H, m), 1,32-1,48 (2H, m), 1,61-1,89 (7H, m), 2,8-2,9 (2H, m), 3,5-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz).	-

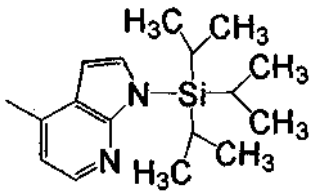
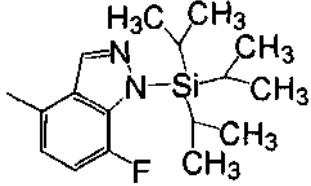
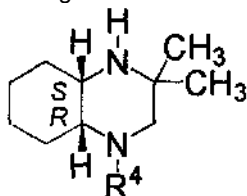
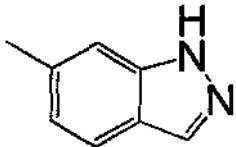
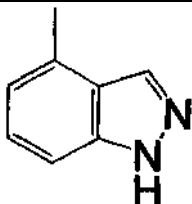
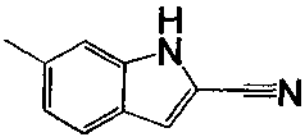
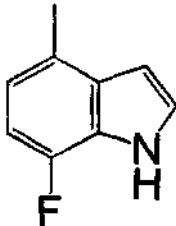
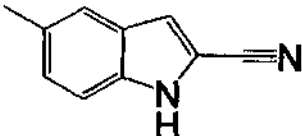
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
648		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03-1,17 (19H, m), 1,19-1,36 (8H, m), 1,36-1,49 (2H, m), 1,63-1,90 (6H, m), 1,95-2,11 (1H, m), 3,05 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,38 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,6 Hz).	-
649		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,1-1,18 (19H, m), 1,18-1,22 (4H, m), 1,34 (3H, s), 1,36-1,44 (2H, m), 1,61-1,83 (7H, m), 1,85-1,98 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,07 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,6-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 6,30 (1H, dd, J = 3,0, 8,2 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,2, 12,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).	-

Tabla 71

Configuración absoluta



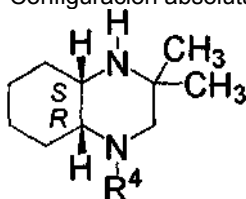
5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
650		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03 (1H, a), 1,15-1,34 (8H, m), 1,34-1,52 (2H, m), 1,62-1,90 (4H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,43-3,55 (1H, m), 3,69-3,81 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 2,0, 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,89 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,76 (1H, a).	-
651		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,25 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,37-1,47 (2H, m), 1,64-1,80 (3H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 6,4-6,45 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 8,11 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,05 (1H, a).	-
652		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95 (1H, a), 1,15-1,33 (8H, m), 1,33-1,50 (2H, m), 1,64-1,88 (4H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 0,8, 2,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,22 (1H, bs).	-
653		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,13 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,27-1,45 (5H, m), 1,58-1,79 (3H, m), 1,79-1,94 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,08 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,6-3,7 (2H, m), 6,35 (1H, dd, J = 3,8, 8,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,3, 5,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,3, 10,7 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,8, 2,8 Hz), 8,33 (1H, a).	-
654		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-1,25 (6H, m), 1,28 (3H, s), 1,31-1,48 (2H, m), 1,63-1,82 (4H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,89 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 0,7, 2,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,64 (1H, a).	-

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
655		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,25 (2H, m), 1,25-1,35 (7H, m), 1,45-1,9 (5H, m), 2,55-4,35 (6H, m), 6,27 (1H, dd, J = 1,9, 3,3 Hz), 6,49 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 2,9, 2,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 11,30 (1H, s).	1/2 Fumarato
656		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00 (1H, a), 1,18-1,36 (7H, m), 1,36-1,52 (3H, m), 1,64-1,83 (3H, m), 1,98-2,13 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,43 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,52 (1H, a), 4,0-4,1 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,03 (1H, d = 5,7 Hz), 9,99 (1H, a).	-
657		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,03-1,17 (2H, m), 1,22 (3H, s), 1,33 (3H, s), 1,36-1,45 (2H, m), 1,62-1,79 (3H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,65-3,7 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 3,3, 8,3 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,3, 10,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 3,3 Hz), 10,26 (1H, a).	-

Tabla 72

Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
658		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,75-1,65 (11H, m), 1,65-1,9 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,46-3,54 (1H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,51 (1H, d, J = 1,6 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,1,9,0 Hz), 7,02 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
659		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,85-1,15 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,32 (3H, s), 1,35-1,45 (1H, m), 1,6-1,8 (4H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,10 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,6-3,7 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,20 (1H, s), 7,25-7,3 (1H, m).	-
660		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,25 (2H, m), 1,25-1,4 (7H, m), 1,45-1,9 (5H, m), 2,93 (2H, s), 3,38 (3H, a), 3,63 (1H, a), 3,70-3,83 (4H, m), 6,28 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,53 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,6 Hz).	Fumarato

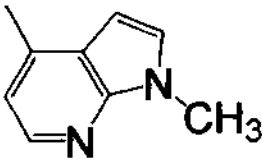
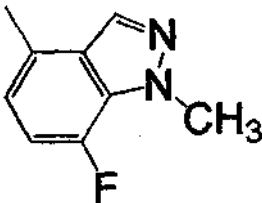
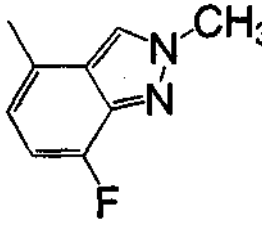
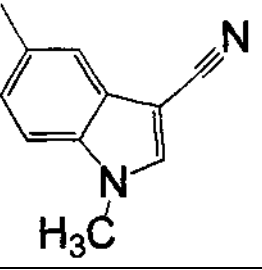
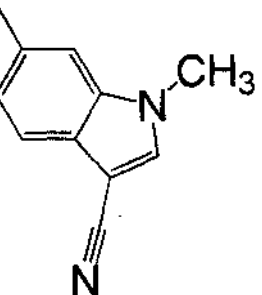
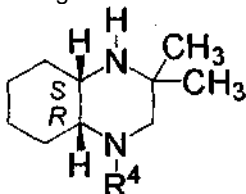
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
661		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,4 (9H, m), 1,5-1,8 (4H, m), 1,95-2,15 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,43 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,55 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 5,6 Hz).	Fumarato
662		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,30-1,42 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,54 (3H, s), 1,57-1,66 (1H, m), 1,69-1,98 (3H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,99 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,26 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,9-4,0 (1H, m), 4,05-4,2 (4H, s), 6,39 (1H, dd, J = 3,0, 8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 11,8 Hz), 8,14 (1H, a), 8,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,95 (1H, a).	Clorhidrato
663		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,16 (2H, m), 1,34-1,44 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,52 (3H, s), I. 5,8-1,95 (4H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 4,17 (3H, s), 6,24 (1H, dd, J = 3,2, 8,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,0, 11,5 Hz), 7,95-8,2 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 2,7 Hz), 9,75-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
664		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,3 (2H, m), 1,3-1,45 (7H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 1,7-1,9 (3H, m), 2,97 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,17 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,72 (1H, a), 3,81 (3H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 6,58 (6H, s), 6,98 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,2, 9,1 Hz), 7,49 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,10 (1H, s).	3 Fumarato
665		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,15 (1H, m), 1,15-1,35 (9H, m), 1,45-1,75 (3H, m), 1,75-1,9 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,0-3,6 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,90 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,0, 8,9 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H, s).	1/2 Fumarato

Tabla 73

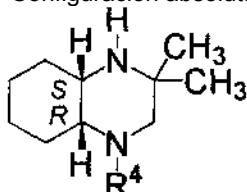
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
666		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,25 (2H, m), 1,31-1,42 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,49 (3H, s), 1,58-1,69 (1H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 1,84-2,05 (3H, m), 2,05-2,2 (1H, m), 2,70-2,92 (5H, m), 3,24 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,45-3,57 (1H, m), 3,80-3,93 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 2,0, 11,6 Hz), 6,66-6,76 (1H, m), 7,9-8,2 (1H, m), 9,7-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
667		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,21 (2H, m), 1,29-1,41 (1H, m), 1,48 (6H, s), 1,55-1,67 (1H, m), 1,67-2,06 (5H, m), 2,07-2,21 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,78-3,00 (4H, m), 3,21-3,39 (2H, m), 3,78-3,89 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 4,4, 8,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz), 8,01 (1H, a), 9,74 (1H, a).	Clorhidrato
668		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10-1,24 (1H, m), 1,34-1,42 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,58-2,03 (6H, m), 2,03-2,19 (1H, m), 2,72-2,95 (5H, m), 3,27 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,38-3,55 (1H, m), 3,79-3,95 (1H, m), 4,28-4,11 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,9-8,1 (1H, m), 9,6-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
669		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,20-1,48 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,63-1,93 (4H, m), 1,93-2,10 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,29 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,7-3,85 (1H, m), 3,9-4,05 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,5, 8,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,15 (1H, a), 9,86 (1H, a).	Clorhidrato
670		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,25 (9H, m), 1,25-1,4 (1H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,06 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,1-3,63 (3H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 6,57 (2H, s), 6,71 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,75-6,81 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 8,3 Hz).	Fumarato
671		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,31 (2H, m), 1,35-1,46 (4H, m), 1,50 (3H, s), 1,61-1,87 (4H, m), 1,93-2,07 (1H, m), 2,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,11 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 5,88-5,95 (2H, m), 6,32 (1H, d, J = 2,4, 8,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,9-8,15 (1H, m), 9,7-9,9 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 74

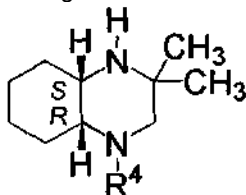
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
672		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,02-1,15 (19H, m), 1,15-1,28 (11H, m), 1,29-1,46 (2H, m), 1,60-1,76 (4H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,83 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 6,69-6,74 (2H, m), 6,74-6,79 (2H, m).	-
673		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,11 (18H, d, J = 7,0 Hz), 1,16-1,33 (11H, m), 1,33-1,59 (3H, m), 1,65-1,78 (4H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,8 Hz), 2,97 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,4-3,45 (1H, m), 3,55-3,6 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 1,9, 7,6 Hz), 6,37 (1H, dd, J = 2,3, 2,3 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 2,4, 7,8 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,1,8,1 Hz).	-
674		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,04-1,15 (19H, m), 1,15-1,30 (11H, m), 1,32-1,47 (2H, m), 1,47-1,77 (4H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,92 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,41-3,48 (1H, m), 3,54-3,63 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,78-4,88 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J = 3,0, 8,7 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,9 Hz).	-
675		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,06-1,14 (18H, m), 1,15-1,29 (12H, m), 1,29-1,48 (2H, m), 1,58-1,76 (4H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,8 Hz), 2,83 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 6,40-6,48 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,9, 14,1 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,4, 9,4 Hz).	-
676		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,11 (18H, d, J = 7,3 Hz), 1,16-1,21 (4H, m), 1,21-1,33 (7H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,47-1,78 (5H, m), 2,66 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,81 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 3,0, 8,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 3,0 Hz).	-
677		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,06-1,11 (18H, m), 1,11-1,22 (7H, m), 1,23 (3H, s), 1,25-1,80 (8H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,01 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,73 (2H, s), 6,79-6,85 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m).	-
678		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,05-1,12 (18H, m), 1,12-1,48 (13H, m), 1,48-1,82 (5H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,99 (1H, d, J=12,0 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,77 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 2,4, 13,9 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz).	-
679		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03 (18H, d, J = 2,4 Hz), 1,13-1,27 (9H, m), 1,27-1,77 (6H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,80 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 4,96 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz).	-

Tabla 75

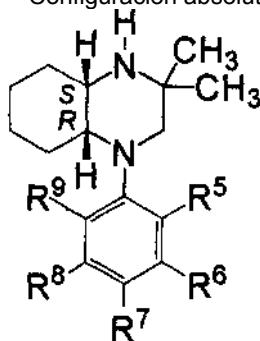
Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
680		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,02-1,30 (9H, m), 1,30-1,49 (2H, m), 1,50-1,83 (4H, m), 2,70 (1H, d, J = 10,4 Hz), 2,81 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,4-3,6 (2H, m), 6,75 (4H, bs).	-
681		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,16-1,30 (8H, m), 1,30-1,49 (3H, m), 1,60-1,83 (4H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,03 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,38-3,45 (1H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 6,17-6,23 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J = 2,3, 2,3 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 2,2, 8,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz).	-
682		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,25 (2H, m), 1,3-1,4 (7H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,97 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,63-3,78 (5H, m), 4,44 (2H, s), 6,54 (3H, s), 3/2 Fumarato 6,73 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,8 Hz).	-
683		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,09-2,34 (16H, m), 2,81 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,85-3,1 (1H, m), 3,5-3,6 (1H, m), 3,6-3,75 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 8,8 Hz).	-
684		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,60 (12H, m), 1,61-1,83 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,4-3,45 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,56 (2H, s), 6,80-6,86 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m).	-
685		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92 (1H, a), 1,16-1,36 (8H, m), 1,37-1,48 (2H, m), 1,57 (1H, a), 1,62-1,84 (4H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,02 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,62 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 2,5, 14,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz).	-
686		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,02 (1H, m), 1,02-1,18 (7H, m), 1,19-1,32 (1H, m), 1,35-1,66 (5H, m), 1,69-1,83 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,32 (1H, a), 3,41-3,50 (1H, m), 4,43 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 2,9, 8,7 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,55 (1H, s).	-

Tabla 76

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
687	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,3 (2H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,10 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,68 (3H, s), 3,7-3,9 (2H, m), 4,35-5,75 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 8,11 (1H, a), 9,92 (1H, a).	2 Clorhidrato
688	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,1 (2H, m), 1,17 (3H, s), 1,31 (3H, s), 1,35-1,43 (2H, m), 1,55-1,75 (3H, m), 1,78-1,93 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,42 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,83-2,91 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J = 2,1, 7,1 Hz), 6,99-7,09 (2H, m).	-
689	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,17 (2H, m), 1,3-1,43 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,56-1,68 (1H, m), 1,68-1,87 (2H, m), 1,87-2,1 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,62 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,11-3,23 (1H, m), 3,25-3,45 (1H, m), 3,78-3,92 (1H, m), 6,92-7,04 (2H, m), 7,08-7,22 (2H, m), 8,03 (1H, a), 9,65-9,95 (1H, m). "	Clorhidrato
690	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,18-1,35 (2H, m), 1,35-1,48 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,9 (4H, m), 1,98- 2,04 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,25 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,1-4,45 (1H, m), 6,8-6,87 (2H, m), 6,98- 7,07 (2H, m), 8,05-8,25 (1H, m), 9,8-10,05 (1H, m). "	2 Clorhidrato

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
691	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	(DMSO-d6) δ ppm: 0,98-1,15 (2H, m), 1,3-1,42 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,55-1,67 (1H, m), 1,67-1,83 (2H, m), 1,83-2,008 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,59 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,05-3,15 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,82-3,96 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,98 (1H, a), 9,65-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
692	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,22-1,47 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,63-1,93 (4H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,27 (3H, s), 2,93 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,8-4,1 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 3,0, 8,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,1-8,3 (1H, m), 9,85-10,05 (1H, m).	2 Clorhidrato
693	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,16-1,33 (2H, m), 1,36-1,45 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,9 (4H, m), 2,0-2,08 (1H, m), 2,18 (3H, d, J = 1,7 Hz), 2,93 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,21 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,9-4,0 (1H, m), 4,15-4,55 (1H, m), 6,72-6,8 (1H, m), 6,81-6,89 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 9,1,9,1 Hz), 8,05-8,25 (1H, m), 9,85-10,1 (1H, m).	2 Clorhidrato
694	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,56-1,84 (3H, m), 1,84-2,06 (2H, m), 2,20 (3H, d, J = 2,2 Hz), 2,67 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 3,29-3,42 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,9, 15,3 Hz), 8,02 (1H, a), 9,72 (1H, a).	Clorhidrato
695	-H	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,46 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,63-1,95 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,95 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,47 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 6,77 (1H, dd, J = 1,4, 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J = 8,1,8,1 Hz), 8,17 (1H, a), 9,85 (1H, a).	Clorhidrato

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
696	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,3- 1,4 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,62 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,1-3,2 (1H,m), 3,3-3,4 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,8-3,9 (1H, m), 6,61 (1H, d, J=7,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 81,8,1 Hz), 8,01 (1H, a), 9,71 (1H, a).	Clorhidrato
697	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,24-1,47 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,63-1,91 (4H, m), 1,91-2,08 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,23-3,42 (1H, m), 3,66-3,80 (1H, m), 3,94-4,08 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,12 (1H, a), 9,82 (1H, a).	Clorhidrato
698	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,45 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,65-1,9 (4H, m), 2,0-2,05 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,4, 13,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 8,0-8,3 (1H, m), 9,75-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
699	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,21-1,35 (2H, m), 1,35-1,48 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,63-1,95 (4H, m), 1,98-2,12 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,32 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,9-4,05 (1H, m), 6,85-7,26 (5H, m), 8,20 (1H, a), 9,99 (1H, a).	Clorhidrato
700	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,49 (6H, m), 1,49-1,57 (3H, m), 1,65-1,95 (4H, m), 1,95-2,09 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,39-3,48 (1H, m), 3,71-3,83 (1H, m), 3,98-4,09 (1H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,16-7,24 (2H, m), 8,16 (1H, a), 9,65-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
701	-H	-Cl	-CN	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10 (3H, s), 1,15-1,25 (4H, m), 1,25-1,45 (2H, m), 1,45-1,7 (4H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 12,8 Hz), 2,85- 3,85 (4H, m), 3,85- 3,95 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz).	1/2 Fumarato

ES 2 553 387 T3

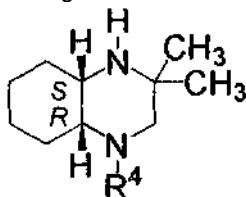
Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
702	-H	-F	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,25-1,5 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,65-2,1 (5H, m), 2,97 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,54 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 2,2, 9,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,9, 14,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,0, 9,0 Hz), 8,24 (1H, a), 9,92 (1H, a).	Clorhidrato
703	-H	-F	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10-1,37 (9H, m), 1,44-1,75 (4H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,15 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,25-3,45 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,51 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 2,1, 9,1 Hz), 6,81-7,24 (3H, m)	1/2 Fumarato
704	-H	-Cl	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,07-1,36 (9H, m), 1,43-1,58 (1H, m), 1,58-1,72 (3H, m), 1,73-1,89 (1H, - m), 2,67 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,0-3,7 (4H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,52 (1H, s), 6,82-7,24 (4H, m).	1/2 Fumarato
705	-H	-CHF ₂	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,41 (9H, m), 1,48-1,92 (5H, m), 2,75 (1H, d, J = 12,7 Hz), 2,8-4,4 (6H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,54 (2H, s), 6,62 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 2,1, 8,5 Hz), 7,0-7,4 (2H, m).	Fumarato
706	-H	-OCHF ₂	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97-1,36 (9H, m), 1,43-1,73 (4H, m), 1,73-1,87 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,95-3,8 (5H, m), 6,52 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,4 (2H, m).	1/2 Fumarato
707	-H	-OCHF ₂	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,11-1,37 (9H, m), 1,45-1,74 (4H, m), 1,77-1,91 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,75-4,2 (5H, m), 6,52 (1H, s), 6,73-6,83 (2H, m), 7,03-7,43 (2H, m).	1/2 Fumarato
708	-H	-CN	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,06-1,21 (7H, m), 1,21-1,36 (2H, m), 1,41-1,70 (4H, m), 1,74-1,89 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,9-3,75 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,54 (1H, s), 6,99-7,14 (4H, m).	1/2 Fumarato
709	-H	-OCHF ₂	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,75-1,9 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,8-4,3 (5H, m), 6,52 (1H, s), 6,71-7,38 (5H, m).	1/2 Fumarato
710	-H	-F	-OCHF ₂	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,22 (7H, m), 1,25-1,40 (2H, m), 1,42-1,72 (4H, m), 1,76-1,92 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,8-4,35 (5H, m), 6,53 (1H, s), 6,66-6,76 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 72,9 Hz).	1/2 Fumarato

ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
711	-H	-H	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-1,31 (2H, m), 1,32-1,49 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,89 (4H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,16 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,80-4,27 (4H, m), 6,18-6,50 (1H, m), 6,90 (4H, s), 8,0-8,25 (1H, m), 9,8-10,1 (1H, m).	2 Clorhidrato
712	-H	-F	-OCH ₂ CF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,20-1,46 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,63-1,89 (4H, m), 1,92-2,08 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,29 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,67-3,79 (1H, m), 3,88-4,01 (1H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 6,18-6,52 (1H, m), 6,68 (1H, dd, J = 1,8, 9,1 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,9, 14,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,5, 9,5 Hz), 8,0-8,2 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
713	-H	-CH ₃	-OCHCF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,06-1,16 (1H, m), 1,16-1,37 (8H, m), 1,45-1,88 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,69 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,1-3,9 (4H, m), 6,50 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 3,0, 8,9 Hz), 6,75-7,16 (3H, m).	1/2 Fumarato
714	-H	-OCH ₃	-OCHCF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,08-1,18 (1H, m), 1,18-1,27 (7H, m), 1,27-1,38 (1H, m), 1,44-1,60 (1H, m), 1,60-1,74 (3H, m), 1,74-1,88 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,08 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,15-3,85 (7H, m), 6,40 (1H, dd, J = 2,7, 8,9 Hz), 6,50 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,62-7,02 (2H, m).	1/2 Fumarato
715	-OCHCF ₂	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,94-1,14 (1H, m), 1,14-1,15 (1H, m), 1,18 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,28-1,43 (2H, m), 1,48 (1H, a), 1,61-1,73 (3H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,45-3,6 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 70,2, 81,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 6,93-6,99 (1H, m), 7,07-7,18 (2H, m)	-

Tabla 77

Configuración absoluta

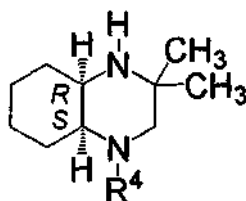


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
716		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,05-1,25 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,47 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,6-2,05 (5H, m), 2,15 (3H, d, J = 0,7 Hz), 2,70 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,20 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,25-3,4 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 1,0, 3,3 Hz), 7,9-8,1 (1H, m), 9,6-9,75 (1H, m).	-
717		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,6-1,7 (1H, m), 1,7-2,1 (4H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,65-3,75 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 7,06 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,9-8,0 (2H, m), 8,0-8,15 (1H, m), 9,6-9,8 (1H, m).	Clorhidrato

5

Tabla 78

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
718		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,08-1,15 (18H, m), l. 19-1,34 (12H, m), 1,35-1,48 (2H, m), 1,64-1,85 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,1 Hz).	
719		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,13 (18H, d, J = 7,3 Hz), 1,18-1,36 (12H, m), 1,36-1,65 (2H, m), 1,65-1,87 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,12 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz).	
720		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,04-1,12 (18H, m), 1,12-1,32 (12H, m), 1,32-1,64 (2H, m), 1,65-1,86 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,08 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,47-3,53 (1H, m), 3,73-3,81 (1H, m), 3,88 (3H, s), 5,17 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,24 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 2,5, 9,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,4 Hz).	

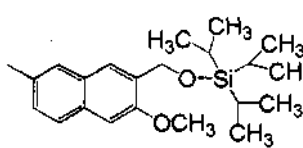
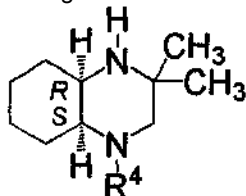
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
721		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14 (18H, d, J = 6,7 Hz), 1,19-1,33 (13H, m), 1,33-1,65 (1H, m), 1,65-1,84 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,93 (2H, d, J = 0,9 Hz), 6,96 (1H, s), 6,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 2,4, 9,0 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,77 (1H, s).	

Tabla 79

Configuración absoluta



5

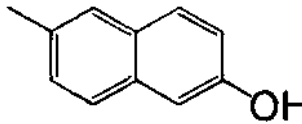
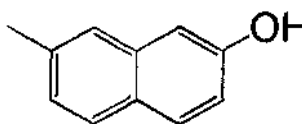
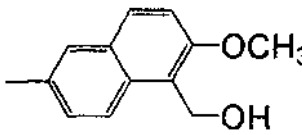
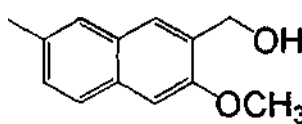
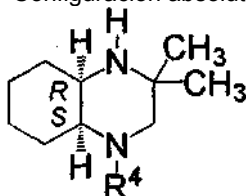
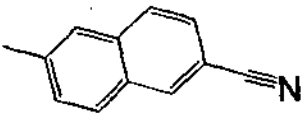
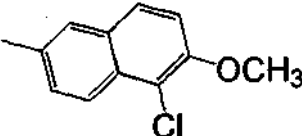
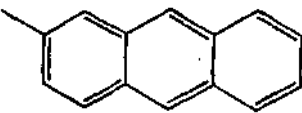
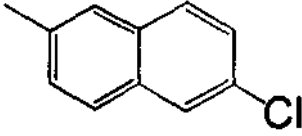
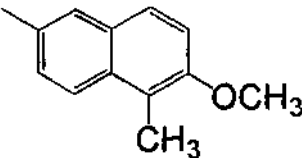
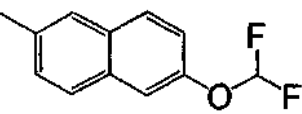
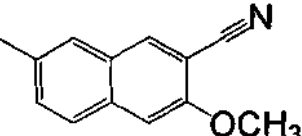
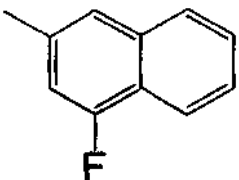
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
722		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14-1,51 (11H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,52-3,57 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 6,97 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,99-7,06 (2H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m).	-
723		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,18-1,36 (9H, m), 1,35-1,51 (2H, m), 1,66-1,86 (4H, m), 2,84 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,13 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,8-6,85 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,4, 9,1 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
724		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,2 (1H, m), 1,2-1,4 (8H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,86 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,20 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,58 (1H, a), 3,85 (3H, s), 3,9-4,0 (1H, m), 4,85 (2H, s), 6,54 (2H, s), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 2,5, 9,5 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,97 (1H, d, J = 9,4 Hz).	Fumarato
725		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97 (1H, a), 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,5 (2H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,42 (1H, t, J = 6,5 Hz), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,94 (3H, s), 4,79 (2H, d, J = 5,9 Hz), 6,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,02 (1H, s), 7,21-7,28 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,60 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-

Tabla 80

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
726		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,9-1,05 (1H, m), 1,05-1,2 (1H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,52 (3H, s), 1,55-1,65 (4H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 1,85-2,05 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,25-3,6 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,15-4,3 (1H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,5-7,55 (1H, m), 7,55-7,6 (1H, m), 7,96 (1H, a), 8,16 (1H, dd, J = 1,0, 8,3 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,1 Hz), 9,4-9,6 (1H, m).	Clorhidrato
727		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,0 (1H, m), 1,0-1,15 (1H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,5-1,65 (7H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 1,85-2,1 (2H, m), 2,59 (3H, s), 2,76 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,3-3,45 (1H, m), 3,51 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,15-4,3 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,5-7,65 (2H, m), 7,95-8,15 (2H, m), 8,25-8,35 (1H, m), 9,6-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
728		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,23-1,54 (6H, m), 1,58 (3H, s), 1,64-2,02 (4H, m), 2,02-2,15 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,50 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 3,9-4,53 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,22-7,32 (1H, m), 7,32-7,46 (2H, m), 7,65-7,82 (3H, m), 8,26 (1H, a), 10,02 (1H, a).	2 Clorhidrato
729		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,83-0,99 (1H, m), l. 021,13 (1H, m), 1,27 (3H, s), 1,32-1,42 (2H, m), 1,46 (3H, s), 1,54-1,71 (2H, m), 1,71-1,81 (1H, m), 1,85-1,99 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = ll. 1 Hz), 3,3-3,45 (2H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 7,15 (1H, s), 7,5-7,55 (2H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,7-7,8 (1H, m), 8,3-8,4 (1H, m), 8,55-8,65 (1H, m), 8,65-8,75 (1H, m).	-
730		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,9-1,65 (11H, m), 1,65-1,9 (4H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,13 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,50 (1H, s a), 3,75-3,85 (1H, m), 3,89 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,60 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
731		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,3-1,5 (6H, m), 1,55 (3H, s), 1,65-2,05 (5H, m), 3,08 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,8-3,9 (1H, m), 4,2-4,3 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 2,5, 9,2 Hz), 7,85-8,0 (2H, m), 8,11-8,2 (1H, m), 8,26 (1H, s), 9,6-9,75 (1H, m).	Clorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
732		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,32-1,54 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,66-2,13 (5H, m), 3,10 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 4,25-4,35 (1H, m), 7,29 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,5-7,65 (2H, m), 7,81 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,15-8,45 (2H, m), 9,92 (1H, a).	Clorhidrato
733		RMN 1H (DMSO) δ ppm: 1,0-1,35 (9H, m), l. 4-1,6 (2H, m), 1,6-1,7 (3H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,12 (1H, d, J = ll. 1 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,09 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,4, 9,5 Hz), 7,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,4 Hz).	-
734		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00 (1H, a), 1,19-1,37 (8H, m), 1,38-1,51 (2H, m), 1,67-1,79 (3H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,90 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,18 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,53 (1H, a), 3,8-3,9 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,3-7,45 (3H, m), 7,8-7,95 (3H, m), 8,15 (1H, s), 8,25 (1H, s).	-
735		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,25 (1H, m), 1,25-1,4 (8H, m), 1,5-1,95 (5H, m), 2,88 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,31 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,54 (1H, a), 3,95-4,05 (1H, m), 6,54 (2H, s), 7,13 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,67-7,76 (2H, m), 7,81 (1H, d, J=2,1 Hz).	Fumarato
736		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,09 (1H, a), 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,5 (2H, m), 1,65-1,85 (4H, m), 2,50 (3H, s), 2,82 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,07 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,90 (3H, s), 6,96 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,18 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 2,6, 9,4 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,3 Hz).	-
737		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,06-1,19 (1H, m), 1,19-1,39 (8H, m), 1,47-1,80 (4H, m), 1,80-1,96 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,9-4,4 (5H, m), 6,51 (1H, s), 7,05-7,45 (4H, m), 7,49 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,7-7,8 (2H, m).	1/2 Fumarato
738		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,23-1,54 (6H, m), 1,60 (3H, s), 1,66-2,06 (4H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 3,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,45 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 3,95 (3H, s), 4,1-4,2 (1H, m), 4,77 (1H, a), 7,25 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,46 (1H, s), 7,58 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,81 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,23 (1H, s), 8,25-8,4 (1H, m), 10,18 (1H, a).	2 Clorhidrato
739		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,27-1,50 (6H, m), 1,58 (3H, s), 1,65-2,13 (5H, m), 3,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,73-3,87 (1H, m), 4,14-4,26 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,28-7,38 (2H, m), 7,43-7,52 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,15-8,4 (1H, m), 9,9-10,1 (1H, m).	Clorhidrato

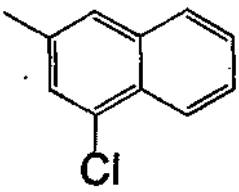
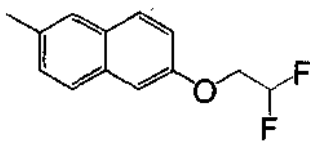
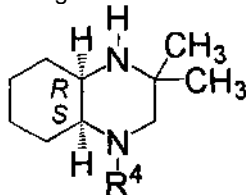
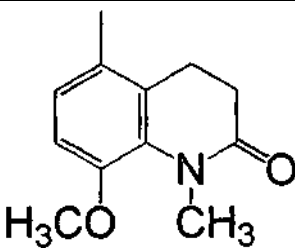
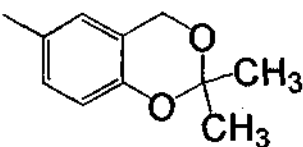
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
740		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,28-1,50 (6H, m), 1,57 (3H, s), 1,66-2,00 (4H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 3,08 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,75-3,9 (1H, m), 3,95-4,1 (1H, m), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36-7,45 (1H, m), 7,45-7,54 (1H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,1-8,35 (1H, m), 9,8-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
741		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,06-1,17 (1H, m), 1,17-1,39 (8H, m), 1,46-1,79 (4H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,82 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,9-4,2 (5H, m), 4,30-4,41 (2H, m), 6,27-6,59 (2H, m), 7,06 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,4, 9,2 Hz), 7,60-7,68 (2H, m).	1/2 Fumarato

Tabla 81

Configuración absoluta

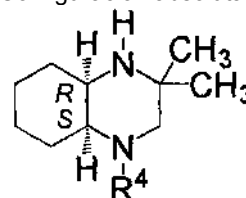


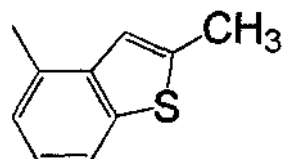
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
742		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,15 (2H, m), 1,3-1,45 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,50 (3H, s), 1,55-1,65 (1H, m), 1,65-1,8 (2H, m), 1,8-2,0 (2H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,4-2,5 (1H, m), 2,6-2,75 (2H, m), 2,95-3,1 (2H, m), 3,21 (3H, s), 3,3-3,5 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,85-3,95 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,97 (1H, a), 9,59 (1H, a).	Clorhidrato
743		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,37 (9H, m), 1,42 (6H, s), 1,48-1,83 (5H, m), 2,74 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,94 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,51 (1H, a), 3,6-3,75 (1H, m), 4,73 (2H, s), 6,53 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,8, 9,0 Hz).	Fumarato

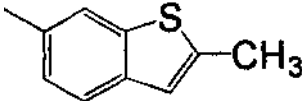
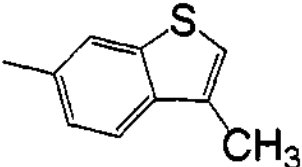
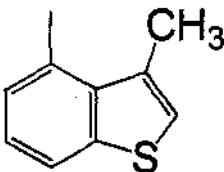
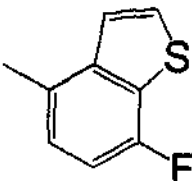
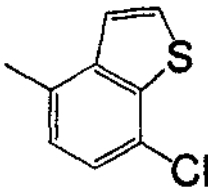
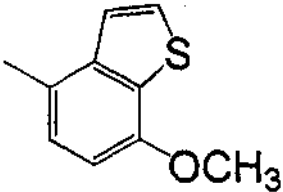
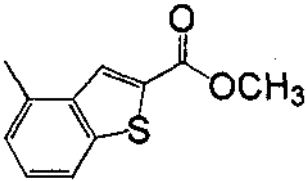
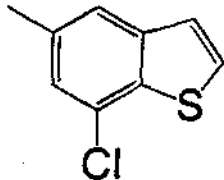
5

Tabla 82

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
744		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,94-1,09 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,36-1,44 (2H, m), 1,45-1,79 (3H, m), 1,81-1,94 (1H, m), 2,55-2,65 (4H, m), 3,15 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,65-3,7 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 0,6, 7,6 Hz), 7,05 (1H, s), 7,13 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz).	-

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
745		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,2 (1H, m), 1,2-1,4(8H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,75-1,9 (1H, m), 2,47 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,6-2,7 (6H, m), 6,49 (1H, s), 6,90 (1H, s), 6,99 (1H, dd, J = 2,3, 8,8 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,48 (1H, d, J = 8,8 Hz).	1/2 Fumarato
746		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,5-1,95 (5H, m), 2,31 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,6-5,0 (7H, m), 6,52 (2H, s), 7,01 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,8 Hz).	1/2 Fumarato
747		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,93-1,10 (2H, m), 1,28-1,42 (1H, m), 1,51-1,66 (7H, m), 1,70-2,00 (3H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 2,69 (3H, s), 2,80 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,2-3,3 (1H, m), 3,48 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,95-8,15 (1H, m), 9,95-10,1 (1H, m).	Clorhidrato
748		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,08 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,32-1,43 (5H, m), 1,45-1,78 (3H, m), 1,81-1,94 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,14 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,33-3,41 (1H, m), 3,63-3,70 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 4,1,8,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 3,7, 5,4 Hz).	-
749		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,08 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,29-1,42 (5H, m), 1,45-1,78 (3H, m), 1,82-1,96 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,15 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,42-3,50 (1H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 5,5 Hz).	-
750		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,9-1,1 (2H, m), 1,20 (3H, s), 1,3-1,45 (5H, m), 1,45-1,8 (4H, m), 1,8-1,95 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,14 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,4 Hz).	-
751		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,1 (2H, m), 1,22 (3H, s), 1,3-1,45 (5H, m), 1,45-1,85 (4H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,17 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 3,96 (3H, s), 6,77-6,82 (1H, m), 7,33 (1H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 0,5 Hz).	-
752		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93 (1H, a), 1,16-1,33 (8H, m), 1,33-1,49 (2H, m), 1,64-1,85 (4H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,97 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,48 (1H, a), 3,6-3,7 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,20 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz).	-

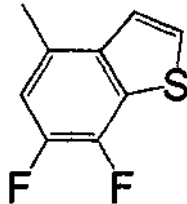
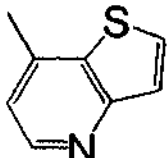
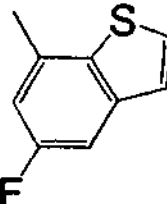
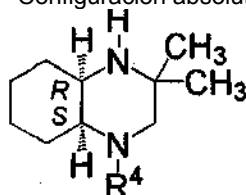
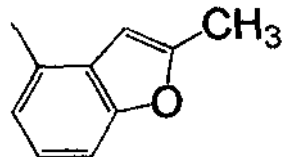
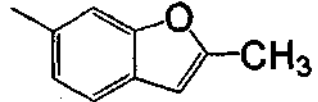

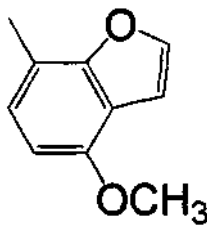
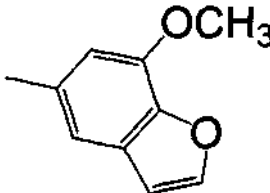
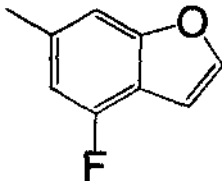
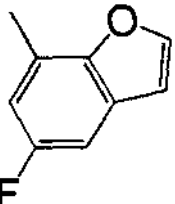
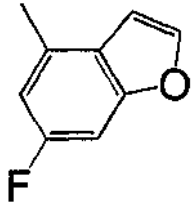
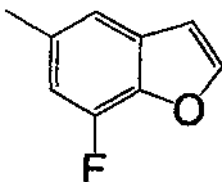
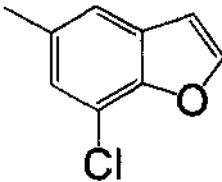
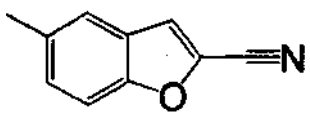
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
753		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0.94-1.14 (2H, m), 1.29-1.44 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.58-2.07 (5H, m), 2.84 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.41 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.6-3.7 (1H, m), 4.15-4.25 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J = 6.5, 12.6 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 3.8, 5.4 Hz), 7.84 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.04 (1H, a), 9.81 (1H, a).	Clorhidrato
754		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.38-1.57 (5H, m), 1.64 (3H, s), 1.70-2.02 (4H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.37-2.54 (1H, m), 3.55 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.23 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.6-4.75 (1H, m), 7.27 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.67 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.45-8.6 (2H, m), 8.88 (1H, a), 10.33 (1H, m), 14.95 (1H, a).	2 Clorhidrato
755		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.0-1.19 (2H, m), 1.31-1.46 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.60-1.89 (3H, m), 1.93-2.08 (2H, m), 3.00 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.46 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.90-4.01 (1H, m), 3.95-4.08 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 2.1, 11.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 2.2, 9.1 Hz), 7.46 (1H, d, J = 5.4 Hz), 7.86 (1H, d, J = 5.4 Hz), 8.16 (1H, a), 9.78 (1H, a).	Clorhidrato

Tabla 83

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
756		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1.02-1.17 (3H, m), 1.20 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.34-1.46 (2H, m), 1.47-1.79 (3H, m), 1.81-1.95 (1H, m), 2.45 (3H, d, J = 1.0 Hz), 2.80 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.05 (1H, d, J = 11.5 Hz), 3.55-3.65 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 1.0, 1.0 Hz), 6.56 (1H, dd, J = 0.8, 7.7 Hz), 6.95-7.05 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J = 7.9, 7.9 Hz).	-
757		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.17-1.37 (2H, m), 1.37-1.52 (4H, m), 1.56 (3H, s), 1.61-1.73 (1H, m), 1.73-1.99 (3H, m), 2.00-2.15 (1H, m), 2.37 (3H, d, J = 0.9 Hz), 3.00 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.92 (1H, a), 6.40 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.89 (1H, dd, J = 2.1, 8.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.15-8.35 (1H, m), 10.0-10.2 (1H, m).	2 Clorhidrato
758		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.01-1.19 (2H, m), 1.33-1.44 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.51 (3H, s), 1.59-2.07 (5H, m), 3.01 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.15 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 5.9, 13.5 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 2.6, 2.6 Hz), 8.0-8.2 (2H, m), 9.7-9.9 (1H, m).	Clorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
759		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.0-1.2 (2H, m), 1.34-1.44 (1H, m), 1.50 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.60-2.06 (5H, m), 3.05 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.27 (1H, d, J = 13.0 Hz), 3.84 (3H, s), 3.88-4.00 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, J = 2.2 Hz), 7.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.0-8.25 (1H, m), 9.55-9.8 (1H, m).	Clorhidrato
760		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0.99-1.27 (5H, m), 1.28 (3H, s), 1.33-1.47 (2H, m), 1.48-1.84 (5H, m), 2.77-2.90 (2H, m), 3.45-3.55 (1H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 4.01 (3H, s), 6.51 (1H, d, J = 2.0 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.1 Hz), 6.63 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.53 (1H, d, J = 2.0 Hz).	
761		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.05-1.25 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.48 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.6-2.05 (5H, m), 3.13 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.28 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.9-4.0 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 6.83 (1H, dd, J = 2.1, 12.3 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 1.3, 8.7 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 0.7, 2.2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.0-8.2 (1H, m), 9.6-9.9 (1H, m).	Clorhidrato
762		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.16-1.34 (2H, m), 1.35-1.45 (1H, m), 1.47 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.66-1.89 (3H, m), 1.92-2.11 (2H, m), 3.25 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.83-4.02 (1H, Clorhidrato m), 4.20-4.38 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 2.0, 12.2 Hz), 6.87-7.05 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.24 (1H, a), 9.7-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
763		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.27-1.47 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.61-1.96 (4H, m), 1.97-2.09 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.6 Hz), 3.45 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.71-3.81 (1H, m), 4.05-4.15 (1H, m), 6.81-6.93 (2H, m), 6.98-7.04 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.1-8.3 (1H, m), 9.8-10.0 (1H, m).	Clorhidrato
764		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.18-1.48 (6H, m), 1.53 (3H, s), 1.62-1.93 (4H, m), 1.95-2.13 (1H, m), 3.00 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.30 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.7-3.85 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, m), 4.83 (1H, a), 6.91 (1H, dd, J = 2.2, 3.0 Hz), 6.94 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.01 (1H, dd, J = 2.1, 14.2 Hz), 7.99 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.12 (1H, a), 9.86 (1H, a).	2 Clorhidrato
765		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.21-1.37 (2H, m), 1.37-1.47 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.90 (4H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 3.02 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.2 Hz), 3.75-3.9 (1H, m), 3.95-4.1 (1H, Clorhidrato m), 6.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.06 (1H, a), 9.74 (1H, a).	Clorhidrato
766		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.19-1.36 (2H, m), 1.38-1.48 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.62-1.89 (4H, m), 1.93-2.06 (1H, m), 3.03 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.25-3.4 (1H, m), 3.75-3.9 (1H, m), 4.0-4.1 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.37 (1H, dd, J = 2.5, 9.3 Hz), 7.62 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.95 (1H, d, J = 0.7 Hz), 8.06 (1H, a), 9.64 (1H, a).	Clorhidrato

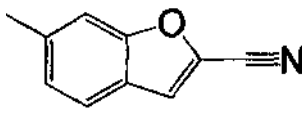
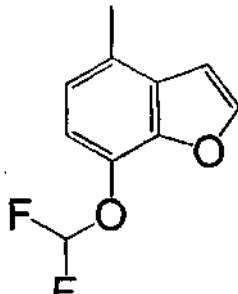
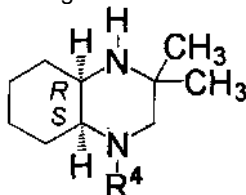
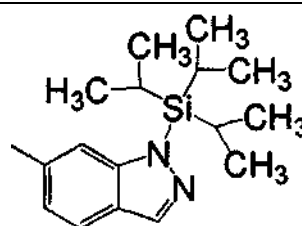
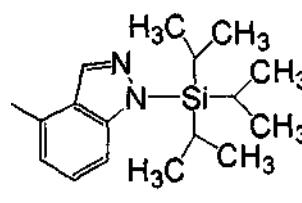
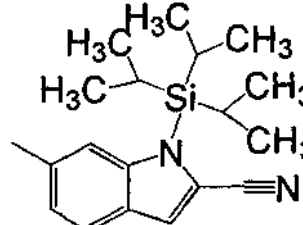
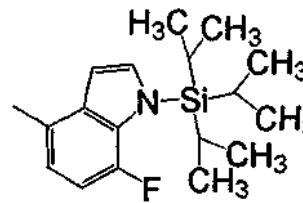
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
767		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1.15-1.29 (8H, m), 1.29-1.40 (2H, m), 1.48-1.80 (4H, m), 1.80-1.96 (1H, m), 2.83 (1H, d, J = 12.8 Hz), 2.9-3.85 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.09 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.1, 8.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.89 (1H, d, J = 0.6 Hz).	Fumarato
768		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0.85-1.1 (2H, m), 1.2-1.35 (7H, m), 1.4-1.8 (4H, m), 1.85-2.05 (1H, m), 2.78 (1H, d, J = 11.8 Hz), 2.85-4.5 (5H, m), 6.5 (1H, s), 6.58 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.0-7.4 (3H, m), 7.99 (1H, d, J = 2.2 Hz).	1/2 Fumarato

Tabla 84

Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
769		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,11-1,18 (20H, m), 1,22 (3H, s), 1,26-1,36 (4H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,64-1,87 (7H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,02 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,82 (1H, s), 6,86 (1H, dd, J = 2,0, 8,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,04 (1H, d, J = 0,8 Hz).	-
770		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,11-1,19 (19H, m), 1,21 (3H, s), 1,23-1,31 (2H, m), 1,35 (3H, s), 1,37-1,46 (2H, m), 1,62-1,85 (6H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,6, 8,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 0,8 Hz).	-
771		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,17-1,23 (21H, m), l. 25-1,33 (5H, m), 1,33-1,50 (3H, m), 1,62-1,90 (4H, m), 1,93-2,05 (3H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,00 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,50 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 6,88-6,95 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,41-7,48 (1H, m).	-
772		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,93-1,17 (21 H, m), 1,19 (3H, s), 1,23-1,44 (5H, m), 1,58-1,78 (6H, m), 1,78-1,93 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 3,4, 8,3 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 3,2, 3,2 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,2, 12,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-

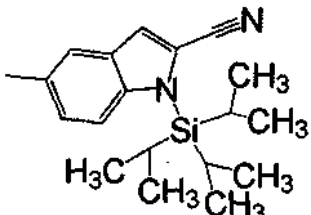
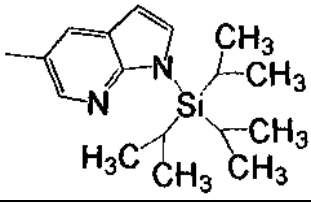
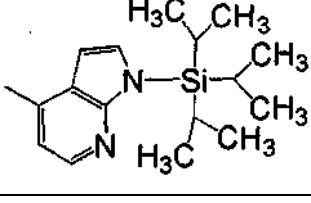
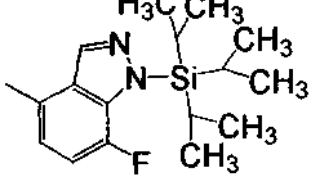
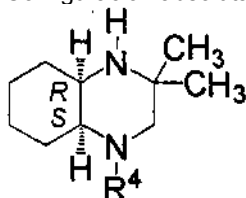
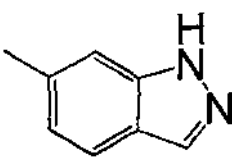
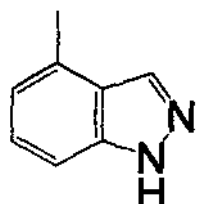
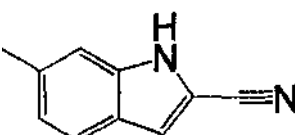
773		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,12-1,29 (27H, m), 1,30-1,48 (2H, m), 1,62-1,82 (4H, m), 1,93-2,07 (3H, m), 2,78 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,5, 9,4 Hz), 7,24 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9,4 Hz).	-
774		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,09-1,16 (19H, m), 1,20 (3H, s), 1,23-1,32 (5H, m), 1,33-1,48 (2H, m), 1,61-1,90 (7H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,49-3,55 (1H, m), 3,55-3,63 (1H, m), 6,40 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,31 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,7 Hz).	-
775		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,07-1,17 (19H, m), 1,21 (3H, s), 1,23-1,35 (5H, m), 1,37-1,49 (2H, m), 1,63-1,90 (6H, m), 1,96-2,09 (1H, m), 3,05 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,38 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,48-3,54 (1H, m), 3,94-4,02 (1H, m), 6,33 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,10 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,5 Hz).	-
776		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,1-1,18 (19H, m), 1,18-1,22 (4H, m), 1,34 (3H, s), 1,36-1,44 (2H, m), 1,61-1,84 (7H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,07 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,6-3,65 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 6,30 (1H, dd, J = 3,0, 8,2 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 8,2, 12,0 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).	-

Tabla 85

Configuración absoluta

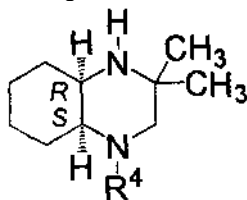


Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
777		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,07 (1H, a), 1,16-1,33 (8H, m), 1,35-1,50 (2H, m), 1,64-1,88 (4H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,46-3,53 (1H, m), 3,68-3,79 (1H, m), 6,71 (1H, s), 6,92 (1H, d, J = 2,0, 9,0 Hz), 7,5-7,6 (1H, m), 7,89 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,7 (1H, a).	-
778		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,94-1,24 (6H, m), 1,33 (3H, s), 1,37-1,47 (2H, m), 1,63-1,80 (3H, m), 1,88-2,02 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 8,10 (1H, d, J = 0,9 Hz), 9,96 (1H, a).	-
779		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,95 (1H, a), 1,15-1,35 (8H, m), 1,35-1,52 (2H, m), 1,52-1,90 (4H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,45-3,55 (1H, m), 3,65-3,8 (1H, m), 6,66 (1H, s), 6,95 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 0,8, 2,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,23 (1H, bs).	-

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
780		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,11 (3H, m), 1,20 (3H, s), 1,28-1,44 (5H, m), 1,59-1,79 (3H, m), 1,79-1,93 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,08 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,6-3,7 (2H, m), 6,35 (1H, dd, J = 3,8, 8,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,2, 5,6 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,3, 10,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,8, 2,8 Hz), 8,39 (1H, a).	-
781		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,01 (1H, a), 1,10-1,26 (5H, m), 1,28 (3H, s), 1,31-1,48 (2H, m), 1,61-1,83 (4H, m), 2,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,89 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 0,8, 2,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,3, 9,1 Hz), 7,28 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,68 (1H, a).	-
782		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,37 (9H, m), 1,47-1,9 (5H, m), 2,90 (2H, s), 2,95-4,35 (4H, m), 6,27 (1H, dd, J = 1,9, 3,3 Hz), 6,49 (1H, s), 7,34 (1H, dd, J = 2,9, 2,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,6 Hz), 11,30 (1H, s).	1/2 Fumarato
783		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,81-1,37 (8H, m), 1,37-1,51 (3H, m), 1,65-1,83 (3H, m), 1,98-2,13 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,5-3,55 (1H, m), 4,0-4,1 (1H, m), 6,36 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,1-7,2 (1H, m), 8,0-8,1 (1H, m), 9,7-10,6 (1H, m).	-
784		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,02-1,17 (2H, m), 1,22 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,36-1,45 (2H, m), 1,62-1,80 (3H, m), 1,83-1,96 (1H, m), 2,84 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,65-3,7 (1H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 3,3, 8,3 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,2, 10,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 3,4 Hz), 10,38 (1H, a).	-

Tabla 86

Configuración absoluta



Ej. N.º	R ⁴	RMN	Sal
785		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,32 (9H, m), 1,33-1,50 (2H, m), 1,64-1,88 (4H, m), 2,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,46-3,54 (1H, m), 3,71-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 6,51 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,02 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
786		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,25 (2H, m), 1,25-1,4 (7H, m), 1,45-1,9 (5H, m), 2,94 (2H, s), 3,36 (3H, a), 3,66 (1H, a), 3,7-3,8 (4H, m), 6,29 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,54 (2H, s), 7,39 (1H, d, J = 3,3 Hz), 7,43 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,5 Hz).	Fumarato

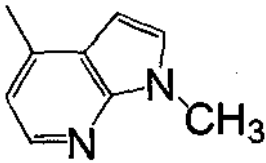
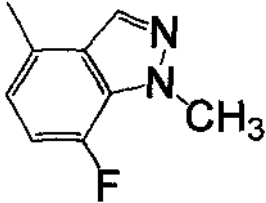
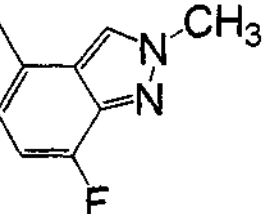
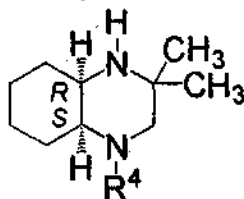
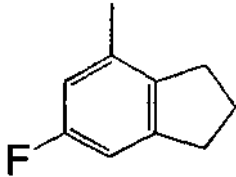
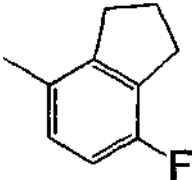
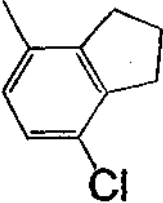
Ej. N.º	R ⁴	RMN	Sal
787		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,4 (9H, m), 1,5-1,8 (4H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,43 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,55-3,65 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,05-4,15 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,55 (2H, s), 7,26 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,93 (1H, d, J = 5,6 Hz).	Fumarato
788		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97-1,13 (2H, m), 1,33-1,44 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,58-1,67 (1H, m), 1,67-1,96 (3H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 3,00 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,26 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,85-4,0 (1H, m), 4,05-4,2 (4H, m), 6,40 (1H, dd, J = 3,0, 8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,2, 11,8 Hz), 8,0-8,2 (1H, m), 8,38 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,65-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
789		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,16 (2H, m), 1,34-1,44 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,53 (3H, s), 1,58-1,96 (4H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,24 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 3,95-4,08 (1H, m), 4,17 (3H, s), 6,24 (1H, dd, J = 3,2, 8,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,0, 11,5 Hz), 7,95-8,2 (1H, m), 8,74 (1H, d, J = 2,8 Hz), 9,7-10,0 (1H, m).	Clorhidrato

Tabla 87

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
790		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,01-1,25 (2H, m), 1,32-1,42 (1H, m), 1,46 (3H, s), 1,48 (3H, s), 1,58-2,03 (6H, m), 2,05-2,18 (1H, m), 2,70-2,93 (5H, m), 3,24 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,45-3,57 (1H, m), 3,81-3,93 (1H, m), 6,53 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, a), 9,72 (1H, a).	Clorhidrato
791		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,21 (2H, m), 1,28-1,41 (1H, m), 1,48 (6H, s), 1,57-1,67 (1H, m), 1,67-2,06 (5H, m), 2,08-2,21 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,78-3,00 (4H, m), 3,22-3,42 (2H, m), 3,77-3,92 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 4,3, 8,6 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 8,6, 8,6 Hz), 8,01 (1H, a), 9,73 (1H, a).	Clorhidrato
792		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,15 (3H, m), 1,17 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,3-1,45 (2H, m), 1,45-1,75 (3H, m), 1,75-1,95 (1H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,1-2,25 (1H, m), 2,52 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,85-3,05 (5H, m), 3,1-3,2 (1H, m), 3,45-3,55 (1H, m), 6,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz).	-

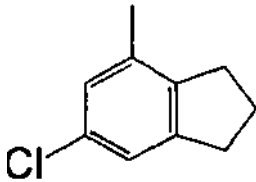
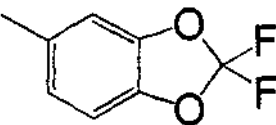
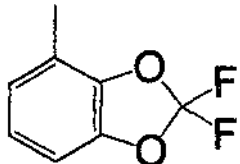
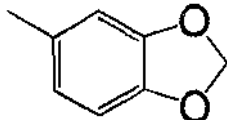
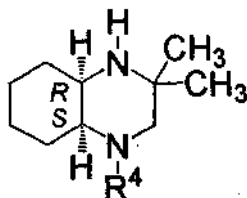
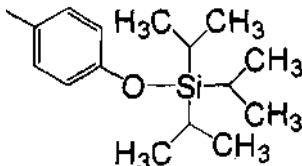
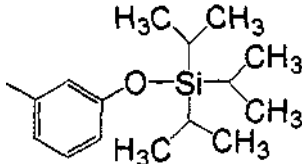
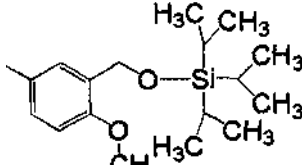
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
793		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,11-1,24 (1H, m), 1,34-1,42 (1H, m), 1,45 (3H, s), 1,47 (3H, s), 1,59-2,03 (6H, m), 2,05-2,17 (1H, m), 2,7-2,95 (5H, m), 3,27 (1H, d, J = 12,9 Hz), 3,38-3,55 (1H, m), 3,79-3,95 (1H, m), 4,28-4,11 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,94 (1H, s), 7,9-8,1 (1H, m), 9,6-9,8 (1H, m).	Clorhidrato
794		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,20-1,48 (6H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,93 (4H, m), 1,96-2,12 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,29 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,7-3,85 (1H, m), 3,9-4,05 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,18 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Clorhidrato
795		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,25 (9H, m), 1,25-1,35 (1H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,9-2,05 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,07 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,11-3,62 (3H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 6,57 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,75-6,81 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,3, 8,3 Hz).	Fumarato
796		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,65-1,3 (9H, m), 1,3-1,95 (6H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,79 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 5,84-5,90 (2H, m), 6,25 (1H, dd, J = 11,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 2,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz).	-

Tabla 88

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
797		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,01-1,13 (19H, m), 1,14-1,28 (11H, m), 1,31-1,46 (2H, m), 1,60-1,76 (4H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,83 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 6,69-6,74 (2H, m), 6,74-6,80 (2H, m).	-
798		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,07-1,16 (19H, m), 1,16-1,33 (11H, m), 1,33-1,47 (2H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 2,68 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,97 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,4-3,45 (1H, m), 3,55-3,6 (1H, m), 6,25-6,35 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 2,4, 7,8 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 1,9, 8,3 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz).	-
799		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,07-1,14 (19H, m), 1,14-1,29 (11H, m), 1,29-1,47 (2H, m), 1,59-1,77 (4H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,92 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,75 (3H, s), 4,78-4,89 (2H, m), 6,65 (1H, dd, J = 3,1, 8,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 3,0 Hz).	-

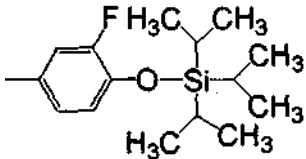
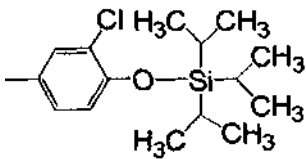
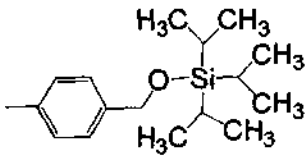
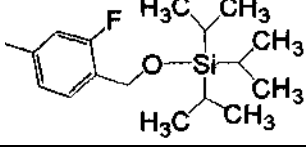
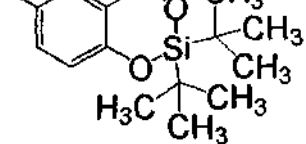
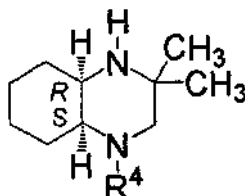
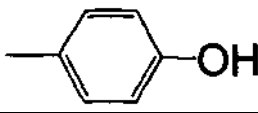
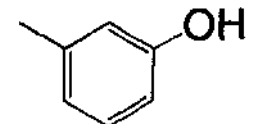
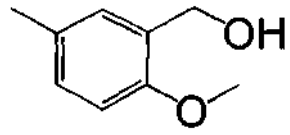
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
800		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,06-1,13 (18H, m), 1,14-1,29 (12H, m), 1,32-1,48 (2H, m), 1,48-1,76 (4H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,8 Hz), 2,83 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), - 3,45-3,55 (1H, m), 6,39-6,48 (1H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,9, 14,1 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,4, 9,4 Hz).	-
801		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,11 (18H, d, J = 7,2 Hz), 1,15-1,21 (4H, m), 1,21-1,33 (7H, m), 1,34-1,47 (2H, m), 1,47-1,77 (5H, m), 2,66 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,81 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 6,61 (1H, d, J = 3,0, 8,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,81 (1H, d, J = 3,0 Hz).	-
802		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,04-1,11 (18H, m), 1,11-1,22 (7H, m), 1,23 (3H, s), 1,26-1,49 (4H, m), 1,64-1,79 (4H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,01 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,4-3,5 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,73 (2H, s), 6,79-6,86 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m).	-
803		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03-1,12 (18H, m), 1,12-1,48 (13H, m), 1,50-1,82 (5H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, - m), 4,77 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 2,4, 14,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz).	-
804		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03 (18H, d, J = 2,4 Hz), 1,13-1,27 (9H, m), 1,27-1,77 (6H, m), 2,67 (1H, d, J = 11,6 Hz), 2,80 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 4,96 (2H, s), 6,42 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,8 Hz).	-

Tabla 89

Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
805		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00-1,48 (11H, m), 1,54-1,87 (4H, m), 2,70 (1H, d, J = 10,4 Hz), 2,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,3-3,65 (2H, m), 6,75 (4H, bs).	-
806		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14-1,49 (11H, m), 1,60-1,83 (4H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,03 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,37-3,44 (1H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 6,16-6,23 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J = 2,3, 2,3 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 2,1, 8,4 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz).	-
807		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,25 (2H, m), 1,25-1,4 (7H, m), 1,4-1,85 (5H, m), 2,78 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,90 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,95-4,1 (9H, m), 4,44 (2H, s), 6,50 (2H, s), 6,71 (1H, dd, J = 2,8, 8,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,7 Hz).	Fumarato

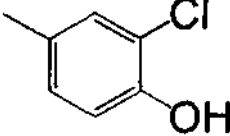
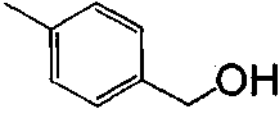
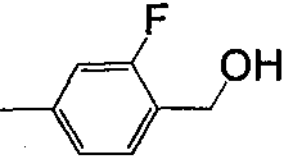
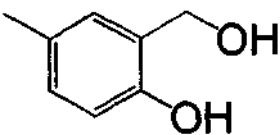
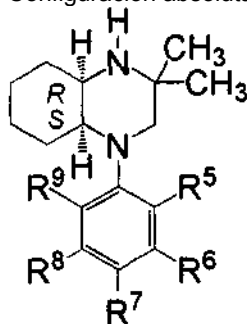
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
808		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,10-1,27 (9H, m), 1,31-1,48 (1H, m), 1,49-2,01 (6H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,4-3,55 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,78 (1H, d, J = 2,8 Hz), 6,89 (1H, d, J = 8,9 Hz).	-
809		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,17-1,61 (12H, m), 1,62-1,83 (4H, m), 2,72 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,4-3,45 (1H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 4,56 (2H, s), 6,80-6,86 (2H, m), 7,20-7,25 (2H, m).	-
810		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,91 (1H, a), 1,17-1,48 (10H, m), 1,56 (1H, a), 1,62-1,84 (4H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,02 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,35-3,45 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 3,2 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 2,5, 14,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz).	-
811		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,02 (1H, m), 1,02-1,13 (4H, m), 1,15 (3H, s), 1,21-1,30 (1H, m), 1,35-1,65 (5H, m), 1,69-1,83 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,32 (1H, a), 3,41-3,49 (1H, m), 4,43 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,88 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 2,8, 8,7 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,55 (1H, s).	-

Tabla 90

Configuración absoluta



Ejemplo	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	RMN	Sal
812	-H	-H	-OCH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,3 (2H, m), 1,35-1,45 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,6-1,9 (4H, m), 1,95-2,1 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,11 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,68 (3H, s), 3,7-3,9 (2H, m), 4,35-5,35 (1H, m), 6,75-6,85 (2H, m), 6,85-6,95 (2H, m), 8,09 (1H, a), 9,90 (1H, a).	2 Clorhidrato
813	-CH ₃	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,09 (3H, m), 1,16 (3H, s), 1,23-1,34 (4H, m), 1,34-1,44 (2H, m), 1,44-1,75 (2H, m), 1,79-1,92 (1H, m), 2,37 (3H, s), 2,41 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,83-2,91 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,51-3,57 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J = 2,1, 7,1 Hz), 6,99-7,08 (2H, m).	-

Ejemplo	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	RMN	Sal
814	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,78-1,13 (3H, m), 1,16 (3H, s), 1,28-1,42 (5H, m), 1,54-1,76 (4H, m), 1,81-1,95 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,43 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,87-2,96 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,47-3,58 (1H, m), 6,88 (1H, dd, J = 1,0, 7,9 Hz), 6,91-6,97 (1H, m), 7,07-7,15 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 0,7, 7,5 Hz).	Clorhidrato
815	-H	-H	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,16-1,33 (2H, m), 1,34-1,48 (4H, m), 1,49-1,56 (3H, m), 1,61-1,93 (4H, m), 1,97-2,11 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,91 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,19-3,32 (1H, m), 3,68-3,80 (1H, m), 3,87-3,99 (1H, m), 4,35-6,4 (1H, m), 6,83 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,0-8,35 (1H, m), 9,8-10,2 (1H, m).	2 Clorhidrato
816	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,96-1,18 (2H, m), 1,28-1,45 (1H, m), 1,49 (3H, s), 1,52 (3H, s), 1,56-1,67 (1H, m), 1,67-1,83 (2H, m), 1,83-2,10 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,59 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,0-3,15 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,8-3,95 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 8,02 (1H, a), 9,65-9,9 (1H, m).	Clorhidrato
817	-H	-CH ₃	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,21-1,49 (6H, m), 1,53 (3H, s), 1,63-1,96 (4H, m), 1,96-2,16 (1H, m), 2,26 (3H, s), 2,93 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,36 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 3,95-4,05 (1H, m), 4,43 (1H, a), 6,79 (1H, dd, J = 2,9, 8,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,1-8,4 (1H, m), 9,8-10,2 (1H, m).	Clorhidrato
818	-H	-CH ₃	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,16-1,35 (2H, m), 1,35-1,48 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,95 (4H, m), 1,95-2,14 (1H, m), 2,18 (3H, d, J = 1,6 Hz), 2,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,21 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,7-3,8 (1H, m), 3,85-4,0 (1H, m), 4,05-5,8 (1H, m), 6,71-6,81 (1H, m), 6,85 (1H, dd, J = 2,9, 6,6 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 9,1,9,1 Hz), 8,05-8,3 (1H, m), 9,85-10,2 (1H, m).	Clorhidrato

Ejemplo	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	RMN	Sal
819	-CH ₃	-F	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,98-1,20 (2H, m), 1,3-1,43 (1H, m), 1,50 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,56-1,69 (1H, m), 1,69-1,87 (2H, m), 1,87-2,08 (2H, m), 2,20 (3H, d, J = 2,3 Hz), 2,67 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,8-4,0 (1H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 8,8, 8,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 7,9, 15,2 Hz), 8,08 (1H, a), 9,7-10,0 (1H, m).	Clorhidrato
820	-H	-F	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,14-1,41 (9H, m), 1,50-1,90 (5H, m), 2,09 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,78 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,19 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,52 (2H, s), 6,60-6,71 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz).	Fumarato
821	-H	-Cl	-CH ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,15-1,40 (9H, m), 1,5-1,9 (5H, m), 2,19 (3H, d, J = 0,8 Hz), 2,78 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,18 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,5-3,6 (1H, m), 3,8-3,9 (1H, m), 6,54 (2H, s), 6,80 (1H, dd, J = 2,6, 8,5 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,13 (1H, d, J = 8,5 Hz).	Fumarato
822	-H	-Cl	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,12-1,21 (4H, m), 1,22 (3H, s), 1,24-1,37 (2H, m), 1,45-1,77 (4H, m), 1,77-1,92 (1H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,18 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,40 (1H, s a), 3,75-3,85 (1H, m), 6,50 (1H, s), 6,67 (1H, dd, J = 1,6, 7,7 Hz), 6,8-6,9 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz).	1/2 Fumarato
823	-CH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,0-1,17 (2H, m), 1,29-1,43 (1H, m), 1,48 (3H, s), 1,51 (3H, s), 1,56-2,05 (5H, m), 2,12 (3H, s), 2,62 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,05- 3,2 (1H, m), 3,3-3,4 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,85-3,95 (1H, m), 6,61 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,72 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,99 (1H, a), 9,5- 9,8 (1H, m).	Clorhidrato
824	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,21-1,36 (2H, m), 1,36-1,46 (4H, m), 1,52 (3H, s), 1,63-1,92 (4H, m), 1,93-2,09 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,33 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,5-4,4 (2H, m), 6,84-7,26 (5H, m), 8,13 (1H, a), 9,84 (1H, a).	2 Clorhidrato
825	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,26-1,48 (6H, m), 1,50 (3H, s), 1,63-1,92 (4H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 2,96 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,44 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,72-3,83 (1H, m), 3,98-4,09 (1H, m), 6,96-7,07 (2H, m), 7,15-7,27 (2H, m), 8,08 (1H, a), 9,67 (1H, a).	Clorhidrato

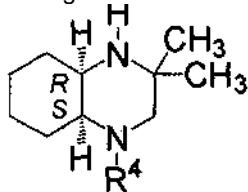
Ejemplo	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	RMN	Sal
826	-H	-Cl	-CN	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10 (3H, s), 1,15-1,25 (4H, m), 1,25-1,45 (2H, m), 1,45-1,75 (4H, m), 1,85-2,0 (1H, m), 2,75 (1H, d, J = 13,0 Hz), 2,9-3,85 (4H, m), 3,85-3,95 (1H, m), 6,56 (1H, s), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 9,1 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz).	1/2 Fumarato
827	-H	-F	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,28-1,46 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,63-2,10 (5H, m), 2,97 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,54 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,65-3,8 (1H, m), 4,0-4,15 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 2,2, 9,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,9, 14,4 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 9,2, 9,2 Hz), 8,22 (1H, a), 9,89 (1H, a).	Clorhidrato
828	-H	-F	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,09-1,37 (9H, m), 1,44-1,73 (4H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,0-3,7 (4H, m), 3,7-3,8 (1H, m), 6,52 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 2,1,9,3 Hz), 6,80-7,22 (3H, m)	1/2 Fumarato
829	-H	-Cl	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,37 (9H, m), 1,43-1,59 (1H, m), 1,59-1,74 (3H, m), 1,75-1,90 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,8-4,2 (5H, m), 6,52 (1H, s), 6,82-7,25 (4H, m).	1/2 Fumarato
830	-H	-OCHF ₂	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,13-1,41 (9H, m), 1,46-1,93 (5H, m), 2,75 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,8-4,4 (6H, m), 6,46 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,54 (2H, s), 6,62 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 8,4 Hz), 7,0-7,4 (2H, m).	1/2 Fumarato
831	-H	-OCHF ₂	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,36 (9H, m), 1,44-1,59 (1H, m), 1,59-1,74 (3H, m), 1,74-1,87 (1H, m), 2,65-4,5 (6H, m), 6,52 (1H, s), 6,7-6,8 (2H, m), 7,0-7,4 (2H, m).	1/2 Fumarato
832	-H	-OCHF ₂	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10-1,38 (9H, m), 1,44-1,74 (4H, m), 1,76-1,91 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,75-4,2 (5H, m), 6,53 (1H, s), 6,75-6,85 (2H, m), 7,05-7,45 (2H, m).	1/2 Fumarato
833	-H	-CN	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,06-1,23 (7H, m), 1,23-1,37 (2H, m), 1,43-1,74 (4H, m), 1,75-1,89 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,9-3,75 (4H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 6,53 (1H, s), 7,00-7,41 (4H, m).	1/2 Fumarato
834	-H	-OCHF ₂	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,1-1,4 (9H, m), 1,44-1,76 (4H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,8-4,25 (5H, m), 6,52 (1H, s), 6,71-7,36 (5H, m).	1/2 Fumarato

ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	RMN	Sal
835	-H	-F	-OCHF ₂	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,23 (7H, m), 1,24-1,40 (2H, m), 1,43-1,73 (4H, m), 1,76-1,91 (1H, m), 2,67 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,8-4,2 (5H, m), 6,53 (1H, s), 6,67-6,77 (2H, m), 7,05 (1H, t, J = 72,9 Hz).	1/2 Fumarato
836	-H	-H	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,13-1,31 (2H, m), 1,32-1,47 (4H, m), 1,53 (3H, s), 1,61-1,90 (4H, m), 1,97-2,12 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,15 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,69-3,81 (1H, m), 3,83-3,93 (1H, m), 4,10-4,46 (3H, m), 6,12-6,53 (1H, m), 6,90 (4H, s), 8,0-8,25 (1H, m), 9,9-10,1 (1H, m).	2 Clorhidrato
837	-H	-F	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,20-1,46 (6H, m), 1,51 (3H, s), 1,63-1,91 (4H, m), 1,93-2,10 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,29 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,67-3,80 (1H, m), 3,89-4,01 (1H, m), 4,20-4,35 (2H, m), 6,18-6,51 (1H, m), 6,68 (1H, dd, J = 1,8, 9,1 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,9, 14,7 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,5, 9,5 Hz), 8,05-8,2 (1H, m), 9,75-9,95 (1H, m).	Clorhidrato
838	-H	-CH ₃	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,06-1,15 (1H, m), 1,15-1,38 (8H, m), 1,42-1,88 (5H, m), 2,17 (3H, s), 2,68 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,04 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,1-3,9 (4H, m), 6,50 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 2,9, 8,9 Hz), 6,75-7,16 (3H, m).	1/2 Fumarato
839	-H	-OCH ₃	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,10-1,39 (9H, m), 1,45-1,90 (5H, m), 2,72 (1H, d, J = 12,2 Hz), 2,95-4,1 (8H, m), 6,40 (1H, dd, J = 2,8, 8,9 Hz), 6,50 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 2,7 Hz), 6,63-7,03 (2H, m).	1/2 Fumarato
840	-OCHF ₂	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,94-1,14 (1H, m), 1,14-1,17 (1H, m), 1,18 (3H, s), 1,26 (3H, s), 1,29-1,55 (3H, m), 1,59-1,73 (3H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 2,49 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,04 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,5-3,6 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 70,2, 81,4 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz), 6,93-6,99 (1H, m), 7,07-7,18 (2H, m)	-

Tabla 91

Configuración absoluta

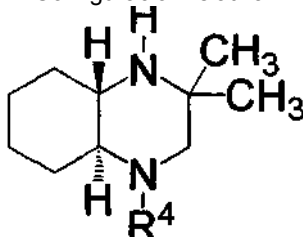


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
841		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,35-1,45 (1H, m), 1,51 (3H, s), 1,56 (3H, s), 1,6-2,05 (5H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,3-3,4 (1H, m), 3,65-3,75 (1H, m), 4,1-4,2 (1H, m), 7,05 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,9-8,1 (3H, m), 9,5-9,7 (1H, m).	Clorhidrato
842		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,89-1,18 (5H, m), 1,25-1,74 (9H, m), 1,74-1,86 (1H, m), 2,19 (3H, d, J = 0,9 Hz), 2,52 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,93 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,03-3,10 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 6,35 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,84-6,88 (1H, m).	

5

Tabla 92

Configuración relativa

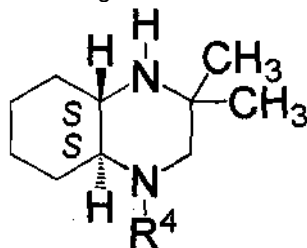


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
843		RMN 1H (CDCl3) δ ppm 1,13-1,24 (1H, m), 1,25-1,36 (2H, m), 1,60-1,83 (3H, m), 1,64 (3H, s), 1,74 (3H, s), 1,89-2,02 (1H, m), 2,32-2,37 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,12-3,16 (1H, m), 3,22-3,29 (1H, m), 3,36 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,19-7,22 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 9,52 (1H, s a), 9,81 (1H, s a)	Clorhidrato
844		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,98 (13H, m), 1,98-2,28 (1H, a), 2,65-3,90 (4H, a), 4,18 (3H, s), 6,70-7,95 (3H, m), 8,22-8,60 (1H, a), 8,80-11,33 (3H, s a).	2 Clorhidrato

10

Tabla 93

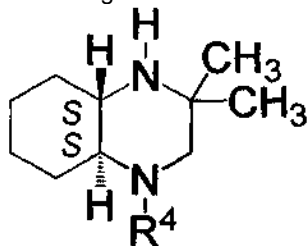
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
845		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,03-1,17 (23H, m), 1,17-1,41 (6H, m), 1,43 (3H, s), 1,59-1,68 (1H, m), 1,68-1,80 (3H, m), 2,32-2,40 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,57-7,64 (2H, m).	-
846		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,82-1,17 (23H, m), 1,20-1,46 (9H, m), 1,60-1,70 (1H, m), 1,70-1,85 (3H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,86 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,60-7,68 (2H, m).	-
847		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,41 (29H, m), 1,43 (3H, s), 1,60-1,70 (1H, m), 1,70-1,80 (3H, m), 2,35-2,43 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,78-2,87 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,9 Hz).	-
848		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,74-1,42 (29H, m), 1,44 (3H, s), 1,58-1,83 (4H, m), 2,35-2,43 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,78-2,87 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,91 (3H, s), 5,19-5,27 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,2, 9,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
849		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,19 (23H, m), 1,19-1,42 (6H, m), 1,44 (3H, s), 1,57-1,78 (4H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,86 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,89 (3H, s), 4,94 (2H, d, J = 1,1 Hz), 7,02 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, s).	-

Tabla 94

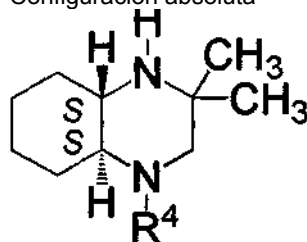
Configuración absoluta



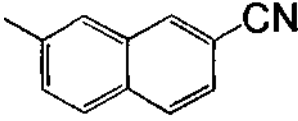
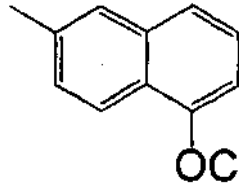
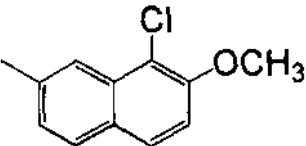
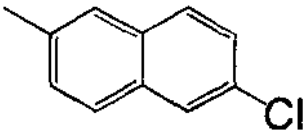
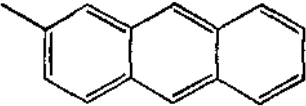
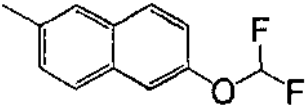
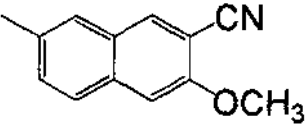
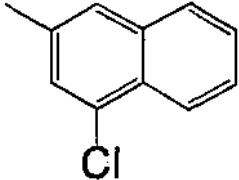
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
850		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,03 (4H, m), 1,11-1,37 (6H, m), 1,45-1,68 (5H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,57 (1H, s a).	-
851		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,02 (4H, m), 1,10-1,37 (6H, m), 1,44-1,74 (5H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,63-2,72 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,7 Hz), 9,63 (1H, s).	-
852		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,08 (4H, m), 1,15-1,40 (6H, m), 1,51-1,73 (4H, m), 2,35-2,47 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,70-2,85 (2H, m), 2,90-3,75 (1H, a), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,05-11,25 (1H, a).	-
853		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,10 (4H, m), 1,17-1,40 (6H, m), 1,56-1,80 (4H, m), 2,49-2,60 (1H, m), 2,73-2,87 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,18-3,46 (1H, a), 7,10-7,18 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 9,95-10,75 (1H, a).	-
854		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,07 (4H, m), 1,13-1,37 (6H, m), 1,47-1,70 (5H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,65-2,74 (1H, m), 2,77 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (3H, s), 4,82 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,89 (2H, d, J = 5,1 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1,9,1 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
855		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,10 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, m), 1,53-1,73 (3H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,85 (2H, s), 2,89-3,00 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, s). (3H no encontrado)	1/2 Fumarato

Tabla 95

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
856		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,91-1,05 (1H, m), 1,08 (3H, s), 1,12-1,62 (9H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 2,42- 2,50 (1H, m), 2,62 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,75 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,91-3,00 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43- 7,54 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,50-8,54 (1H, m).	-
857		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,93-1,22 (2H, m), 1,26-1,44 (5H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 1,56-1,77 (5H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,76 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,98-3,08 (2H, m), 3,33-3,50 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,97-8,03 (1H, m), 8,43-8,52 (1H, m), 9,10-9,25 (1H, a), 9,62-9,77 (1H, a).	Clorhidrato
858		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,30 (2H, m), 1,30-1,45 (4H, m), 1,45-1,62 (2H, m), 1,62-1,81 (5H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,05-3,20 (2H, m), 3,41-3,57 (1H, m), 3,75-4,30 (1H, a), 7,61-7,77 (5H, m), 7,98-8,05 (1H, m), 8,54-8,61 (1H, m), 8,77-8,88 (2H, m), 9,19-9,35 (1H, m), 9,669,81 (1H, m).	2 Clorhidrato
859		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,90-1,45 (6H, m), 1,53-1,80 (7H, m), 1,97-2,12 (1H, m), 2,83-3,40 (4H, m), 3,86 (3H, s), 7,05-7,25 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,42-7,68 (1H, a), 7,75-7,87 (2H, m), 8,25-9,55 (2H, a), 9,55-10,02 (1H, a).	2 Clorhidrato
860		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,00 (1H, m), 1,10-1,70 (12H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 2,65-2,80 (3H, m), 2,99-3,10 (1H, m), 3,25-3,43 (4H, m), 6,46 (1H, s), 7,20-7,34 (3H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,0, 8,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,07-9,40 (1H, a).	1/2 Fumarato
861		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,04-1,43 (6H, m), 1,54-1,80 (7H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,86-3,07 (2H, m), 3,07-3,30 (2H, m), 3,98 (3H, s), 7,43 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,66 (1H, s a), 7,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,11-8,95 (1H, a), 9,08-9,35 (1H, m), 9,60-9,86 (1H, m).	2 Clorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
862		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,84-0,97 (1H, a), 1,03-1,17 (4H, m), 1,22-1,46 (6H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 1,74-1,88 (3H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,82-2,90 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,38-7,43 (2H, m), 7,50 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,77-7,86 (2H, m), 8,12 (1H, s).	-
863		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,43 (6H, m), 1,54-1,80 (7H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,90-3,32 (4H, m), 3,95 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,24-7,36 (1H, a), 7,38-7,49 (2H, m), 7,50-7,68 (1H, a), 8,11 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,00-9,45 (1H, a), 9,55-9,98 (1H, a), 10,50-12,10 (1H, a).	2 Clorhidrato
864		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10-1,47 (6H, m), 1,54-1,80 (7H, m), 2,01-2,14 (1H, m), 2,95-3,37 (4H, m), 4,00 (3H, s), 7,30 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,51 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,73 (1H, s a), 7,95 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,39 (1H, s a), 9,90 (1H, s a), 11,80 (1H, s a).	2 Clorhidrato
865		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,03-1,44 (6H, m), 1,53-1,79 (7H, m), 1,97-2,09 (1H, m), 2,92-3,06 (2H, m), 3,06-3,16 (1H, m), 3,16-3,30 (1H, m), 6,24-7,14 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J = 2,1,8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,1,8,8 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,88 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,00 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,10-9,39 (1H, s a), 9,63-9,87 (1H, s a).	2 Clorhidrato
866		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,19 (5H, m), 1,24-1,43 (3H, m), 1,45 (3H, s), 1,64-1,73 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,72 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,83-2,92 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,37-7,47 (2H, m), 7,50 (1H, s a), 7,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,94-7,99 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,34 (1H, s).	-
867		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-1,45 (6H, m), 1,53-1,80 (7H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,94-3,09 (2H, m), 3,09-3,18 (1H, m), 3,18-3,31 (1H, m), 4,00-4,62 (1H, a), 7,16 (0,25H, s), 7,32-7,40 (2,5H, m), 7,53 (0,25H, s), 7,61-7,72 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,10-9,45 (1H, a), 9,61-9,90 (1H, a).	2 Clorhidrato
868		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,47 (6H, m), 1,55-1,80 (7H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,41-3,05 (2H, m), 3,05-3,16 (1H, m), 3,16-3,30 (1H, m), 3,75-4,60 (4H, m), 7,45 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,57 (1H, s), 7,67 (1H, s), 7,90 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,48 (1H, s), 9,10-9,40 (1H, a), 9,61-9,90 (1H, a).	3 Clorhidrato
869		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,45 (6H, m), 1,54-1,80 (7H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,93-3,04 (1H, m), 3,04-3,16 (2H, m), 3,18-3,32 (1H, m), 4,23-4,51 (1H, a), 7,46-7,50 (1H, m), 7,58-7,67 (3H, m), 7,97-8,04 (1H, m), 8,08-8,14 (1H, m), 9,03-9,25 (1H, a), 9,51-9,75 (1H, a).	2 Clorhidrato

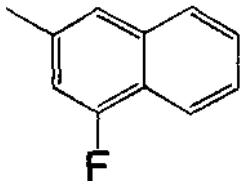
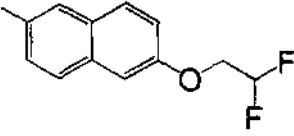
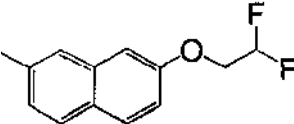
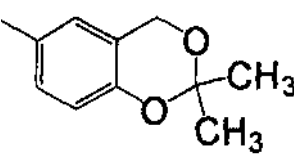
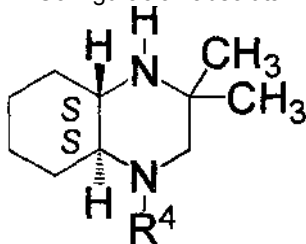
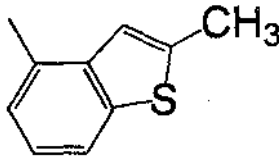
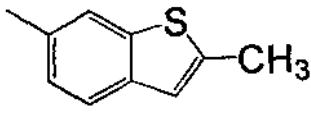
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
870		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,45 (6H, m), 1,52-1,80 (7H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,96-3,17 (3H, m), 3,17-3,30 (1H, m), 4,45-4,55 (1H, a), 7,16 (1H, dd, J = 1,7, 12,3 Hz), 7,48 (1H, s), 7,51-7,64 (2H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,15-9,36 (1H, a), 9,70-9,90 (1H, a).	2 Clorhidrato
871		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00-1,15 (4H, m), 1,15-1,52 (7H, m), 1,57-1,68 (1H, m), 1,68-1,79 (3H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,86 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,28 (2H, dt, J = 4,1, 13,1 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 4,1, 55,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,72 (2H, m).	-
872		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00-1,15 (4H, m), 1,20-1,70 (8H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,80-2,89 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,29 (2H, dt, J = 4,2,13,1 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 4,1, 55,2 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65-7,74 (2H, m).	-
873		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,06 (1H, m), 1,06-1,64 (17H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,86 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,92-3,02 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 9,37-11,61 (1H, a).	Fumarato

Tabla 96

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
874		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,96-1,10 (1H, m), 1,10-1,25 (1H, m), 1,26-1,41 (4H, m), 1,47-1,78 (7H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,84 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,90-3,02 (2H, m), 3,23-3,35 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,91-9,09 (1H, m a), 9,54-9,70 (1H, s a).	Clorhidrato
875		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm (80 °C): 1,03-1,46 (6H, m), 1,51-1,78 (7H, m), 2,01-2,11 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,88 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,97-3,08 (1H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,60-7,68 (2H, m), 9,20 (1H, s a), 9,70 (1H, s a).	Clorhidrato

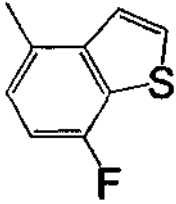
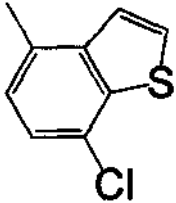
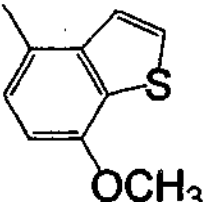
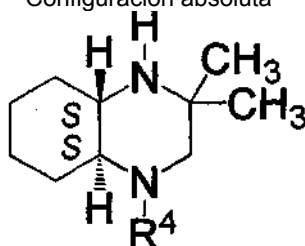
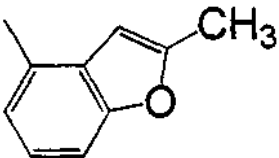
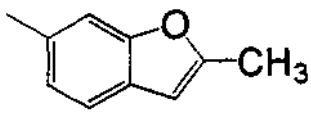
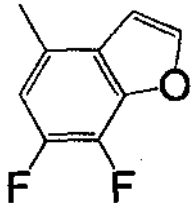
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
876		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,40 (6H, m), 1,40-1,78 (7H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,85 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,90-3,00 (1H, m), 3,03 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,28-3,44 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 4,0, 5,2 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,07 (1H, s a), 9,64 (1H, s a).	Clorhidrato
877		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97-1,45 (6H, m), 1,45-1,80 (7H, m), 1,94-2,09 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,93-3,05 (2H, m), 3,26-3,45 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,06 (1H, s a), 9,59 (1H, s a).	Clorhidrato
878		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,79 (13H, m), 1,35-2,06 (1H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,94 (3H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,80 (1H, s a), 9,31 (1H, s a).	Clorhidrato

Tabla 97

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
879		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97-1,10 (1H, m), 1,10-1,41 (5H, m), 1,50-1,78 (7H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,75-3,09 (3H, m), 3,09-3,30 (1H, m), 6,58 (1H, s a), 6,98 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,00 (1H, s a), 9,59 (1H, s a).	Clorhidrato
880		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,43 (6H, m), 1,44-1,78 (7H, m), 1,90-2,07 (1H, m), 2,42 (3H, d, J = 0,9 Hz), 2,75-3,30 (4H, m), 3,48-4,50 (1H, a), 6,54 (1H, s), 7,04 (1H, s a), 7,30 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,11 (1H, s a), 9,70 (1H, s a).	2 Clorhidrato
881		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,99-1,15 (1H, m), 1,15-1,42 (5H, m), 1,47-1,77 (7H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,75-3,18 (3H, m), 3,27 (1H, s a), 7,08 (1H, s a), 7,22 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 9,00 (1H, s a), 9,67 (1H, s a).	Clorhidrato

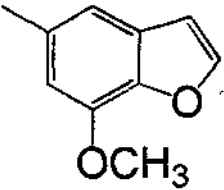
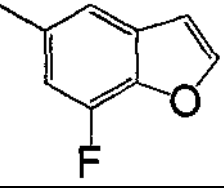
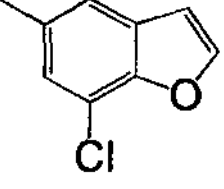
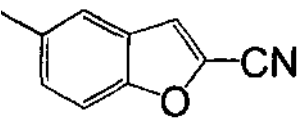
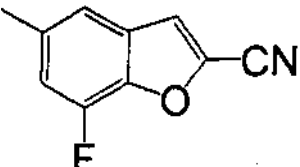
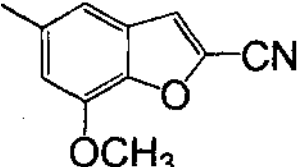
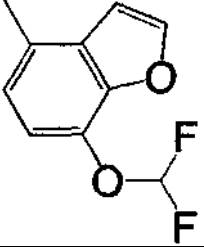
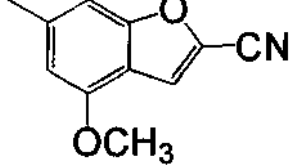
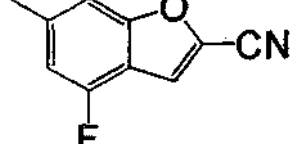
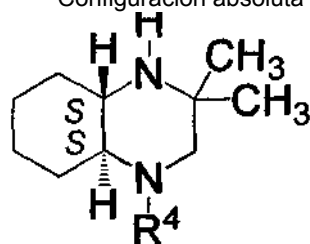
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
882		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,14 (5H, m), 1,14-1,40 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,56-1,68 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,74-2,85 (2H, m), 3,99 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
883		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,01-1,42 (6H, m), 1,49-1,68 (6H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,10-3,24 (1H, m), 6,50-7,80 (4H, m), 8,10 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,13 (1H, s a), 9,71 (1H, s a).	2 Clorhidrato
884		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,41 (6H, m), 1,45-1,67 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,80-2,94 (2H, m), 3,01-3,10 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,65-4,00 (1H, a), 7,05 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,18 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,10 (1H, s a), 9,60 (1H, s a).	2 Clorhidrato
885		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,92-1,07 (1H, m), 1,07-1,88 (13H, m), 2,60-3,01 (4H, m), 3,10-4,92 (2H, a), 6,45 (3H, s), 7,35 (1H, dd, J = 2,1, 8,9 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 0,8 Hz).	Fumarato
886		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,12 (4H, m), 1,16-1,44 (6H, m), 1,55-1,80 (5H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,62 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,75-2,85 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J = 1,8, 11,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,5 Hz).	-
887		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,15 (4H, m), 1,15-1,39 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,55-1,69 (3H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 2,23-2,34 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,75-2,85 (2H, m), 4,01 (3H, s), 6,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,38 (1H, s).	-
888		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,99-1,42 (6H, m), 1,50-1,78 (7H, m), 1,72-2,05 (1H, m), 2,75-3,11 (3H, m), 3,16-3,40 (1H, a), 4,95-6,80 (1H, a), 6,95-7,11 (2H, m), 7,12-7,21 (1,25H, m), 7,33 (0,5H, s), 7,51 (0,25H, s), 8,08 (1H, s a), 9,05 (1H, s a), 9,64 (1H, s a).	2 Clorhidrato
889		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99-1,12 (4H, m), 1,20-1,43 (7H, m), 1,62-1,83 (4H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,76-2,85 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,92 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 0,9 Hz).	-
890		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,01-1,15 (4H, m), 1,20-1,45 (7H, m), 1,67-1,90 (4H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,98 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 1,6, 11,5 Hz), 6,90-6,94 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 0,9 Hz).	-

Tabla 98

Configuración absoluta

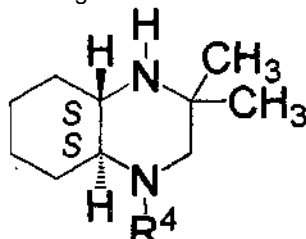


5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
891		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,83-1,43 (26H, m), 1,52 (3H, s), 1,55-1,91 (7H, m), 2,34-2,61 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 6,69-6,84 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-
892		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,76-1,40 (26H, m), 1,52 (3H, s), 1,56-1,95 (7H, m), 2,36-2,64 (2H, m), 2,80-3,01 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).	-
893		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,17 (23H, m), 1,17-1,40 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,55-1,66 (2H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,84 (3H, quint., J = 7,5 Hz), 2,27-2,38 (1H, m), 2,72 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,77-2,85 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz).	-
894		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,90-1,40 (26H, m), 1,43 (3H, s), 1,59-1,80 (4H, m), 1,95-2,06 (3H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,79-2,89 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 1,5, 8,5 Hz), 7,31 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz).	-

Tabla 99

Configuración absoluta

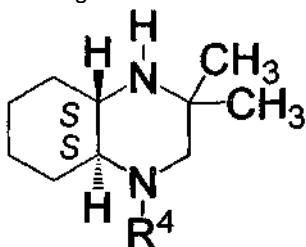


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
895		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,77-0,92 (1H, m), 0,95 (3H, s), 1,08-1,35 (3H, m), 1,40 (3H, s), 1,47-1,58 (2H, m), 1,58-1,82 (3H, m), 2,27-2,48 (2H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 6,47 (1H, s a), 6,58-6,65 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 8,3, 10,9 Hz), 7,30 (1H, t, J = 2,6 Hz), 11,47 (1H, s).	-
896		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,77-0,99 (4H, m), 1,08-1,90 (11H, m), 2,21-2,46 (2H, m), 2,58-2,85 (2H, m), 3,86 (3H, s), 6,38 (1H, s a), 6,47-6,63 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 2,6 Hz), 11,07 (1H, s).	-
897		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,91-1,08 (1H, m), 1,08-1,60 (11H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 1,78-1,90 (1H, m), 2,60-2,71 (1H, m), 2,75 (1H, d, J = 11,7 Hz), 2,90-3,05 (2H, m), 6,39 (1H, dd, J = 1,8, 3,4 Hz), 6,47 (1H, s), 7,42-7,49 (1H, m), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,18-10,97 (2H, a), 11,59 (1H, s).	1/2 Fumarato
898		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,81-1,02 (4H, m), 1,10-1,36 (6H, n), 1,36-2,05 (5H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 2,75 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,03 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz) II. 93-12,33 (1H, a).	-

5

Tabla 100

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
899		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,75-1,13 (5H, m), 1,25-1,45 (3H, m), 1,48 (3H, s), 1,62-1,85 (3H, m), 2,08-2,19 (1H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,27 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,85 (3H, s), 6,46 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,06 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 5,4 Hz).	-

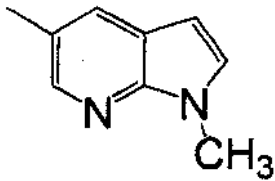
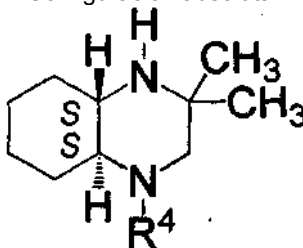
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
900		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,91-1,62 (11H, m), 1,62-1,84 (2H, m), 1,82-1,95 (1H, m), 2,65-2,83 (2H, m), 2,99-3,10 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,41 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,48 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,35-11,00 (2H, a)	Fumarato

Tabla 101

Configuración absoluta



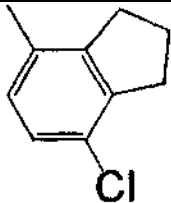
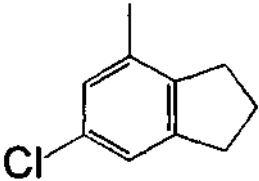
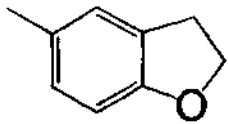
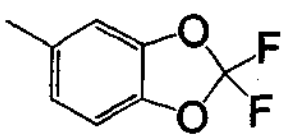
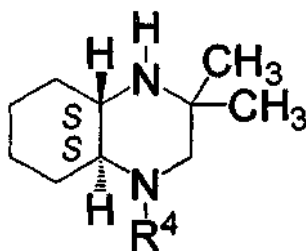
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
901		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,86-1,01 (1H, m), 1,12-1,40 (5H, m), 1,51-1,76 (7H, m), 1,72-2,10 (3H, m), 2,67-2,81 (2H, m), 2,81-3,00 (5H, m), 3,05-3,20 (1H, m), 6,65-7,10 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 9,03-9,20 (1H, m), 9,59-9,77 (1H, m).	2 Clorhidrato
902		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,04 (1H, m), 1,15-1,41 (5H, m), 1,48-1,80 (7H, m), 1,90-2,10 (3H, m), 2,65-3,05 (7H, m), 3,05-3,22 (1H, m), 4,90-6,25 (1H, a), 6,94 (1H, s), 7,11 (1H, s), 9,21 (1H, s a), 9,70 (1H, s a).	2 Clorhidrato
903		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,93-1,22 (2H, m), 1,22-1,43 (4H, m), 1,43-1,79 (7H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,58-3,40 (6H, m), 4,52 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,30-6,20 (1H, a), 6,50-7,45 (3H, m), 8,65-9,38 (1H, a), 9,38-9,92 (1H, a).	2 Clorhidrato
904		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,96-1,13 (1H, m), 1,13-1,42 (5H, m), 1,49-1,66 (6H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,74-2,90 (2H, m), 2,98 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,08-3,20 (1H, m), 4,35-4,68 (1H, a), 6,95 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,98-9,20 (1H, a), 9,60-9,85 (1H, a).	2 Clorhidrato

Tabla 102

Configuración absoluta

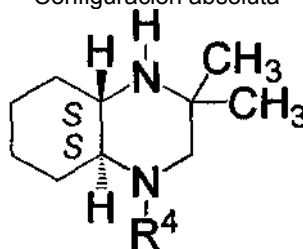


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
905		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,04 (2H, m), 1,04-1,13 (21H, m), 1,15-1,37 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,52-1,75 (4H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,69-2,78 (2H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 6,92-6,97 (2H, m).	
906		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,88-1,14 (23H, m), 1,16-1,37 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,60-1,77 (4H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,72-2,82 (2H, m), 6,60-6,65 (2H, m), 6,65-6,70 (1H, m), 7,07-7,14 (1H, m).	
907		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,15 (23H, m), 1,17-1,40 (9H, m), 1,52-1,75 (4H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,70-2,77 (2H, m), 6,69-6,74 (1H, m), 6,78-6,87 (2H, m).	
908		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,81-1,38 (29H, m), 1,39 (3H, s), 1,58-1,76 (4H, m), 2,23-2,32 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,72-2,82 (2H, m), 4,79 (2H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,24-7,30 (2H, m).	
909		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,35 (29H, m), 1,37 (3H, s), 1,62-1,78 (4H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,71-2,85 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,72 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 6,86 (1H, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,4 Hz).	
910		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,39 (32H, m), 1,53-1,75 (4H, m), 2,10-2,17 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,68-2,77 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz).	

911		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,85-1,09 (23H, m), 1,09-1,36 (3H, m), 1,37 (3H, s), 1,50-1,75 (4H, m), 2,11-2,19 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,67-2,77 (2H, m), 4,95 (2H, s), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz).
-----	--	---

Tabla 103

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
912		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,92-1,06 (1H, m), 1,09 (3H, s), 1,12-1,37 (3H, m), 1,40 (3H, s), 1,55-1,66 (2H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,57-2,65 (1H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 3,15-4,30 (2H, a), 6,72-6,79 (2H, m), 6,95-7,01 (2H, m).	-
913		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,82-1,00 (4H, m), 1,09-1,35 (6H, m), 1,40-1,52 (1H, m), 1,52-1,70 (4H, m), 2,12-2,25 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,40-6,51 (3H, m), 7,00-7,10 (1H, m), 9,21 (1H, s).	-
914		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,05 (1H, m), 1,05-1,38 (5H, m), 1,38-1,62 (6H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,82-1,94 (1H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,86 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,95-3,06 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,65-5,60 (1H, a), 6,46 (1H, s), 6,87 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,59-10,40 (1H, a).	1/2 Fumarato
915		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,82-0,99 (4H, m), 1,05-1,32 (6H, m), 1,41-1,50 (1H, m), 1,50-1,65 (3H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,47 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,53-2,62 (2H, m), 2,95-3,65 (1H, a), 6,67-6,72 (1H, m), 6,79-6,87 (2H, m), 8,65-10,50 (1H, m).	-
916		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,85-1,10 (5H, m), 1,15-1,42 (6H, m), 1,56-2,05 (5H, m), 2,25-2,15 (1H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 2,72-2,84 (2H, m), 4,64 (2H, s), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,32 (2H, m).	-
917		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,95-1,44 (11H, m), 1,44-2,20 (5H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,72-2,86 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J = 2,0, 12,1 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,4 Hz).	-
918		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,90-1,11 (4H, m), 1,14-1,42 (6H, m), 1,53-1,77 (4H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,67-2,80 (2H, m), 2,81-3,38 (2H, a), 6,89-6,97 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 0,5, 1,9 Hz).	-

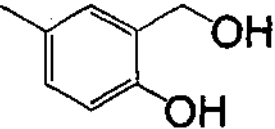
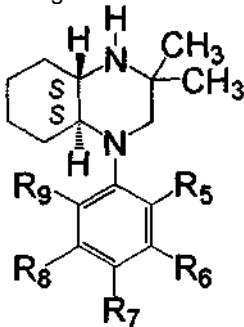
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
919		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,78-0,93 (1H, m), 0,95 (3H, s), 1,04-1,32 (6H, m), 1,37-1,66 (5H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,45-2,62 (3H, m), 4,43 (2H, s), 4,65-5,20 (1H, a), 6,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,5, 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,81-9,28 (1H, a).	-

Tabla 104

Configuración absoluta



Ejemplo	R ^o	R ^b	R ^r	R ^s	R ^y	RMN	Sal
920	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,03 (1H, m), 1,10-1,25 (1H, m), 1,25-1,40 (4H, m), 1,45-1,66 (6H, m), 1,67-1,89 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,26 (3H, m), 2,65 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,80 (1H, Clorhidrato d, J = 12,5 Hz), 2,88-3,00 (1H, m), 3,15-3,28 (1H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 9,04 (1H, s a), 9,58 (1H, s a).	
921	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,87-1,02 (1H, m), 1,10-1,24 (1H, m), 1,24-1,40 (4H, m), 1,40-1,64 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,59 (1H, d, J = Clorhidrato 12,5 Hz), 2,82 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,86-2,95 (1H, m), 3,15-3,37 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,07-1,15 (1H, m), 9,11 (1H, s a), 9,65 (1H, s a).	
922	-H	-F	-CN	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,22-1,65 (10H, m), 1,65-1,84 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,38-3,61 (4H, m), 3,78 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,0, 13,7 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,93-9,15 (1H, m), 9,51-9,71 (1H, m).	2 Clorhidrato
923	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,15 (1H, m), 1,15-1,41 (5H, m), 1,50-1,67 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,11-3,25 (1H, m), 5,42-6,30 (1H, a), 7,20-7,27 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 9,02-9,20 (1H, m a), 9,60-9,80 (1H, s a).	2 Clorhidrato
924	-H	-F	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,04-1,20 (1H, m), 1,20-1,41 (5H, m), 1,49-1,78 (7H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,85-3,11 (3H, m), 3,15-3,28 (1H, m), 5,10-6,60 (2H, m), 7,00-7,15 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 9,09 (1H, s a), 9,71 (1H, s a).	Clorhidrato

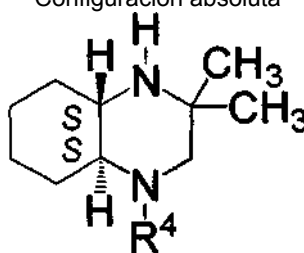
ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
925	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,98-1,11 (1H, m), 1,11-1,25 (1H, m), 1,25-1,40 (4H, m), 1,48-1,65 (6H, m), 1,65-1,76 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,75-2,90 (2H, m), 2,99 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 4,85-5,90 (1H, a), 7,01 (0,25H, s), 7,13-7,22 (4,5H, m), 7,38 (0,25H, s), 9,06 (1H, s a), 9,63 (1H, s a).	2 Clorhidrato
926	-H	-Cl	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,42 (6H, m), 1,50-1,66 (6H, m), 1,66-1,77 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 3,88-4,25 (1H, a), 7,15 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,24 (1H, t, J = 73,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,05-9,22 (1H, m), 9,62-9,80 (1H, m).	2 Clorhidrato
927	-H	-OCHF ₂	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,16 (1H, m), 1,16-1,41 (5H, m), 1,50-1,67 (6H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,84-2,97 (2H, m), 3,04 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,11-3,25 (1H, m), 6,89 (1H, s), 6,96 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (1H, t, J = 74,1 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,30-9,30 (2H, a), 9,69-9,89 (1H, a).	2 Clorhidrato
928	-H	-OCHF ₂	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,04-1,40 (6H, m), 1,50-1,69 (6H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 2,78-2,89 (1H, m), 2,89-3,06 (2H, m), 3,15-3,27 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 73,3 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,81-9,11 (1H, m), 9,40-9,69 (1H, m).	Clorhidrato
929	-H	-OCHF ₂	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,40 (6H, m), 1,47-1,65 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,96 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,10-3,24 (1H, m), 7,02-7,11 (2,25H, m), 7,27 (0,5H, s), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 10,5 Hz), 7,46 (0,25H, s), 8,80-9,00 (1H, a), 9,39-9,58 (1H, a).	Clorhidrato
930	-H	-CN	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,03-1,15 (1H, m), 1,17-1,41 (5H, m), 1,48-1,82 (7H, m), 1,93-2,05 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,01 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,08-3,25 (1H, m), 4,00-4,60 (1H, a), 7,39 (1H, t, J = 72,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,90-9,10 (1H, a), 9,40-9,65 (1H, a).	2 Clorhidrato
931	-H	-F	-OCHF ₂	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,42 (6H, m), 1,42-1,80 (7H, m), 1,96-2,07 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,05 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,10 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,17-3,29 (1H, m), 3,55-3,85 (1H, a), 6,97-7,06 (2,25H, m), 7,19 (0,5H, s), 7,37 (0,25H, s), 8,90-9,07 (1H, a), 9,51-9,70 (1H, a).	2 Clorhidrato

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
932	-H	-H	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,98-1,80 (13H, m), 1,91-2,14 (1H, m), 2,61-3,50 (4H, m), 4,20-4,40 (2H, m), 4,61-6,20 (1H, a), 6,39 (1H, tt, J = 3,4, 54,5 Hz), 6,85-7,65 (4H, m a), 8,84-10,20 (2H, a).	2 Clorhidrato
933	-H	-F	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,09 (4H, m), 1,15-1,44 (7H, m), 1,57-1,78 (4H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,70-2,79 (2H, m), 4,21- (2H, dt, J = 4,2, 13,1 Hz), 6,08 (1H, tt, J = 4,2, 55,1 Hz), 6,77-6,83 (1H, m), 6,84-6,95 (2H, m).	
934	-H	-Cl	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,10 (4H, m), 1,15-1,41 (7H, m), 1,53-1,77 (4H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,68-2,79 (2H, m), 4,20 (2H, dt, J = 4,2, 13,0 Hz), 6,12 (1H, tt, J = 4,2, 55,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,5 Hz).	
935	-H	-CH ₃	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,96-1,10 (1H, m), 1,12-1,40 (5H, m), 1,47-1,63 (6H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,21 (3H, m), 2,70-2,87 (2H, m), 2,96 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,07-3,22 (1H, m), 4,40-6,50 (1H, a), 6,94 (0,25H, s), 6,97-7,03 (1H, m), 7,03-7,08 (1H, m), 7,09-7,15 (1,5H, m), 7,31 (0,25H, s), 9,01 (1H, s a), 9,56 (1H, s a).	2 Clorhidrato
936	-H	-OCH ₃	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,02-1,40 (6H, m), 1,50-1,79 (7H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 2,98-3,22 (2H, m), 3,82 (3H, s), 6,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,80-6,93 (1,25H, m), 7,01 (0,5H, s), 7,11-7,21 (1,25H, m), 7,21-7,75 (1H, a), 9,14 (1H, s a), 9,77 (1H, s a).	2 Clorhidrato

Tabla 105

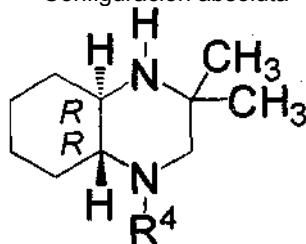
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
937		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-1,60 (10H, m), 1,60-1,86 (2H, m), 1,95-2,15 (2H, m), 2,47 (3H, s), 3,37 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,41-3,66 (2H, m), 3,88 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,32-7,05 (1,5H, a), 7,18 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,45-9,40 (1,5 H, a).	Oxalato

Tabla 106

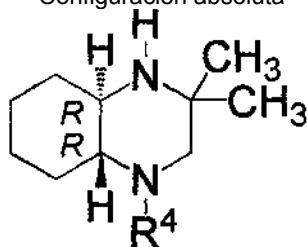
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
938		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,17 (23H, m), 1,17-1,40 (6H, m), 1,43 (3H, s), 1,59-1,68 (1H, m), 1,68-1,80 (3H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,85 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,57-7,64 (2H, m).	-
939		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,82-1,18 (23H, m), 1,20-1,40 (6H, m), 1,43 (3H, s), 1,59-1,70 (1H, m), 1,70-1,85 (3H, m), 2,35-2,45 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,86 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,61-7,68 (2H, m).	-
940		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,41 (29H, m), 1,43 (3H, s), 1,59-1,70 (1H, m), 1,70-1,80 (3H, m), 2,34-2,44 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,78-2,87 (1H, m), 2,89 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,1,9,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,9 Hz).	-
941		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,42 (29H, m), 1,44 (3H, s), 1,58-1,83 (4H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,78-2,87 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,91 (3H, s), 5,19-5,27 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, d, J = 2,2, 9,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
942		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,18 (23H, m), 1,18-1,40 (6H, m), 1,44 (3H, s), 1,57-1,77 (4H, m), 2,33-2,41 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,77-2,85 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,89 (3H, s), 4,94 (2H, d, J = 1,0 Hz), 7,02 (1H, s), 7,22 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,88 (1H, s).	-

Tabla 107

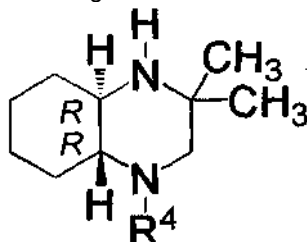
Configuración absoluta



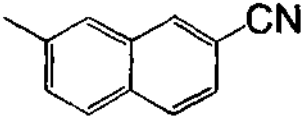
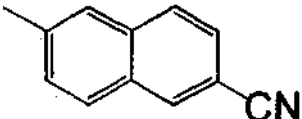
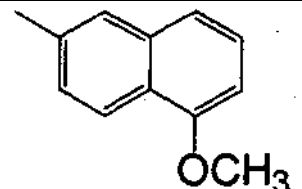
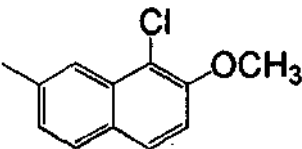
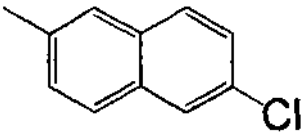
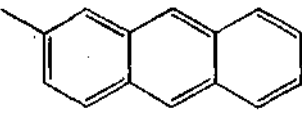
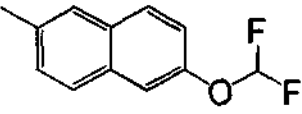
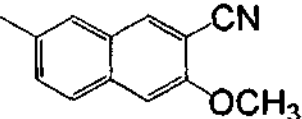
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
943		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,03 (4H, m), 1,10-1,37 (6H, m), 1,45-1,68 (5H, m), 2,25-2,36 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 10,9 Hz), 2,62-2,71 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,4, 8,7 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,37 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,57 (1H, s a).	-
944		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,04 (4H, m), 1,12-1,37 (6H, m), 1,45-1,74 (5H, m), 2,32-2,41 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,63-2,72 (1H, m), 2,80 (1H, d, J = 11,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,64 (2H, d, J = 8,8 Hz), 9,62 (1H, s).	-
945		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,10 (4H, m), 1,15-1,40 (6H, m), 1,51-1,75 (4H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 2,60-2,88 (3H, m), 2,96-3,88 (1H, a), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 2,1,9,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,92-11,38 (1H, a).	-
946		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,93-1,12 (4H, m), 1,15-1,41 (6H, m), 1,54-1,80 (4H, m), 2,48-2,60 (1H, m), 2,70-2,87 (2H, m), 2,92 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,03-4,36 (1H, a), 7,08-7,18 (2H, m), 7,50 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,89-11,11 (1H, a).	-
947		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,05 (4H, m), 1,13-1,37 (6H, m), 1,47-1,70 (5H, m), 2,30-2,39 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,64-2,73 (1H, m), 2,78 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,88 (3H, s), 4,81 (1H, t, J = 5,2 Hz), 4,88 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,2, 9,1 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,80 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,03 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
948		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,10 (1H, m), 1,10-1,50 (9H, m), 1,53-1,73 (3H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 2,58-2,70 (1H, m), 2,85 (2H, s), 2,89-3,00 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,20 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,46 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,79 (1H, s).	1/2 Fumarato

Tabla 108

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
949		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,91-1,05 (1H, m), 1,08 (3H, s), 1,12-1,62 (9H, m), 1,68-1,78 (2H, m), 2,42- 2,50 (1H, m), 2,62 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,75 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,91-3,00 (1H, m), 3,98 (3H, s), 6,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43- 7,54 (2H, m), 8,21-8,26 (1H, m), 8,50-8,54 (1H, m).	-
950		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,93-1,22 (2H, m), 1,26-1,44 (5H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 1,56-1,77 (5H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,62 (3H, s), 2,76 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,98-3,08 (2H, m), 3,33-3,50 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,97-8,03 (1H, m), 8,43-8,52 (1H, m), 9,10-9,25 (1H, a), 9,62-9,77 (1H, a).	Clorhidrato
951		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,30 (2H, m), 1,30-1,45 (4H, m), 1,45-1,65 (2H, m), 1,65-1,85 (5H, m), 2,00-2,13 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,05-3,20 (2H, m), 3,41- 2 3,57 (1H, m), 3,93-4,29 (1H, a), 7,61-7,77 (5H, m), 7,98-8,05 (1H, m), 8,55-8,61 (1H, m), 8,77-8,88 (2H, m), 9,19-9,35 (1H, m), 9,669,81 (1H, m).	Clorhidrato
952		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,96-1,45 (6H, m), 1,55-1,80 (7H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,85-3,40 (4H, m), 3,87 (3H, s), 7,05-7,26 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,42-7,73 (1H, a), 7,73-7,90 (2H, m), 8,75-9,60 (2H, a), 9,60-10,15 (1H, a).	2 Clorhidrato
953		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,00 (1H, m), 1,10-1,70 (12H, m), 1,75-1,87 (1H, m), 2,62-2,81 (3H, m), 2,98-3,12 (1H, m), 3,20-3,45 (4H, m), 6,46 (1H, s), 7,15-7,35 (3H, m), 7,35-7,52 (1H, m), 7,88 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,05-9,35 (1H, a).	1/2 Fumarato
954		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,45 (6H, m), 1,55-1,80 (7H, m), 1,99-2,10 (1H, m), 2,91-3,08 (2H, m), 3,08-3,30 (2H, m), 3,98 (3H, s), 7,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,67 (1H, s a), 7,96 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,1 Hz), 8,15-9,10 (1H, a), 9,17-9,40 (1H, m), 9,69-9,89 (1H, m).	2 Clorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
955		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-0,98 (1H, a), 1,03-1,17 (4H, m), 1,22-1,47 (6H, m), 1,63-1,74 (1H, m), 1,74-1,89 (3H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,76 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,81-2,90 (1H, m), 2,98 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,38-7,44 (2H, m), 7,49 (1H, dd, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,76-7,81 (1H, m), 7,83 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,12 (1H, s).	-
956		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,12-1,45 (6H, m), 1,55-1,90 (7H, m), 2,00-2,14 (1H, m), 3,08-3,40 (4H, m), 4,52-5,08 (1H, a), 7,45 (1H, dd, J = 2,0, 8,9 Hz), 7,64 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J = 1,6, 8,5 Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,49 (1H, s), 9,10-9,25 (1H, a), 9,60-9,75 (1H, a).	2 Clorhidrato
957		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,03-1,45 (6H, m), 1,50-1,80 (7H, m), 1,98-2,10 (1H, m), 2,90-3,30 (4H, m), 3,95 (3H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,23-7,34 (1H, a), 7,38-7,49 (2H, m), 7,48-7,65 (1H, a), 8,10 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,10-9,36 (1H, a), 9,60-9,88 (1H, a), 10,00-11,50 (1H, a).	2 Clorhidrato
958		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10-1,48 (6H, m), 1,55-1,80 (7H, m), 1,981-2,10 (1H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,10-3,21 (1H, m), 3,21-3,85 (1H, m), 3,99 (3H, s), 7,26 (1H, dd, J = 1,5, 8,7 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,66 (1H, s a), 7,93 (2H, d, J = 9,1 Hz), 9,20 (1H, s a), 9,72 (1H, s a), 9,89-10,70 (1H, s a).	2 Clorhidrato
959		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10-1,43 (6H, m), 1,56-1,80 (7H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,95-3,06 (2H, m), 3,11 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,17-3,30 (1H, m), 6,05-7,25 (1H, a), 7,36 (1H, dd, J = 1,9, 8,8 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,64 (1H, s a), 7,88 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,94 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,15-9,34 (1H, a), 9,69-9,85 (1H, a).	2 Clorhidrato
960		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-1,19 (5H, m), 1,24-1,44 (3H, m), 1,41 (3H, s), 1,59-1,73 (1H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,73 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,81-2,92 (1H, m), 3,02 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 2,1, 9,0 Hz), 7,38-7,47 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,91 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,94-7,99 (2H, m), 8,30 (1H, s), 8,34 (1H, s).	-
961		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,15-1,48 (6H, m), 1,55-1,80 (7H, m), 1,95-2,09 (1H, m), 2,91-3,05 (2H, m), 3,05-3,16 (1H, m), 3,16-3,30 (1H, m), 3,70-4,4,10 (1H, a), 7,16 (0,25H, s), 7,32-7,40 (2,5H, m), 7,53 (0,25H, s), 7,62-7,70 (2H, m), 7,90 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,05-9,25 (1H, a), 9,54-9,78 (1H, a).	2 Clorhidrato
962		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,05-1,50 (6H, m), 1,55-1,80 (7H, m), 1,97-2,10 (1H, m), 2,40-3,05 (2H, m), 3,05-3,16 (1H, m), 3,16-3,31 (1H, m), 3,65-4,25 (4H, m), 7,44 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,65 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,47 (1H, s), 9,05-9,35 (1H, a), 9,53-9,84 (1H, a).	2 Clorhidrato

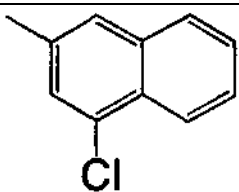
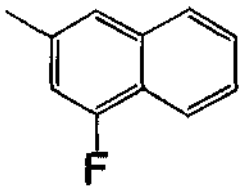
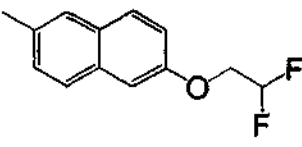
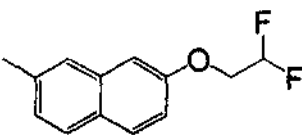
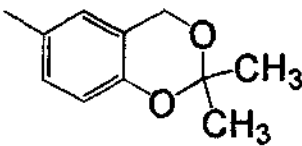
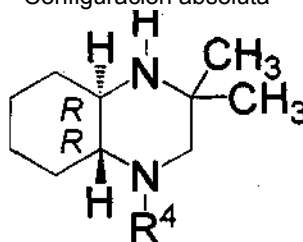
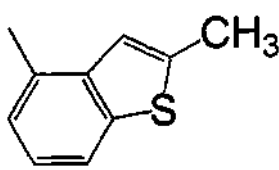
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
963		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,46 (6H, m), 1,54-1,80 (7H, m), 1,97-2,08 (1H, m), 2,95-3,17 (3H, m), 3,17-3,31 (1H, m), 4,65-4,45 (1H, a), 7,46-7,50 (1H, m), 7,57-7,67 (3H, m), 7,97-8,04 (1H, m), 8,07-8,15 (1H, m), 9,13-9,35 (1H, a), 9,62-9,80 (1H, a).	2 Clorhidrato
964		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,47 (6H, m), 1,53-1,82 (7H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,93-3,17 (3H, m), 3,17-3,30 (1H, m), 4,30-4,85 (1H, a), 7,15 (1H, dd, J = 1,6, 12,4 Hz), 7,47 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,51-7,64 (2H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 9,10-9,30 (1H, a), 9,67-9,85 (1H, a).	2 Clorhidrato
965		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00-1,15 (4H, m), 1,17-1,52 (7H, m), 1,58-1,68 (1H, m), 1,68-1,79 (3H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,69 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,77-2,86 (1H, m), 2,88 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,28 (2H, dt, J = 4,1, 13,1 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 4,1, 55,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 2,6, 8,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,72 (2H, m).	-
966		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00-1,15 (4H, m), 1,20-1,70 (8H, m), 1,70-1,88 (3H, m), 2,39-2,48 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,79-2,88 (1H, m), 2,93 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,29 (2H, dt, J = 4,2, 13,1 Hz), 6,15 (1H, tt, J = 4,1, 55,2 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65-7,74 (2H, m).	-
967		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,91-1,05 (1H, m), 1,07-1,36 (5H, m), 1,36-1,63 (12H, m), 1,63-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,50-2,62 (1H, m), 2,71 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,86 (1H, d, J = 12,0 Hz), 2,92-3,02 (1H, m), 4,78 (2H, s), 6,48 (2H, s), 6,73 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,83 (1H, d, J = 2,3 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,3, 8,6 Hz), 9,52-11,33 (1H, a).	Fumarato

Tabla 109

Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
968		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,96-1,10 (1H, m), 1,10-1,25 (1H, m), 1,26-1,41 (4H, m), 1,47-1,78 (7H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,56 (3H, s), 2,84 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,90-3,02 (2H, m), 3,23-3,35 (1H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,22-7,33 (2H, m), 7,68 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,91-9,09 (1H, m a), 9,54-9,70 (1H, s a).	Clorhidrato

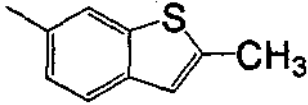
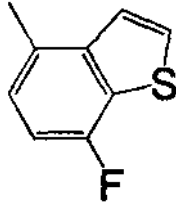
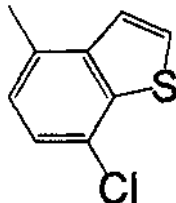
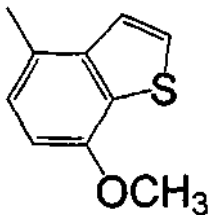
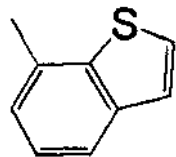
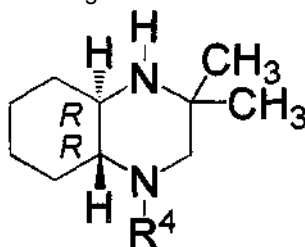
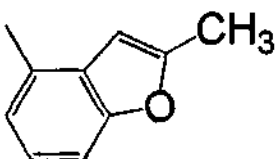
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
969		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm (80 °C): 1,03-1,46 (6H, m), 1,50-1,79 (7H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,53 (3H, s), 2,88 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,02-3,12 (1H, m), 3,12-3,27 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,13 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,62-7,68 (2H, m), 9,25 (1H, s a), 9,75 (1H, s a).	Clorhidrato
970		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,41 (6H, m), 1,40-1,76 (7H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,84 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,93-3,01 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,28-3,44 (1H, m), 7,25 (2H, d, J = 7,0 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 4,0, 5,3 Hz), 7,86 (1H, d, J = 5,3 Hz), 9,04-9,19 (1H, m a), 9,63-9,75 (1H, s a).	Clorhidrato
971		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97-1,43 (6H, m), 1,45-1,78 (7H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,94-3,06 (2H, m), 3,26-3,43 (1H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,64 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,88 (1H, d, J = 5,4 Hz), 9,12 (1H, s a), 9,66 (1H, s a).	Clorhidrato
972		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,92-1,80 (13H, m), 1,36-2,05 (1H, m), 2,75-3,05 (4H, m), 3,94 (3H, s), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,81 (1H, s a), 9,31 (1H, s a).	Clorhidrato
973		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,15 (1H, m), 1,15-1,3 (1H, m), 1,3-1,45 (5H, m), 1,5-1,7 (6H, m), 1,7, 1,8 (1H, m), 1,9-2,0 (1H, m), 2,85-3,1 (3H, m), 3,2-3,4 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,70-7,77 (2H, m), 8,84 (1H, a), 9,28 (1H, a).	Clorhidrato

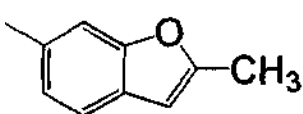
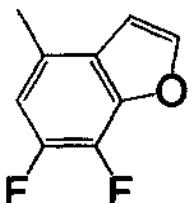
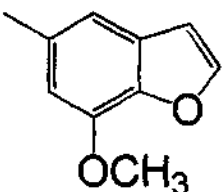
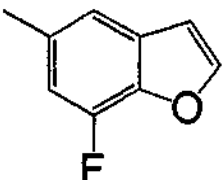
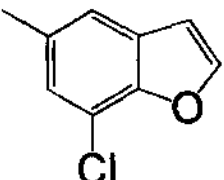
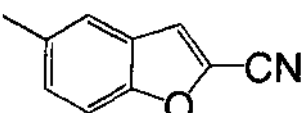
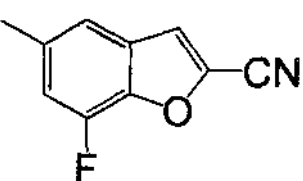
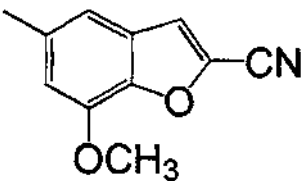
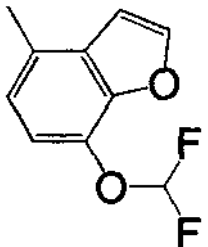
Tabla 110

Configuración absoluta



5

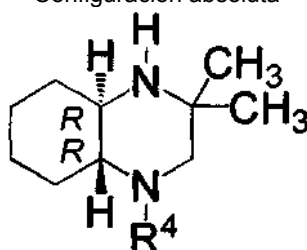
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
974		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,97-1,10 (1H, m), 1,10-1,41 (5H, m), 1,50-1,78 (7H, m), 1,94-2,05 (1H, m), 2,44 (3H, s), 2,75-3,09 (3H, m), 3,09-3,30 (1H, m), 6,58 (1H, s a), 6,98 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,19 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,31 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,00 (1H, s a), 9,59 (1H, s a).	Clorhidrato

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
975		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,44 (6H, m), 1,44-1,79 (7H, m), 1,95-2,08 (1H, m), 2,42 (3H, d, J = 0,9 Hz), 2,78-3,30 (4H, m), 3,78-4,64 (1H, a), 6,55 (1H, s), 7,04 (1H, s a), 7,32 (1H, s a), 7,48 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,91-9,35 (1H, a), 9,54-9,90 (1H, a).	2 Clorhidrato
976		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,14 (1H, m), 1,14-1,42 (5H, m), 1,43-1,77 (7H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,72-3,12 (3H, m), 3,27 (1H, s a), 7,08 (1H, s a), 7,24 (1H, s a), 8,14 (1H, s), 8,95 (1H, s a), 9,57 (1H, s a).	Clorhidrato
977		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,86-1,13 (5H, m), 1,13-1,40 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,57-1,68 (2H, m), 1,68-1,79 (2H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,74-2,85 (2H, m), 3,99 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,95 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
978		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,42 (6H, m), 1,49-1,78 (7H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,82-2,97 (2H, m), 3,04-3,25 (2H, m), 6,55-7,25 (3H, m), 7,30 (1H, s), 8,11 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,11-9,30 (1H, m), 9,70-9,88 (1H, m).	2 Clorhidrato
979		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,40 (6H, m), 1,45-1,78 (7H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,02-3,24 (2H, m), 3,78-4,47 (1H, a), 7,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,19 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,7 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,15 (1H, s a), 9,66 (1H, s a).	2 Clorhidrato
980		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,05 (1H, m), 1,12-1,84 (13H, m), 2,55-2,95 (4H, m), 3,10-4,75 (2H, a), 6,43 (3H, s), 7,34 (1H, dd, J = 2,1, 8,9 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,03 (1H, d, J = 0,8 Hz).	Fumarato
981		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,96-1,15 (4H, m), 1,15-1,45 (6H, m), 1,48-1,80 (5H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,62 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,75-2,85 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J = 1,8, 11,8 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,5 Hz).	-
982		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,96-1,15 (4H, m), 1,15-1,40 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,55-1,70 (3H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 2,23-2,35 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,75-2,86 (2H, m), 4,01 (3H, s), 6,76 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,97 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,38 (1H, s).	-
983		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,99-1,42 (6H, m), 1,50-1,78 (7H, m), 1,72-2,05 (1H, m), 2,75-3,11 (3H, m), 3,16-3,40 (1H, a), 4,95-6,80 (1H, a), 6,95-7,11 (2H, m), 7,12-7,21 (1,25H, m), 7,33 (0,5H, s), 7,51 (0,25H, s), 8,08 (1H, s a), 9,05 (1H, s a), 9,64 (1H, s a).	2 Clorhidrato

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
984		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99-1,12 (4H, m), 1,20-1,43 (7H, m), 1,62-1,83 (4H, m), 2,34-2,42 (1H, m), 2,70 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,76-2,85 (1H, m), 2,91 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,92 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 1,4 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,45 (1H, d, J = 0,9 Hz).	-
985		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,01-1,15 (4H, m), 1,20-1,45 (7H, m), 1,67-1,90 (4H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,98 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 1,6, 11,5 Hz), 6,90-6,94 (1H, m), 7,43 (1H, d, J = 0,9 Hz).	-

Tabla 111

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
986		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,83-1,44 (26H, m), 1,52 (3H, s), 1,55-1,90 (7H, m), 2,36-2,62 (2H, m), 2,80-3,00 (2H, m), 6,69-6,84 (3H, m), 7,24 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-
987		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,80-1,38 (26H, m), 1,42 (3H, s), 1,58-1,77 (4H, m), 2,01 (3H, sexteto, J = 7,5 Hz), 2,25-2,34 (1H, m), 2,65 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,75-2,85 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 2,1,9,1 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,33 (1H, d, J = 0,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 9,1 Hz).	-
988		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,76-1,40 (26H, m), 1,52 (3H, s), 1,56-1,94 (7H, m), 2,35-2,64 (2H, m), 2,79-3,01 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, d, J = 3,2 Hz).	-
989		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,20 (22H, m), 1,20-1,45 (3H, m), 1,52 (3H, s), 1,62-1,90 (7H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,57-2,68 (2H, m), 2,83-2,95 (1H, m), 3,26 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,55 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,18 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,12 (1H, d, J = 5,2 Hz).	-

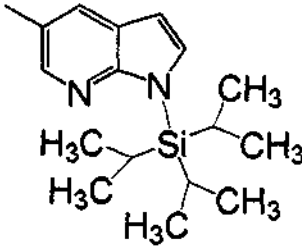
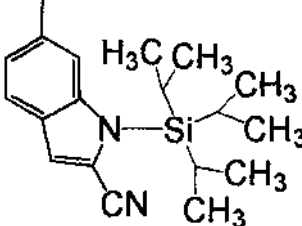
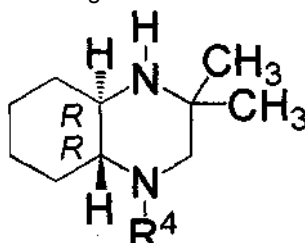
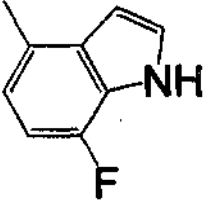
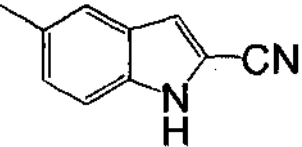
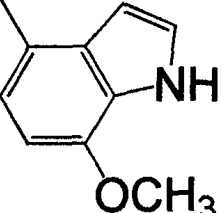
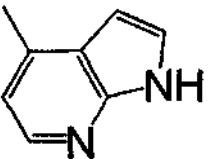
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
990		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,17 (23H, m), 1,17-1,40 (3H, m), 1,42 (3H, s), 1,55-1,66 (2H, m), 1,66-1,76 (2H, m), 1,84 (3H, quint, J = 7,5 Hz), 2,28-2,37 (1H, m), 2,72 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,76-2,85 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,27 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,06 (1H, d, J = 2,4 Hz).	-
991		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,89-1,40 (26H, m), 1,43 (3H, s), 1,60-1,80 (4H, m), 1,95-2,07 (3H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,80-2,90 (2H, m), 6,98 (1H, d, J = 1,6, 8,5 Hz), 7,31 (1H, s), 7,34 (1H, d, J = 0,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz).	-

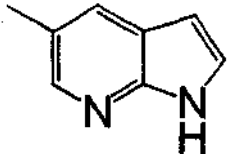
Tabla 112

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
992		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,77-0,92 (1H, m), 0,95 (3H, s), 1,09-1,35 (3H, m), 1,40 (3H, s), 1,46-1,57 (2H, m), 1,58-1,83 (3H, m), 2,29-2,47 (2H, m), 2,60-2,85 (2H, m), 6,47 (1H, s a), 6,58-6,65 (1H, m), 6,81 (1H, dd, J = 8,3, 11,0 Hz), 7,30 (1H, t, J = 2,7 Hz), 11,47 (1H, s).	-
993		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,83-1,00 (4H, m), 1,08-1,34 (6H, m), 1,41-1,67 (5H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 1,8, 8,8 Hz), 7,26 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 12,25 (1H, s a).	-
994		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,75-0,99 (4H, m), 1,08-1,90 (11H, m), 2,20-2,45 (2H, m), 2,58-2,86 (2H, m), 3,86 (3H, s), 6,38 (1H, s a), 6,47-6,66 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 2,5 Hz), 11,07 (1H, s).	-
995		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,09 (1H, m), 1,21 (3H, s), 1,25-1,65 (7H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 1,86-2,03 (2H, m), 2,88 (1H, d, J = 12,4 Hz), 2,96-3,21 (3H, m), 6,39 (1H, d, J = 2,6 Hz), 6,49 (2H, s), 6,72 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,33-7,38 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 5,3 Hz), 8,35-11,15 (1H, a), 11,58 (1H, s).	Fumarato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
996		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,10 (1H, m), 1,10-1,23 (1H, m), 1,23-1,38 (4H, m), 1,38-1,60 (6H, m), 1,63-1,75 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,72-2,85 (2H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 6,38-6,43 (1H, m), 6,50 (1H, s), 7,43-7,48 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,35-11,30 (2H, a), 11,61 (1H, s).	1/2 Fumarato

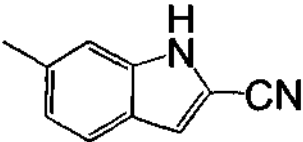
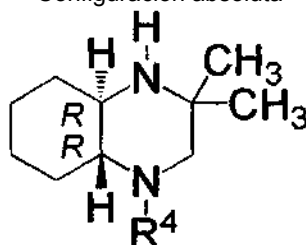
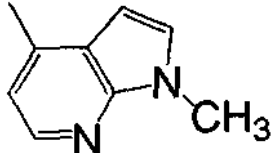
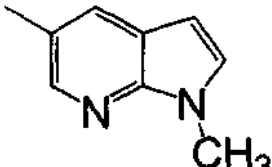
997		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,05 (4H, m), 1,10-1,36 (6H, m), 1,35-2,10 (5H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 2,75 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 1,2, 8,6 Hz), 7,02 (1H, s), 7,27 (1H, s), 7,55 (1H, d, J = 8,6 Hz) 11,93-12,33 (1H, a).	-
-----	---	--	---

Tabla 113

Configuración absoluta

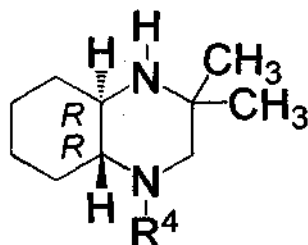


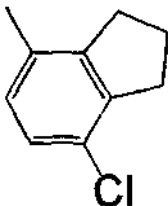
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
998		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,72-1,19 (5H, m), 1,25-1,45 (3H, m), 1,48 (3H, s), 1,65-1,82 (3H, m), 2,08-2,20 (1H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 2,80-2,95 (1H, m), 3,27 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,85 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,06 (1H, d, J = 3,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 5,3 Hz).	-
999		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,95-1,60 (11H, m), 1,60-1,83 (2H, m), 1,83-1,95 (1H, m), 2,65-2,83 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,41 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,48 (2H, s), 7,50 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,35-10,85 (2H, a).	Fumarato

5

Tabla 114

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1000		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,87-1,00 (1H, m), 1,15-1,40 (5H, m), 1,50-1,78 (7H, m), 1,90-2,11 (3H, m), 2,65-2,80 (2H, m), 2,80-3,05 (5H, m), 3,09-3,25 (1H, m), 3,48 (1H, s a), 6,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,90-9,10 (1H, m), 9,40-9,64 (1H, m).	2 Clorhidrato

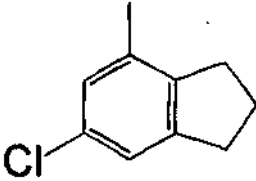
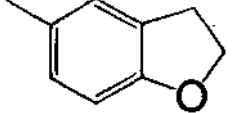
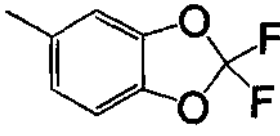
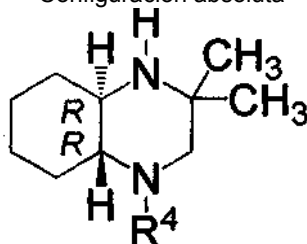
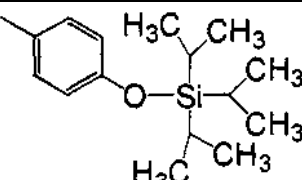
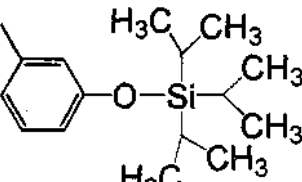
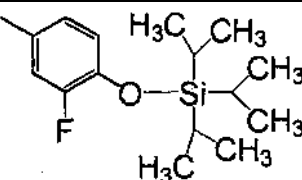
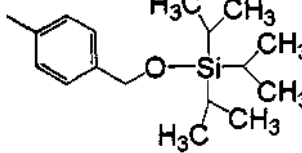
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1001		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,89-1,04 (1H, m), 1,20-1,40 (5H, m), 1,46-1,78 (7H, m), 1,88-2,09 (3H, m), 2,64-3,00 (7H, m), 3,05-3,25 (1H, m), 3,25-3,50 (1H, a), 6,96 (1H, s), 7,12 (1H, s), 8,70-9,10 (1H, s a), 9,15-9,55 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1002		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,21 (2H, m), 1,22-1,43 (4H, m), 1,43-1,80 (7H, m), 1,90-2,10 (1H, m), 2,58-3,40 (6H, m), 4,52 (2H, t, J = 8,6 Hz), 5,35-6,40 (1H, a), 6,55-7,60 (3H, m), 8,60-10,20 (2H, a).	2 Clorhidrato
1003		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,98-1,13 (1H, m), 1,13-1,40 (5H, m), 1,47-1,65 (6H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 1,91-2,06 (1H, m), 2,74-2,90 (2H, m), 2,99 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,08-3,21 (1H, m), 4,05-5,00 (1H, a), 6,95 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,94-9,20 (1H, a), 9,55-9,85 (1H, a).	2 Clorhidrato

Tabla 115

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1004		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,78-1,04 (2H, m), 1,04-1,14 (21H, m), 1,15-1,35 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,51-1,75 (4H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,69-2,78 (2H, m), 6,76-6,81 (2H, m), 6,92-6,97 (2H, m).	-
1005		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,85-1,15 (23H, m), 1,15-1,37 (6H, m), 1,38 (3H, s), 1,60-1,77 (4H, m), 2,20-2,29 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,72-2,82 (2H, m), 6,60-6,65 (2H, m), 6,65-6,70 (1H, m), 7,07-7,13 (1H, m).	-
1006		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,75-1,13 (23H, m), 1,13-1,39 (9H, m), 1,50-1,75 (4H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,69-2,78 (2H, m), 6,68-6,74 (1H, m), 6,77-6,86 (2H, m).	-
1007		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,92-1,38 (29H, m), 1,39 (3H, s), 1,58-1,76 (4H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,71-2,82 (2H, m), 4,79 (2H, s), 7,02-7,08 (2H, m), 7,22-7,31 (2H, m).	-

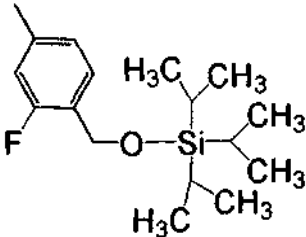
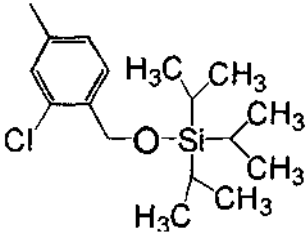
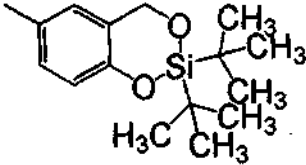
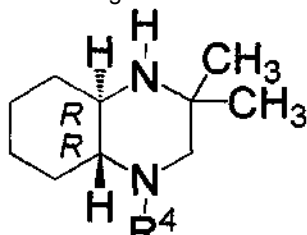
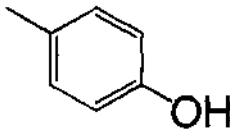
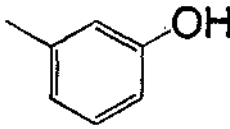
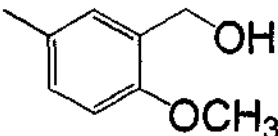
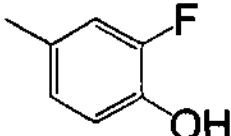
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1008		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,72-1,35 (29H, m), 1,36 (3H, s), 1,60-1,78 (4H, m), 2,21-2,30 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 12,1 Hz), 2,71-2,84 (2H, m), 5,30 (2H, s), 6,72 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 6,86 (1H, J = 2,0, 8,2 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,4 Hz).	-
1009		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,72-1,39 (32H, m), 1,52-1,75 (4H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,67-2,77 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 2,4, 8,6 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,4 Hz).	-
1010		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,86-1,09 (23H, m), 1,09-1,36 (3H, m), 1,37 (3H, s), 1,50-1,75 (4H, m), 2,11-2,19 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,67-2,77 (2H, m), 4,95 (2H, s), 6,67 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz).	-

Tabla 116

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1011		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,92-1,06 (1H, m), 1,09 (3H, s), 1,12-1,39 (3H, m), 1,41 (3H, s), 1,55-1,66 (2H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 2,17-2,25 (1H, m), 2,61 (1H, d, J = 11,3 Hz), 2,70-2,83 (2H, m), 3,53-4,70 (2H, a), 6,73-6,79 (2H, m), 6,94-7,01 (2H, m).	-
1012		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,82-1,00 (4H, m), 1,09-1,35 (6H, m), 1,40-1,52 (1H, m), 1,52-1,70 (4H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 2,44-2,55 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,66 (1H, d, J = 12,2 Hz), 6,39-6,51 (3H, m), 6,99-7,09 (1H, m), 9,21 (1H, s).	-
1013		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,90-1,03 (1H, m), 1,05-1,53 (10H, m), 1,53-1,62 (1H, m), 1,62-1,74 (1H, m), 1,80-1,90 (1H, m), 2,48-2,59 (1H, m), 2,68 (1H, J = 11,8 Hz), 2,84 (1H, d, J = 11,8 Hz), 2,90-3,01 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,45 (2H, s), 6,45 (1H, s), 6,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 2,5, 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,10-10,15 (1H, a).	1/2 Fumarato
1014		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,83-1,00 (4H, m), 1,05-1,31 (6H, m), 1,40-1,51 (1H, m), 1,51-1,65 (3H, m), 2,05-2,14 (1H, m), 2,47 (1H, d, J = 10,8 Hz), 2,53-2,62 (2H, m), 3,10-3,60 (1H, a), 6,67-6,73 (1H, m), 6,79-6,87 (2H, m), 9,00-10,10 (1H, m).	-

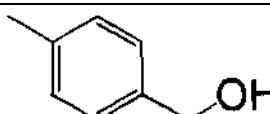
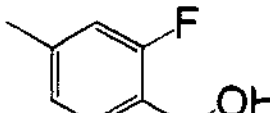
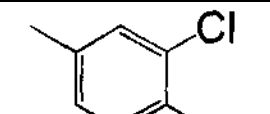
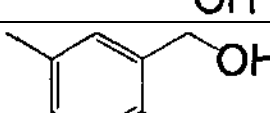
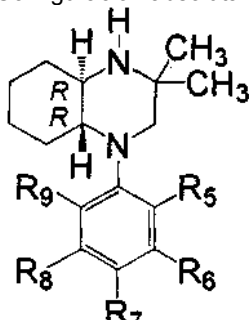
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1015		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,84-1,12 (5H, m), 1,16-1,45 (6H, m), 1,59-2,14 (5H, m), 2,25-2,35 (1H, m), 2,56-2,65 (1H, m), 2,72-2,85 (2H, m), 4,64 (2H, m), 7,07 (2H, dd, J = 1,3, 8,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz).	-
1016		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,44 (11H, m), 1,44-2,22 (5H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,62 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,72-2,87 (2H, m), 4,69 (2H, s), 6,75 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 7,29 (1H, t, J = 8,4 Hz).	-
1017		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,89-1,12 (4H, m), 1,14-1,43 (6H, m), 1,53-1,77 (4H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,67-2,80 (2H, m), 2,80-3,30 (2H, a), 6,89-6,96 (2H, m), 7,05-7,09 (1H, m).	-
1018		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,78-0,94 (1H, m), 0,95 (3H, s), 1,04-1,32 (6H, m), 1,39-1,66 (5H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,45-2,62 (3H, m), 4,43 (2H, s), 4,70-5,15 (1H, a), 6,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2,5, 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,80-9,30 (1H, a).	-

Tabla 117

Configuración absoluta



Ejemplo	R ^o	R ^o	R ^r	R ^s	R ^o	RMN	Sal
1019	-CH ₃	-H	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,88-1,03 (1H, m), 1,10-1,25 (1H, m), 1,25-1,40 (4H, m), 1,45-1,66 (6H, m), 1,67-1,89 (1H, m), 1,92-2,03 (1H, m), 2,26 (3H, m), 2,65 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,80 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,88-3,00 (1H, m), 3,15-3,28 (1H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 7,19-7,26 (2H, m), 9,04 (1H, s a), 9,58 (1H, s a).	Clorhidrato
1020	-CH ₃	-CH ₃	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,89-1,02 (1H, m), 1,09-1,23 (1H, m), 1,24-1,40 (4H, m), 1,40-1,66 (6H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,60 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,76-2,95 (2H, m), 3,15-3,35 (1H, m), 6,97-7,03 (2H, m), 7,07-1,15 (1H, m), 9,07 (1H, s a), 9,61 (1H, s a).	Clorhidrato

ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
1021	-H	-F	-CN	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,21-1,65 (10H, m), 1,65-1,84 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 3,38-3,61 (3H, m), 3,78 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,0, 13,7 Hz), 7,65 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,93-9,15 (1H, m), 9,51-9,71 (1H, m).	Fumarato
1022	-H	-H	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,15 (1H, m), 1,15-1,40 (5H, m), 1,50-1,67 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,95-2,05 (1H, m), 2,80-2,95 (2H, m), 3,01 (1H, d, J = 12,4 Hz), 3,11-3,25 (1H, m), 5,15-5,32 (1H, a), 7,20-7,27 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 9,10 (1H, s a), 9,68 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1023	-H	-F	-OCF ₃	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,04-1,20 (1H, m), 1,20-1,41 (5H, m), 1,479-1,78 (7H, m), 1,97-2,07 (1H, m), 2,86-3,11 (3H, m), 3,15-3,27 (1H, m), 4,45-6,85 (1H, a), 7,00-7,16 (1H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,46-7,55 (1H, m), 9,12 (1H, s a), 9,77 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1024	-H	-H	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,98-1,40 (6H, m), 1,49-1,77 (7H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,76-2,95 (2H, m), 3,03 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 6,20-6,90 (1H, a), 7,01 (0,25H, s), 7,13-7,23 (4,5H, m), 7,38 (0,25H, s), 9,17 (1H, s a), 9,74 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1025	-H	-F	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,03-1,40 (6H, m), 1,50-1,67 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,02 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,10-3,23 (1H, m), 3,88-4,20 (1H, a), 6,96-7,01 (1H, m), 7,02 (0,25H, s), 7,17 (1H, dd, J = 2,5, 12,1 Hz), 7,20 (0,5H, s), 7,33 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,39 (0,25H, s), 9,08-9,22 (1H, m), 9,70-9,88 (1H, m).	2 Clorhidrato
1026	-H	-Cl	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,15 (1H, m), 1,15-1,41 (5H, m), 1,50-1,67 (6H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 1,93-2,04 (1H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 2,95-3,06 (1H, m), 3,10-3,25 (1H, m), 3,50-4,05 (1H, a), 7,15 (1H, dd, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,24 (1H, t, J = 73,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,90-9,20 (1H, a), 9,44-9,75 (1H, a).	2 Clorhidrato

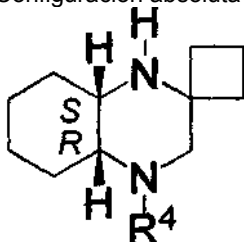
ES 2 553 387 T3

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
1027	-H	-OCHF ₂	-H	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,01-1,15 (1H, m), 1,15-1,42 (5H, m), 1,50-1,68 (6H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,83-2,96 (2H, m), 3,03 (1H, d, J = 12,7 Hz), 3,10-3,25 (1H, m), 6,89 (1H, s), 6,96 (1H, dd, J = 2,1,8,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,27 (1H, t, J = 74,1 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,85-8,90 (1H, a), 9,00-9,25 (1H, a), 9,65-9,85 (1H, a).	2 Clorhidrato
1028	-H	-OCHF ₂	-Cl	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,41 (6H, m), 1,49-1,80 (7H, m), 1,91-2,07 (1H, m), 2,78-2,90 (1H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,10-3,27 (1H, m), 3,90-4,65 (1H, a), 7,01-7,08 (2H, m), 7,32 (1H, t, J = 73,3 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,85-9,10 (1H, m), 9,39-9,70 (1H, m).	2 Clorhidrato
1029	-H	-OCHF ₂	-F	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,00-1,40 (6H, m), 1,47-1,65 (6H, m), 1,67-1,77 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,87 (1H, d, J = 12,5 Hz), 2,96 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,10-3,24 (1H, m), 7,02-7,11 (2,25H, m), 7,27 (0,5H, s), 7,37 (1H, dd, J = 8,8, 10,5 Hz), 7,46 (0,25H, s), 8,80-9,00 (1H, a), 9,39-9,58 (1H, a).	Clorhidrato
1030	-H	-CN	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,02-1,15 (1H, m), 1,17-1,40 (5H, m), 1,48-1,81 (7H, m), 1,93-2,07 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 2,94 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,01 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,08-3,25 (1H, m), 3,70-4,20 (1H, a), 7,39 (1H, t, J = 72,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 2,7, 9,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 2,7 Hz), 8,90-9,10 (1H, a), 9,35-9,70 (1H, a).	2 Clorhidrato
1031	-H	-F	-OCHF ₂	-F	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,08-1,40 (6H, m), 1,43-1,80 (7H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,88-2,99 (1H, m), 3,05 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,09 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,17-3,30 (1H, m), 3,48-3,70 (1H, a), 6,97-7,06 (2,25H, m), 7,19 (0,5H, s), 7,37 (0,25H, s), 8,81-9,04 (1H, a), 9,45-9,65 (1H, a).	2 Clorhidrato
1032	-H	-H	-OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,98-1,85 (13H, m), 1,90-2,20 (1H, m), 2,60-3,80 (4H, m), 4,20-4,40 (2H, m), 4,40-5,40 (1H, a), 6,38 (1H, tt, J = 3,4, 54,5 Hz), 6,85-7,70 (4H, m a), 8,84-10,40 (2H, a).	2 Clorhidrato

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	RMN	Sal
1033	-H	-F	OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,94-1,11 (4H, m), 1,14-1,41 (7H, m), 1,57-1,78 (4H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 11,1 Hz), 2,70-2,79 (2H, m), 4,21 (2H, dt, J = 4,2, 13,1 Hz), 6,08 (1H, tt, J = 4,2, 55,1 Hz), 6,77-6,83 (1H, m), 6,83-6,95 (2H, m).	-
1034	-H	Cl	OCH ₂ CHF ₂	-H	-H	RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,11 (4H, m), 1,15-1,41 (7H, m), 1,55-1,77 (4H, m), 2,14-2,23 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,68-2,78 (2H, m), 4,20 (2H, dt, J = 4,2, 13,0 Hz), 6,12 (1H, tt, J = 4,2, 55,1 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,5 Hz).	
1035	-H	-CH ₃	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,97-1,10 (1H, m), 1,12-1,40 (5H, m), 1,47-1,63 (6H, m), 1,67-1,76 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,20 (3H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 12,3 Hz), 2,95 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,08-3,22 (1H, m), 4,60-5,40 (1H, a), 6,94 (0,25H, s), 6,99 (1H, dd, J = 2,5, 8,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,09-7,15 (1,5H, m), 7,31 (0,25H, s), 8,85-9,01 (1H, m), 9,40-9,55 (1H, m).	2 Clorhidrato
1036	-H	-OCH ₃	-OCHF ₂	-H	-H	RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,00-1,40 (6H, m), 1,50-1,80 (7H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,75-2,94 (2H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,09-3,22 (1H, m), 3,82 (3H, s), 6,08-6,65 (1H, a), 6,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,80-6,89 (1,25H, m), 7,01 (0,5H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (0,25H, s), 9,09 (1H, s a), 9,72 (1H, s a).	2 Clorhidrato

Tabla 118

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1037		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (3H, m), 1,4-1,55 (1H, m), 1,55-1,95 (8H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,8-4,0 (5H, m), 6,55 (1H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,14-7,22 (2H, m).	1/2 Fumarato

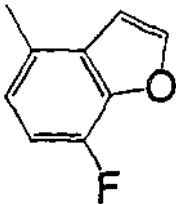
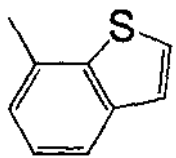
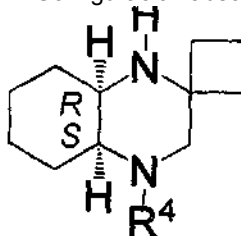
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1038		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,4-2,1 (11H, m), 2,25-2,4 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,17 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,41 (1H, a), 3,45-3,58 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 3,3, 8,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,5, 2,5 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,6, 10,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
1039		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,5 (3H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 1,7-2,3 (6H, m), 2,3-2,7 (3H, m), 3,0-3,4 (1H, m), 3,59 (2H, a), 3,73 (1H, a), 7,07 (1H, a), 7,3-7,45 (1H, m), 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,64 (1H, a), 7,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,75-10,3 (2H, m).	Clorhidrato

Tabla 119

Configuración absoluta



5

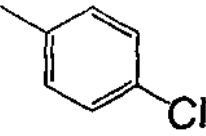
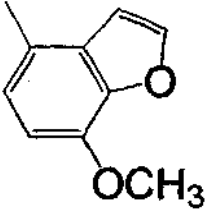
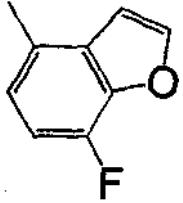
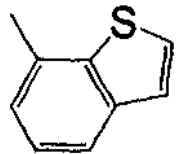
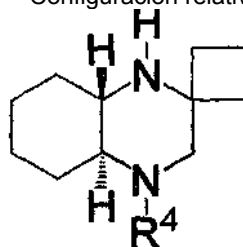
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1040		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,1-1,35 (3H, m), 1,4-1,55 (1H, m), 1,55-1,95 (8H, m), 1,95-2,05 (2H, m), 2,68 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,8-4,0 (5H, m), 6,55 (1H, s), 6,85-6,95 (2H, m), 7,14-7,22 (2H, m).	1/2 Fumarato
1041		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,1 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,4-2,1 (11H, m), 2,25-2,4 (1H, m), 3,01 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,17 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,40 (1H, a), 3,45-3,5 (1H, m), 3,97 (3H, s), 6,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
1042		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,15 (2H, m), 1,3-1,4 (1H, m), 1,4-2,1 (11H, m), 2,25-2,4 (1H, m), 3,04 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,17 (1H, d, J = 10,9 Hz), 3,41 (1H, a), 3,45-3,58 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 3,3, 8,4 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 2,5, 2,5 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,6, 10,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,1 Hz).	-
1043		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,5 (3H, m), 1,5-1,7 (2H, m), 1,7-2,3 (6H, m), 2,3-2,7 (3H, m), 3,0-3,4 (1H, m), 3,59 (2H, a), 3,73 (1H, a), 7,07 (1H, a), 7,3-7,45 (1H, m), Clorhidrato 7,48 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,64 (1H, a), 7,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,75-10,3 (2H, m).	Clorhidrato

Tabla 120

Configuración relativa

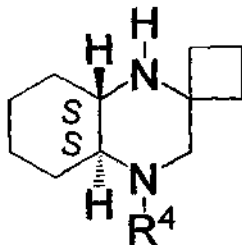


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1044		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,90-2,30 (10H, m), 2,36-3,40 (7H, m), 3,50-3,70 (1H, m), 7,30-7,55 (3H, m), 7,55-7,75 (1H, m), 7,75-7,90 (3H, m), 9,75-10,40 (2H, a).	2 Clorhidrato

5

Tabla 121

Configuración absoluta

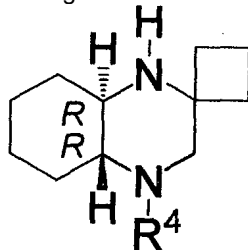


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1045		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,0 (1H, m), 1,12-1,40 (2H, m), 1,42-1,63 (3H, m), 1,65-1,78 (1H, m), 1,84-1,97 (3H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,24-2,38 (2H, m), 2,39-2,49 (1H, m), 2,73-2,93 (2H, m), 3,03 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,23 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,6 (1H, a), 7,15-7,25 (2H, m), 7,37-7,46 (2H, m), 9,37 (1H, a), 9,87 (1H, a).	2 Clorhidrato
1046		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,1 (1H, m), 1,15-1,45 (3H, m), 1,45-1,95 (10H, m), 2,45-2,7 (3H, m), 2,80 (1H, dd, J = 1,7, 11,2 Hz), 3,19 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,91 (3H, s), 7,08-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,71 (2H, m).	-
1047		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-1,1 (1H, m), 1,1-1,45 (2H, m), 1,45-1,65 (3H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 1,8-2,0 (3H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 2,25-2,65 (3H, m), 2,85-3,35 (2H, m), 3,6-4,35 (3H, m), 6,9-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,3-10,3 (2H, m).	2 Clorhidrato
1048		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,8-1,0 (1H, m), 1,1-1,6(5H, m), 1,6-2,0(5H, m), 2,1-2,5 (3H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 2,95-3,13 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,56 (4H, s), 6,99-7,14 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,6, 10,7 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,0 Hz), 11,4 (5H, a).	2 Fumarato

10

Tabla 122

Configuración absoluta

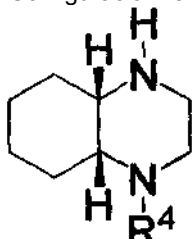


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1049		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,05 (1H, m), 1,1-1,4 (2H, m), 1,4-1,65 (3H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 1,8-2,0 (3H, m), 2,0-2,1 (1H, m), 2,25-2,4 (2H, m), 2,4-2,6 (1H, m), 2,75-2,95 (2H, m), 3,0-3,1 (1H, m), 3,23 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,5-4,0 (1H, m), 7,15-7,25 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 9,3-9,6 (1H, m), 9,85-10,1 (1H, m).	2 Clorhidrato
1050		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,95-1,1 (1H, m), 1,1-1,45 (3H, m), 1,45-1,95 (10H, m), 2,45-2,7 (3H, m), 2,80 (1H, dd, J = 1,7, 11,2 Hz), 3,19 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,91 (3H, s), 7,07-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,71 (2H, m).	-
1051		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,1 (1H, m), 1,1-1,4 (2H, m), 1,4-1,65 (3H, m), 1,65-1,8 (1H, m), 1,8-2,0 (3H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 2,25-2,65 (3H, m), 2,8-3,45 (2H, m), 3,5-4,25 (3H, m), 6,9-7,2 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,3-10,3 (2H, m).	2 Clorhidrato
1052		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,8-0,95 (1H, m), 1,1-1,4 (3H, m), 1,45-1,6 (2H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 1,7-1,9 (4H, m), 2,0-2,15 (1H, m), 2,15-2,3 (1H, m), 2,35-2,5 (1H, m), 2,65-2,85 (2H, m), 2,85-3,0 (1H, m), 3,13 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,53 (3H, s), 7,0-7,1 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,6, 10,8 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,3 (4H, a).	1,5 Fumarato

5

Tabla 123

Configuración relativa



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1053		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,14-1,29 (1H, m), 1,29-1,38 (1H, m), 1,38-1,58 (3H, m), 1,62-1,86 (4H, m), 2,95-3,05 (2H, m), 3,1-3,25 (3H, m), 3,6-3,7 (1H, m), 6,74-6,82 (2H, m), 7,14-7,21 (2H, m).	-

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1054		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,14-1,36 (2H, m), 1,37-1,65 (3H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 1,77-1,91 (2H, m), 3,01-3,17 (2H, m), 3,19-3,28 (3H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 3,88 (3H, s), 6,97-7,11 (3H, m), 7,23-7,30 (1H, m), 7,57 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J=9,0 Hz).	-
1055		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,97-1,14 (2H, m), 1,32-1,43 (1H, m), 1,43-1,67 (2H, m), 1,68-2,03 (3H, m), 3,01-3,14 (2H, m), 3,25-3,43 (2H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,66-3,77 (1H, m), 6,55 (4H, s), 6,68 (1H, a), 7,10 (1H, dd, J = 8,7, 10,7 Hz), 7,22 (1H, a), 8,05 (1H, d, J = 2,2 Hz), 11,27 (5H, a).	2 Fumarato
1056		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 4,95-1,15 (2H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 1,43-1,72 (3H, m), 1,94 (2H, a), 2,90-3,12 (2H, m), 3,19-3,30 (1H, m), 3,34-3,57 (2H, m), 3,70-3,87 (1H, a), 6,53 (2H, s), 7,00 (1H, a), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,5-7,65 (1H, m), 7,72 (1H, d, J = 5,4 Hz), 10,5 (3H, a).	Fumarato
1057		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,18 (2H, m), 1,33-1,72 (5H, m), 1,72-1,91 (1H, m), 1,92-2,07 (1H, m), 2,82-2,92 (1H, m), 3,03-3,17 (1H, m), 3,17-3,27 (1H, m), 3,38 (1H, a), 3,42-3,52 (1H, m), 3,52-3,61 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,21-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,40-7,47 (1H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,0 Hz).	-
1058		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,26-1,42 (2H, m), 1,42-1,63 (2H, m), 1,63-1,91 (3H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 3,24-3,42 (1H, m), 3,47-3,55 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 4,06-4,19 (1H, m), 6,95 (1H, dd, J = 2,9, 9,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,43' (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,00 (1H, a), 9,62 (1H, a).	Clorhidrato
1059		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,9-1,15 (2H, m), 1,25-1,4 (1H, m), 1,4-1,7 (3H, m), 1,91 (2H, a), 2,82-2,92 (1H, m), 2,97-3,10 (1H, m), 3,15-3,60 (7H, m), 6,52 (2H, s), 6,94 (1H, a), 7,15 (1H, dd, J = 8,9, 8,9 Hz), 7,59 (1H, a), 7,83 (1H, d, J = 5,3 Hz).	Fumarato
1060		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,0-1,15 (2H, m), 1,28-1,40 (1H, m), 1,4-1,65 (2H, m), 1,65-1,77 (1H, m), 1,78-1,98 (2H, m), 2,95-3,15 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,25-3,4 (1H, m), 3,43 (1H, a), 3,7-3,8 (1H, m), 6,53 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, s a), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,04 (1H, d, J = 2,2 Hz).	Fumarato
1061		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,17-1,32 (2H, m), 1,34-1,56 (2H, m), 1,59-1,85 (3H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,95-3,14 (2H, m), 3,23-3,40 (3H, m), 3,90-3,99 (1H, m), 6,51 (2H, s), 7,13 (1H, dd, J = 2,3, 8,9 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,66 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,9 Hz).	Fumarato

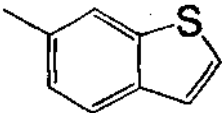
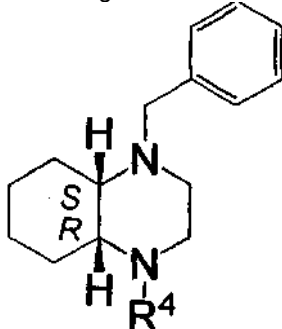
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1062		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,16-1,40 (3H, m), 1,40-1,55 (1H, m), 1,57-1,73 (2H, m), 1,73-1,87 (2H, m), 2,85-3,03 (3H, m), 3,04-3,83 (4H, m), 3,85-3,93 (1H, m), 6,49 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 2,2, 8,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz).	1/2 Fumarato

Tabla 124

Configuración absoluta



5

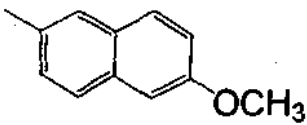
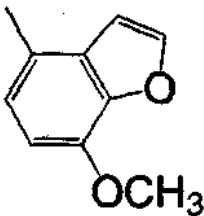
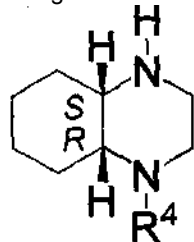
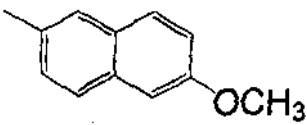
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1063		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,23-1,43 (3H m), 1,44-1,57 (1H, m), 1,58-1,72 (1H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 2,08-2,27 (2H, m), 2,33-2,42 (1H, m), 2,72-2,79 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 13,2 Hz); 3,14-3,25 (2H, m), 3,81-3,90 (4H, m), 4,22 (1H, d, J = 13,1 Hz), 6,97 (1H, s), 7,02-7,09 (2H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,31-7,38 (2H, m), 7,38-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
1064		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,0-1,2 (2H, m), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,9 (3H, m), 2,0-2,5 (3H, m), 2,75-3,2 (4H, m), 3,38 (1H, a), 3,60 (1H, a), 3,96 (3H, s), 4,19 (1H, a), 6,54 (1H, a), 6,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,82 (1H, a), 7,22-7,29 (1H, m), 7,29-7,38 (2H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,2 Hz).	-

Tabla 125

Configuración absoluta



10

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1065		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,15-1,56 (5H, m), 1,65-1,76 (2H, m), 1,76-1,90 (2H, m), 3,01-3,18 (2H, m), 3,20-3,28 (3H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,86 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-

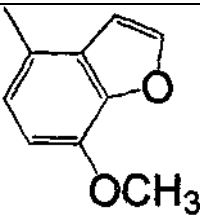
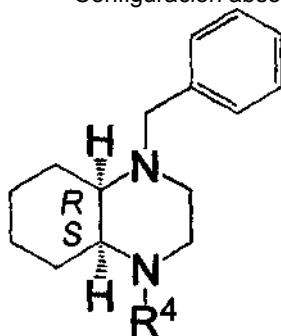
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1066		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,93-1,22 (2H, m), 1,33-1,47 (1H, m), 1,47-1,70 (1H, m), 1,70-1,94 (2H, m), 1,94-2,19 (1H, m), 2,88-3,22 (2H, m), 3,27-3,48 (2H, m), 3,59-3,78 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,69 (1H, a), 6,82 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,13 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,5 (1H, a), 9,00 (1H, a), 9,68 (1H, a).	2 Clorhidrato

Tabla 126

Configuración absoluta



5

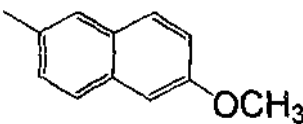
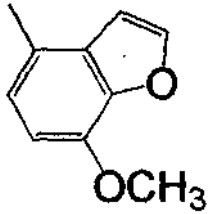
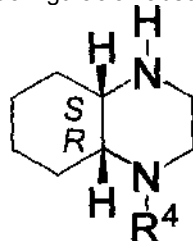
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1067		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,22-1,43 (3H m), 1,45-1,56 (1H, m), 1,58-1,72 (1H, m), 1,74-1,84 (1H, m), 2,08-2,27 (2H, m), 2,32-2,42 (1H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 2,97 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,14-3,25 (2H, m), 3,8-3,9 (4H, m), 4,22 (1H, d, J = 13,2 Hz), 6,97 (1H, s a), 7,02-7,09 (2H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
1068		RMN 1H (CDCl3) δ ppm 1,0-1,2 (2H, m), 1,2-1,4 (1H, m), 1,4-1,85 (3H, m), 2,05-2,5 (3H, m), 2,65-3,15 (4H, m), 3,2-3,5 (1H, m), 3,60 (1H, a), 3,96 (3H, s), 4,05-4,4 (1H, m), 6,54 (1H, a), 6,68 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,82 (1H, a), 7,22-7,29 (1H, m), 7,29-7,38 (2H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,2 Hz).	-

Tabla 127

Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
----------	----------------	-----	-----

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1069		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,15-1,56 (5H, m), 1,65-1,76 (2H, m), 1,76-1,89 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,20-3,28 (3H, m), 3,76-3,83 (1H, m), 3,88 (3H, s), 7,01 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 2,5, 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,62 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
1070		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,94-1,19 (2H, m), 1,35-1,47 (1H, m), 1,47-1,70 (1H, m), 1,70-1,91 (2H, m), 1,91-2,18 (1H, m), 3,0-3,25 (2H, m), 3,25-3,55 (2H, m), 3,6-3,8 (2H, m), 3,88 (3H, s), 6,69 (1H, a), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,1 Hz), 8,90 (1H, a), 9,56 (1H, a).	Clorhidrato

Tabla 128

Configuración absoluta

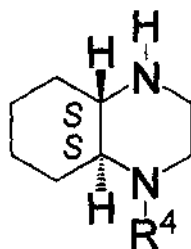


5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1071		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,19 (19H, m), 1,19-1,41 (6H, m), 1,50-1,67 (2H, m), 1,67-1,82 (3H, m), 2,48-2,65 (2H, m), 2,94-3,09 (2H, m), 3,09-3,25 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 2,1, 11,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59-7,66 (2H, m).	-
1072		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,09 (1H, m), 1,14 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,20-1,45 (3H, m), 1,48-1,85 (8H, m), 2,58-2,74 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 0,7, 3,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz).	-
1073		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,09 (1H, m), 1,09-1,42 (21H, m), 1,53-1,80 (8H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,95-3,10 (3H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 0,4, 3,1 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,37-7,44 (2H, m).	-
1074		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,94-1,06 (1H, m), 1,05-1,25 (19H, m), 1,25-1,45 (2H, m), 1,53-1,80 (8H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 0,7, 3,2 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 1,7, 8,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,32 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz).	-

Tabla 129

Configuración absoluta

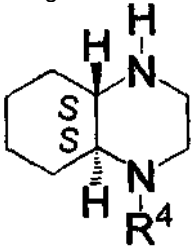


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1075		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,09 (1H, m), 1,20-1,55 (4H, m), 1,55-1,63 (1H, m), 1,66-1,86 (3H, m), 2,59-2,77 (2H, m), 2,81-3,01 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,18-3,30 (2H, m), 6,66-6,71 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 1,1,7,2 Hz), 7,10-7,21 (3H, m), 8,25 (1H, s a).	-
1076		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,10 (1H, m), 1,10-1,43 (3H, m), 1,43-1,65 (3H, m), 1,65-1,84 (2H, m), 2,42-2,53 (1H, m), 2,53-2,66 (1H, m), 2,97-3,12 (3H, m), 3,15-3,26 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 1,0, 2,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,36 (1H, s a).	-
1077		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,81-0,96 (1H, m), 1,06-1,35 (3H, m), 1,43-1,57 (2H, m), 1,58-1,74 (2H, m), 2,01 (1H, s a), 2,30-2,41 (2H, m), 2,75-2,97 (4H, m), 6,31-6,37 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,10 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,89 (1H, s).	-
1078		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-0,98 (1H, m), 1,12-1,35 (3H, m), 1,48-1,73 (4H, m), 2,17 (1H, s a), 2,32-2,50 (2H, m), 2,76-3,01 (4H, m), 6,99-7,08 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,56 (1H, s a).	-

5

Tabla 130

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1079		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00-1,14 (1H, m), 1,20-1,45 (3H, m), 1,45-1,60 (1H, m), 1,60-1,68 (1H, m), 1,68-1,85 (3H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,37-7,47 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,74-7,82 (3H, m).	-
1080		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,12 (1H, m), 1,17-1,82 (8H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 2,95-3,25 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,08-7,14 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,70 (2H, m).	-

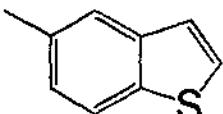
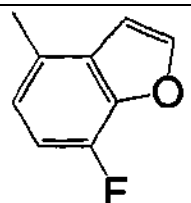
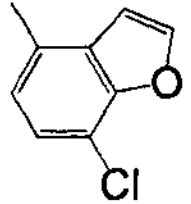
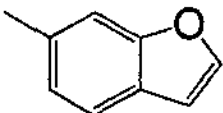
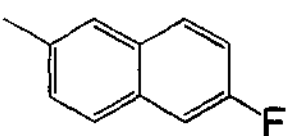
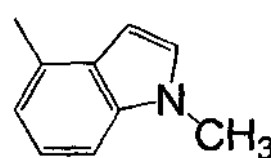
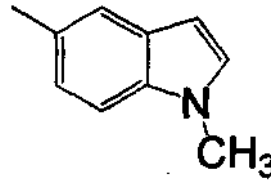
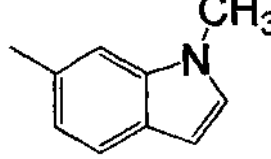
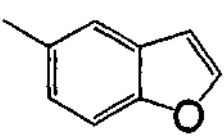
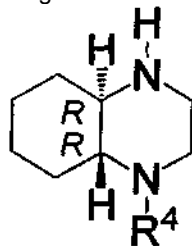
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1081		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,10 (1H, m), 1,15-1,69 (6H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,93-3,13 (3H, m), 3,13-3,25 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 5,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J=8,6 Hz).	-
1082		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,22 (2H, m), 1,22-1,37 (1H, m), 1,39-1,51 (1H, m), 1,51-1,68 (2H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,92-3,75 (6H, m a), 4,30-5,75 (1H, a), 7,00-7,30 (2H, m), 7,30-7,52 (1H, m), 8,15 (1H, s), 9,45-10,15 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1083		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,90-1,05 (1H, m), 1,10-1,38 (2H, m), 1,49-1,66 (3H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,94-3,10 (1H, m), 3,10- 3,42 (5H, m), 3,53-4,15 (1H, a), 7,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,21 (1H, s a), 7,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,51 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1084		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10-1,52 (4H, m), 1,52-1,69 (2H, m), 1,69-1,81 (1H, m), 2,03-2,22 (1H, m), 3,20-4,30 (6H, m), 7,05 (1H, s), 7,25-7,70 (1H, m), 7,70-8,05 (2H, m), 8,14 (1H, s), 9,60-10,47 (2H, m). (1H no encontrado)	2 Clorhidrato
1085		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00-1,13 (1H, m), 1,19-1,45 (3H, m), 1,58-1,90 (5H, m), 2,52-2,65 (2H, m), 2,95-3,25 (4H, m), 7,22 (1H, dt, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69-7,78 (2H, m).	-
1086		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,79-0,97 (1H, m), 1,05-1,56 (4H, m), 1,56-1,72 (2H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 2,79-3,19 (5H, m), 3,19-3,70 (1H, a), 3,75 (3H, s), 6,37-6,56 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,30-7,14 (1H, m), 7,14-7,33 (2H, m).	Fumarato
1087		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,86-1,00 (1H, m), 1,04-1,47 (4H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,61-1,71 (1H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,55-2,72 (2H, m), 2,92-3,16 (4H, m), 3,75 (3H, s), 5,25-6,25 (1H, a), 6,35 (1H, dd, J = 0,4, 3,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,25-7,33 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato
1088		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,11 (1H, m), 1,11-1,42 (3H, m), 1,53-1,82 (5H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,98-3,12 (3H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,75 (3H, s), 6,43 (1H, dd, J = 0,8, 3,1 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).	-
1089		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,87-1,02 (1H, m), 1,08-1,50 (4H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 2,57-2,76 (2H, m), 2,92-3,16 (4H, m), 3,20-4,38 (1H, a), 6,91 (1H, s), 7,09 (1H, dd, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,97 (1H, d, J = 1,8 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato

Tabla 131

Configuración absoluta

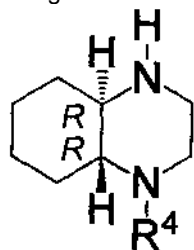


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1090		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,99-1,18 (19H, m), 1,20-1,41 (6H, m), 1,49-1,68 (2H, m), 1,68-1,82 (3H, m), 2,49-2,64 (2H, m), 2,94-3,10 (2H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 2,1, 11,0 Hz), 7,45 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59-7,66 (2H, m).	-
1091		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,93-1,10 (1H, m), 1,14 (18H, d, J = 7,5 Hz), 1,20-1,45 (3H, m), 1,49-1,85 (8H, m), 2,58-2,74 (2H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,00-3,08 (1H, m), 3,17-3,30 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 0,7, 3,2 Hz), 6,85 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,03-7,10 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz).	-
1092		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,10 (1H, m), 1,10-1,41 (21H, m), 1,53-1,80 (8H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,53-2,62 (1H, m), 2,95-3,10 (3H, m), 3,13-3,23 (1H, m), 6,56 (1H, d, J = 0,4, 3,1 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,37-7,44 (2H, m).	-
1093		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,94-1,06 (1H, m), 1,05-1,25 (19H, m), 1,25-1,45 (2H, m), 1,53-1,80 (8H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,90-3,00 (1H, m), 3,00-3,13 (2H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 0,7, 3,2 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 1,7, 8,3 Hz), 7,20 (1H, d, J = 3,2 Hz), 7,32 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,3 Hz).	-

5

Tabla 132

Configuración absoluta

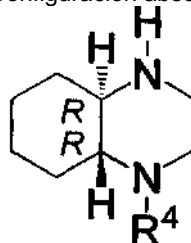


Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1094		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,09 (1H, m), 1,18-1,55 (4H, m), 1,55-1,63 (1H, m), 1,66-1,85 (3H, m), 2,59-2,77 (2H, m), 2,81-3,01 (1H, m), 3,01-3,09 (1H, m), 3,18-3,30 (2H, m), - 6,67-6,71 (1H, m), 6,87 (1H, dd, J = 1,1, 7,2 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 8,15-8,47 (1H, a).	-

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1095		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,10 (1H, m), 1,11-1,43 (3H, m), 1,52-1,84 (5H, m), 2,42-2,52 (1H, m), 2,54-2,64 (1H, m), 2,97-3,10 (3H, m), 3,14-3,25 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 1,0, 2,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,17-7,23 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,20 (1H, s a).	-
1096		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,81-0,95 (1H, m), 1,05-1,35 (3H, m), 1,41-1,57 (2H, m), 1,58-1,74 (2H, m), 2,05 (1H, s a), 2,30-2,41 (2H, m), 2,75-2,97 (4H, m), 6,30-6,38 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 1,8, 8,4 Hz), 7,10 (1H, s), 7,25 (1H, t, J = 2,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,4 Hz), 10,89 (1H, s).	-
1097		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-0,99 (1H, m), 1,12-1,36 (3H, m), 1,48-1,76 (4H, m), 2,17 (1H, s a), 2,31-2,50 (2H, m), 2,76-3,01 (4H, m), 6,99-7,08 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = -2,0, 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,57 (1H, s a).	-

Tabla 133

Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1098		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 1,00-1,14 (1H, m), 1,20-1,45 (3H, m), 1,45-1,68 (2H, m), 1,68-1,85 (3H, m), 2,53-2,66 (2H, m), 2,95-3,10 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 2,1, 8,8 Hz), 7,37-7,47 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,74-7,82 (3H, m).	-
1099		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,12 (1H, m), 1,17-1,45 (3H, m), 1,45-1,85 (5H, m), 2,49-2,64 (2H, m), 2,95-3,25 (4H, m), 3,90 (3H, s), 7,08-7,14 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,63-7,70 (2H, m).	-
1100		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,10 (1H, m), 1,15-1,69 (6H, m), 1,69-1,84 (2H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,54-2,63 (1H, m), 2,93-3,13 (3H, m), 3,13-3,25 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 5,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz).	-
1101		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,91-1,10 (1H, m), 1,10-1,37 (2H, m), 1,41-1,66 (3H, m), 1,66-1,79 (1H, m), 1,06-2,09 (1H, m), 2,95-3,55 (6H, m), 3,70-4,95 (1H, a), 7,00-7,17 (1H, m), 7,17-7,40 (2H, m), 8,08-8,19 (1H, m), 9,33-9,90 (2H, m).	2 Clorhidrato

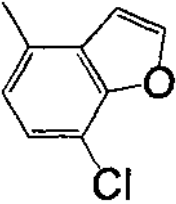
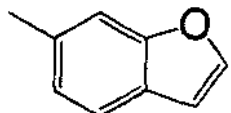
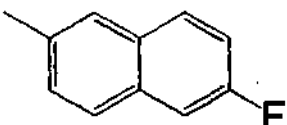
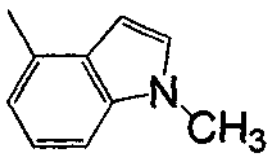
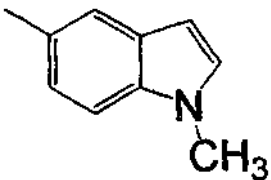
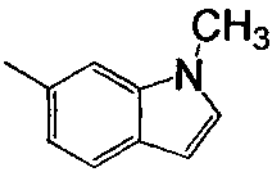
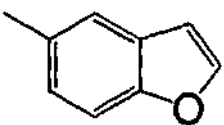
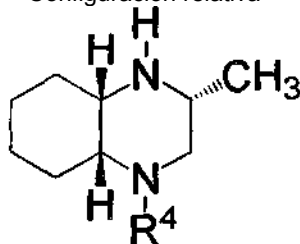
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1102		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,92-1,09 (1H, m), 1,10-1,39 (2H, m), 1,47-1,68 (3H, m), 1,68-1,78 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,94-3,14 (1H, a), 3,14-3,50 (5H, m a), 4,05-5,03 (1H, a), 7,08-7,19 (1H, m), 7,25-7,36 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,14 (1H, d, J = 1,6 Hz), 9,70 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1103		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,12-1,51 (4H, m), 1,53-1,68 (2H, m), 1,69-1,79 (1H, m), 2,07-2,19 (1H, m), 3,20-4,27 (6H, m), 7,04 (1H, s), 7,30-7,65 (1H, m), 7,65-8,05 (2H, m), 8,13 (1H, s), 9,65-10,40 (2H, m). (1H no encontrado)	2 Clorhidrato
1104		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,00-1,13 (1H, m), 1,18-1,45 (3H, m), 1,58-1,90 (5H, m), 2,52-2,65 (2H, m), 2,95-3,11 (2H, m), 3,11-3,25 (2H, m), 7,22 (1H, dt, J = 2,5, 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 2,0, 8,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,69-7,78 (2H, m).	-
1105		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,80-0,96 (1H, m), 1,05-1,56 (4H, m), 1,56-1,72 (2H, m), 1,77-1,90 (1H, m), 2,62-2,75 (1H, m), 2,77-2,90 (1H, m), 2,90-3,19 (4H, m), 3,19-3,70 (1H, a), 3,75 (3H, s), 6,37-6,54 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,30-7,14 (1H, m), 7,14-7,31 (2H, m).	Fumarato
1106		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,86-1,00 (1H, m), 1,04-1,47 (4H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,61-1,70 (1H, m), 1,77-1,87 (1H, m), 2,55-2,72 (2H, m), 2,90-3,16 (4H, m), 3,75 (3H, s), 5,25-6,25 (1H, a), 6,35 (1H, d, J = 2,9 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 1,7, 8,6 Hz), 7,25-7,33 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,6 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato
1107		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,96-1,10 (1H, m), 1,10-1,44 (3H, m), 1,48-1,82 (5H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,55-2,64 (1H, m), 2,98-3,12 (3H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 3,75 (3H, s), 6,43 (1H, dd, J = 0,8, 3,1 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,5 Hz).	-
1108		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,87-1,02 (1H, m), 1,08-1,50 (4H, m), 1,50-1,60 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,75-1,86 (1H, m), 2,54-2,76 (2H, m), 2,92-3,17 (4H, m), 3,20-5,40 (1H, a), 6,91 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2,0 Hz). (2H no encontrado)	Oxalato

Tabla 134

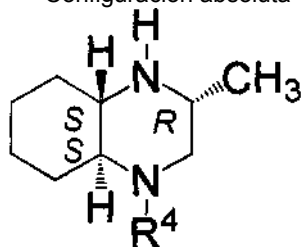
Configuración relativa



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1109		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,22-1,52 (6H, m), 1,56-1,97 (4H, m), 2,00-2,18 (1H, m), 2,75-2,95 (1H, m), 3,20-3,40 (1H, m), 3,40-3,60 (2H, m), 3,96-4,10 (1H, m), 4,20-4,57 (1H, a), 6,91-7,01 (2H, m), 7,19-7,31 (2H, m), 8,69 (1H, s a), 10,11 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1110		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 1,15-1,33 (6H, m), 1,48-1,58 (2H, m), 1,66-1,85 (4H, m), 2,68 (1H, t, J = 11,8 Hz), 3,02-3,12 (1H, m), 3,23 (1H, dd, J = 3,3, 11,4 Hz), 3,29-3,24 (1H, m), 3,76 (1H, td, J = 3,3, 11,4 Hz), 3,88 (3H, s), 7,00 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,02-7,30 (2H, m), 7,22-7,29 (1H, m), 7,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 9,0 Hz).	-
1111		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,17-1,36 (2H, m), 1,36-1,51 (4H, m), 1,62-2,00 (4H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 3,30-3,50 (1H, m), 3,50-3,64 (2H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,59-5,50 (1H, a), 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,31 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,38 (1H, s a), 7,62 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,83 (1H, d, J = 8,9 Hz), 8,68 (1H, s a), 10,12 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1112		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,99-1,17 (2H, m), 1,30-1,49 (4H, m), 1,55-1,75 (2H, m), 1,75-1,98 (2H, m), 1,98-2,13 (1H, m), 3,12-3,28 (2H, m), 3,28-3,50 (1H, m), 3,67-3,85 (2H, m), 6,67 (1H, dd, J = 3,4, 8,6 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,6, 10,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 2,6, 2,6 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,43 (1H, a), 9,94 (1H, a).	Clorhidrato
1113		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,03-1,21 (2H, m), 1,37-1,48 (4H, m), 1,58-1,85 (3H, m), 1,95-2,14 (2H, m), 3,23 (1H, d, J = 10,6 Hz), 3,36-3,55 (2H, m), 3,64-3,76 (1H, m), 3,85-3,96 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 7,7, 7,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,57-7,62 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,35-8,6 (1H, m), 9,82 (1H, a).	Clorhidrato

Tabla 134

Configuración absoluta

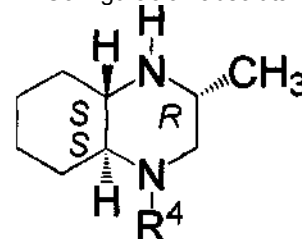


Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1114		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,95-1,10 (4H, m), 1,13 (18H, d, J = 7,3 Hz), 1,19-1,47 (7H, m), 1,59-1,67 (1H, m), 1,70-1,84 (3H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J = 10,3, 11,0 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 2,7, 11,2 Hz), 3,16-3,24 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59-7,65 (2H, m).	-
1115		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,94-1,12 (4H, m), 1,15-1,46 (4H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,68-1,85 (11H, m), 2,42-2,51 (1H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J = 2,7, 11,2 Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz).	-

5

Tabla 135

Configuración absoluta

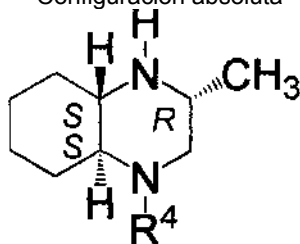


Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1116		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,85-0,99 (4H, m), 1,13-1,35 (3H, m), 1,49-1,75 (4H, m), 1,99 (1H, s a), 2,32-2,50 (3H, m), 2,92-3,02 (2H, m), 7,00-7,09 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,56 (1H, s a).	-
1117		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10-1,57 (7H, m), 1,57-1,71 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 3,00-3,40 (6H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,35-7,85 (4H, m), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, s a), 9,96 (2H, s a), 11,61 (1H, s a).	2 Clorhidrato

10

Tabla 136

Configuración absoluta

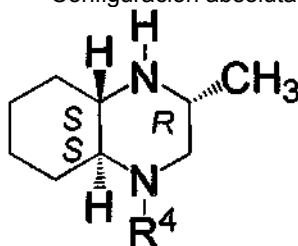


Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1118		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,11 (4H, m), 1,17-1,58 (4H, m), 1,58-1,85 (4H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 3,90 (3H, s), 7,08-7,16 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,67 (1H, d, J = 4,9 Hz).	-
1119		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,95-1,05 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,15-1,5 (3H, m), 1,5-1,6 (1H, m), 1,65-1,75 (2H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,65-2,85 (3H, m), 2,85-4,35 (4H, m), 6,50 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,4-7,5 (2H, m), 7,57 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,8-7,9 (3H, m).	1/2 Fumarato
1120		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,12 (4H, m), 1,18-1,48 (4H, m), 1,58-1,69 (1H, m), 1,69-1,85 (3H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J = 10,2, 11,0 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 7,22 (1H, dt, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68-7,77 (2H, m).	-

5

Tabla 137

Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1121		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,17 (4H, m), 1,17-1,49 (4H, m), 1,53-1,89 (4H, m), 2,42-2,55 (1H, m), 2,55-2,71 (2H, m), 3,08 (1H, dd, J = 2,8, 11,3 Hz), 3,13-3,26 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,6 Hz).	
1122		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,85-1,02 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,54 (4H, m), 1,54-1,63 (1H, m), 1,63-1,83 (3H, m), 2,40-2,55 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,65-2,74 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 2,8, 11,4 Hz), 3,15-3,26 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 0,7, 7,6 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,0).	

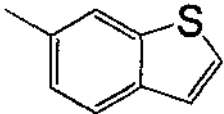
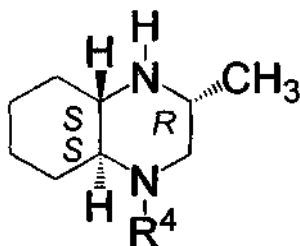
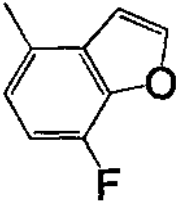
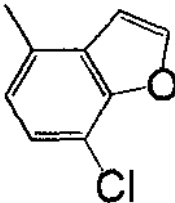
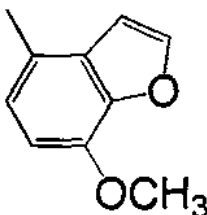
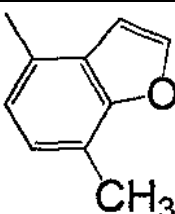
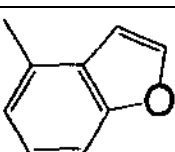
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1123		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,04 (1H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,35 (2H, m), 1,35-1,49 (1H, m), 1,50-1,62 (2H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,84-1,94 (1H, m), 2,65-2,84 (3H, m), 3,10 (1H, dd, J = 2,9, 11,7 Hz), 3,21-3,34 (1H, m), 4,30-6,30 (1H, a), Fumarato	

Tabla 138

Configuración absoluta



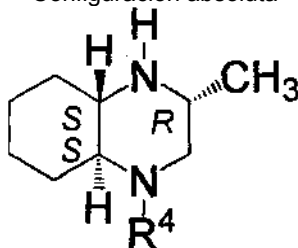
5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1124		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 0,96-1,38 (6H, m), 1,40-1,50 (1H, m), 1,50-1,80 (3H, m), 2,06-2,17 (1H, m), 3,01-3,20 (2H, m), 3,27-3,40 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 5,90-6,39 (1H, a), 7,05-7,22 (2H, m), 7,32 (1H, s a), 8,03 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,64 (1H, s a), 9,81 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1125		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,00 (1H, m), 1,05-1,38 (5H, m), 1,38-1,75 (4H, m), 1,87-2,00 (1H, m), 2,65-3,00 (3H, m), 3,12 (1H, dd, J = 2,8, 11,9 Hz), 3,30-3,47 (1H, m), 6,53 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,2 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato
1126		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,02-1,38 (6H, m), 1,38-1,50 (1H, m), 1,50-1,79 (3H, m), 2,05-2,16 (2H, m), 3,10-3,29 (2H, m), 3,29-3,57 (2H, a), 3,57-3,73 (1H, a), 3,94 (3H, s), 4,30-4,25 (1H, a), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (1H, s a), 7,31 (1H, s a), 7,93 (1H, s), 9,72 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1127		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,03-1,38 (6H, m), 1,40-1,79 (4H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,45 (3H, s), 3,12-3,31 (2H, m), 3,31-3,56 (2H, m), 3,56-3,77 (1H, m), 5,39-6,13 (1H, a), 7,08-7,21 (2H, m), 7,21-7,40 (1H, m), 7,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,79 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1128		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,02-1,39 (6H, m), 1,45-1,80 (4H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 3,10-3,30 (2H, m), 3,32-3,55 (2H, m), 3,55-3,74 (1H, m), 5,50-6,15 (1H, a), 7,16-7,25 (1H, m), 7,25-7,36 (2H, m), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,55-10,05 (2H, s a).	2 Clorhidrato

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1129		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,89-1,03 (1H, m), 1,08-1,35 (5H, m), 1,35-1,60 (3H, m), 1,63-1,73 (1H, m), 1,84-1,96 (1H, m), 2,62-2,85 (3H, m), 3,08 (1H, dd, J = 2,8, 11,8 Hz), 3,22-3,35 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,91 (1H, dd, J = 0,9, 2,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 1,7, 8,3 Hz), 7,36 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato
1130		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,09-1,55 (7H, m), 1,55-1,80 (3H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 3,35-4,13 (5H, m), 4,13-5,22 (1H, a), 7,12 (1H, s), 7,60 (1H, s a), 7,81 (1H, s), 7,98 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 10,09 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1131		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,06 (1H, m), 1,15-1,38 (5H, m), 1,47-1,67 (3H, m), 1,67-1,80 (1H, m), 1,99-2,11 (1H, m), 2,80-3,30 (4H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 4,40-5,10 (1H, a), 7,13-7,38 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,05-9,58 (1H, a), 9,70-9,95 (1H, a).	2 Clorhidrato

Tabla 139

Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1132		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,94-1,10 (4H, m), 1,13-1,65 (6H, m), 1,65-1,83 (2H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,55-2,69 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,77 (3H, s), 6,42 (1H, d, J = 0,7, 3,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz).	-
1133		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,05 (1H, m), 1,09-1,35 (5H, m), 1,39-1,60 (3H, m), 1,64-1,76 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,68-2,79 (1H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 3,01-3,11 (1H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 3,75 (3H, s), 6,36 (1H, d, J = 0,6, 3,1 Hz), 6,51 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 1,7, 8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato
1134		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,82-0,92 (1H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,06-1,34 (4H, m), 1,38-1,58 (2H, m), 1,59-1,75 (2H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 2,6, 10,8 Hz), 2,94-3,04 (1H, m), 3,86 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J = 1,9, 8,9 Hz), 7,31 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,9 Hz).	-
1135		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,82-0,96 (1H, m), 1,01-1,35 (5H, m), 1,35-1,85 (4H, m), 1,85-1,96 (1H, m), 2,53-3,05 (3H, m), 3,05-3,23 (1H, m), 3,23-3,40 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,39-6,57 (3H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,17-7,28 (2H, m). (3H no encontrado)	Fumarato

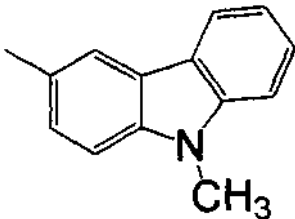
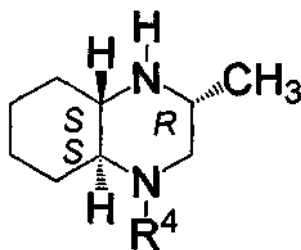
Ejemplo.	R ⁴	RMN	Sal
1136		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,93-1,10 (1H, m), 1,10-1,35 (5H, m), 1,41-1,59 (3H, m), 1,64-1,78 (1H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 2,75-3,04 (3H, m), 3,11 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 3,32-3,46 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,53 (2H, s), 7,15-7,23 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,42-7,49 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,7 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato

Tabla 140

Configuración absoluta



5

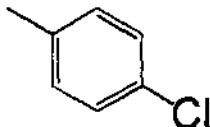
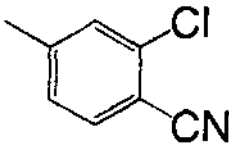
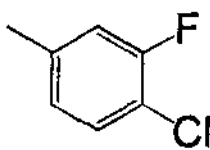
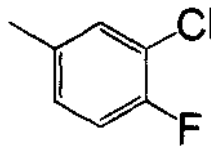
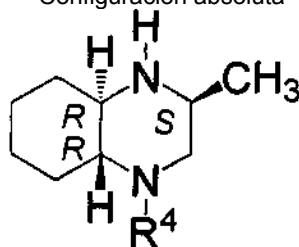
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1137		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,88-1,08 (4H, m), 1,15-1,57 (4H, m), 1,60-1,68 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 10,4, 11,0 Hz), 2,55-2,63 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m).	-
1138		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,98-1,10 (4H, m), 1,20-1,46 (4H, m), 1,65-1,90 (4H, m), 2,46-2,67 (3H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,1,8,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz)	-
1139		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,89-1,03 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,34 (2H, m), 1,34-1,47 (1H, m), 1,51-1,74 (3H, m), 1,82-1,94 (1H, m), 2,64-2,74 (2H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 3,0, 11,9 Hz), 3,20-3,33 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,97-7,04 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,4, 11,3 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,7 Hz), 8,90-11,40 (2H, a), (1H no encontrado)	Fumarato
1140		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,89-1,03 (1H, m), 1,10 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,14-1,45 (3H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,58-2,81 (3H, m), 3,05 (1H, dd, J = 3,0, 11,7 Hz), 3,19-3,30 (1H, m), 6,51 (2H, s), 7,11-7,18 (1H, m), 7,31-7,41 (2H, m), 9,00-11,60 (2H, a), (1H no encontrado)	Fumarato

Tabla 141

Configuración absoluta

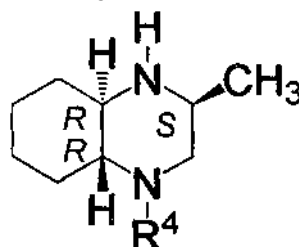


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1141		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,96-1,10 (4H, m), 1,13 (18H, d, J = 7,3 Hz), 1,19-1,50 (7H, m), 1,58-1,67 (1H, m), 1,68-1,84 (3H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J = 10,3, 11,0 Hz), 2,62-2,70 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 2,7, 11,2 Hz), 3,15-3,24 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 2,4, 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,59-7,65 (2H, m).	
1142		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,94-1,12 (4H, m), 1,15-1,46 (4H, m), 1,57-1,68 (2H, m), 1,68-1,85 (11H, m), 2,42-2,51 (1H, m), 2,59-2,70 (2H, m), 3,10 (1H, dd, J = 2,7, 11,2 Hz), 3,15-3,25 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 7,30-7,37 (1H, m), 7,42-7,49 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,29 (1H, d, J = 8,3 Hz).	

5

Tabla 142

Configuración absoluta

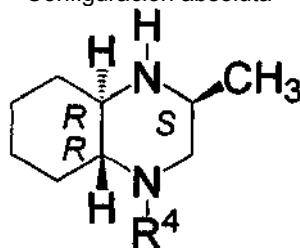


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1143		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,83-1,00 (4H, m), 1,12-1,35 (3H, m), 1,48-1,75 (4H, m), 1,99 (1H, s a), 2,31-2,50 (3H, m), 2,92-3,03 (2H, m), 6,99-7,09 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,0, 8,7 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,57 (1H, s a).	
1144		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 1,10-1,57 (7H, m), 1,57-1,71 (2H, m), 1,71-1,82 (1H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 3,00-3,40 (6H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,35-7,85 (4H, m), 8,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,37 (1H, s a), 9,96 (2H, s a), 11,61 (1H, s a).	2 Clorhidrato

10

Tabla 143

Configuración absoluta

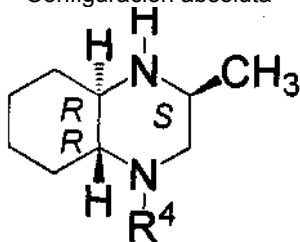


Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1145		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,12 (4H, m), 1,18-1,58 (4H, m), 1,58-1,85 (4H, m), 2,45-2,53 (1H, m), 2,56-2,70 (2H, m), 3,12 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,16-3,25 (1H, m), 3,90 (3H, s), 7,08-7,16 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 2,01,8,7 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,65 (1H, d, J = 4,9 Hz), 7,67 (1H, d, J = 4,9 Hz).	
1146		RMN 1H (DMSO-d ₆) δ ppm: 0,92-1,06 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,16-1,51 (3H, m), 1,52-1,64 (1H, m), 1,64-1,78 (2H, m), 1,82-1,94 (1H, m), 2,65-2,85 (3H, m), 2,85-4,2 (4H, m), 6,50 (1H, s), 7,33 (1H, dd, J = 2,1, 8,7 Hz), 7,39-7,51 (2H, m), 7,56 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,80-7,89 (3H, m),	1/2 Fumarato
1147		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,98-1,12 (4H, m), 1,18-1,48 (4H, m), 1,60-1,69 (1H, m), 1,69-1,85 (3H, m), 2,46-2,54 (1H, m), 2,57 (1H, dd, J = 10,2, 11,0 Hz), 2,62-2,71 (1H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 7,22 (1H, dt, J = 2,6, 8,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 1,8, 8,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 2,5, 9,9 Hz), 7,50 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68-7,77 (2H, m).	-

5

Tabla 144

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1148		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,97-1,17 (4H, m), 1,17-1,89 (8H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,53-2,69 (2H, m), 3,08 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,13-3,22 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,5 Hz).	-
1149		RMN 1H (CDCl ₃) δ ppm: 0,86-1,02 (1H, m), 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,54 (4H, m), 1,54-1,63 (1H, m), 1,63-1,83 (3H, m), 2,39-2,55 (1H, m), 2,55-2,65 (1H, m), 2,65-2,74 (1H, m), 3,10 (1H, dd, J = 2,8, 11,4 Hz), 3,15-3,26 (1H, m), 7,12 (1H, dd, J = 0,7, 7,6 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz).	-

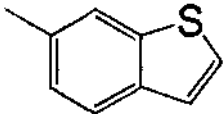
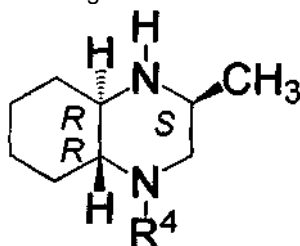
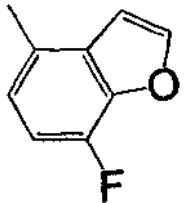
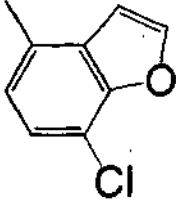
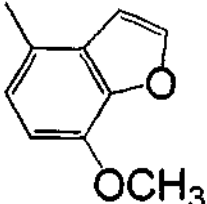
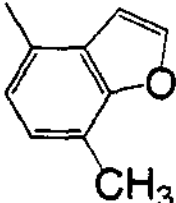
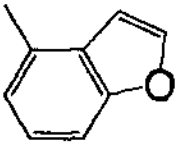
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1150		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,04 (1H, m), 1,10-1,35 (5H, m), 1,35-1,62 (3H, m), 1,64-1,74 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,65-2,84 (3H, m), 3,11 (1H, dd, J = 2,8, 11,8 Hz), 3,21-3,35 (1H, m), 6,49 (2H, s), 7,19 (1H, dd, J = 1,8, 8,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50-9,40 (1H, a).	Fumarato

Tabla 145

Configuración absoluta



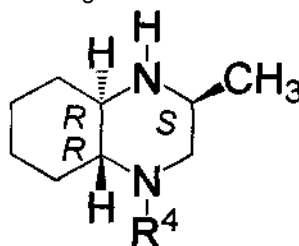
5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1151		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 0,96-1,39 (6H, m), 1,40-1,50 (1H, m), 1,50-1,80 (3H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,98-3,20 (2H, m), 3,20-3,40 (2H, m), 3,42-3,64 (1H, m), 5,23-6,05 (1H, a), 7,05-7,21 (2H, m), 7,30 (1H, s a), 8,03 (1H, s), 9,56 (1H, s a), 9,77 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1152		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,00 (1H, m), 1,05-1,38 (5H, m), 1,38-1,75 (4H, m), 1,87-2,00 (1H, m), 2,65-3,00 (3H, m), 3,12 (1H, dd, J = 2,8, 11,9 Hz), 3,30-3,47 (1H, m), 6,53 (2H, s), 7,04 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,14 (1H, s a), 7,37 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,08 (1H, d, J = 2,2 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato
1153		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,00-1,38 (6H, m), 1,38-1,50 (1H, m), 1,50-1,79 (3H, m), 2,05-2,14 (2H, m), 3,09-3,25 (2H, m), 3,25-3,50 (2H, a), 3,54-3,70 (1H, a), 3,94 (3H, s), 4,35-5,05 (1H, a), 6,90 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07-7,20 (1H, m), 7,27 (1H, s a), 7,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 9,68 (1H, s a).	2 Clorhidrato
1154		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,05-1,38 (6H, m), 1,38-1,52 (1H, m), 1,52-1,62 (1H, m), 1,62-1,79 (2H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,46 (3H, s), 3,17-3,37 (2H, m), 3,37-3,66 (2H, m), 3,66-3,75 (1H, m), 6,25-7,10 (1H, a), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19-7,30 (1H, m), 7,40 (1H, s a), 7,97 (1H, d, J = 2,1 Hz), 9,88 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1155		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm a 80 °C: 1,00-1,38 (6H, m), 1,45-1,80 (4H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 3,06-3,27 (2H, m), 3,27-3,49 (2H, m), 3,53-3,70 (1H, m), 4,94-5,68 (1H, a), 7,13-7,22 (1H, m), 7,25-7,35 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,5 Hz), 9,45-10,00 (2H, s a).	2 Clorhidrato

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1156		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,89-1,03 (1H, m), 1,05-1,35 (5H, m), 1,35-1,61 (3H, m), 1,61-1,75 (1H, m), 1,82-1,96 (1H, m), 2,62-2,86 (3H, m), 3,08 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,21-3,36 (1H, m), 6,50 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 1,3, 8,3 Hz), 7,36 (1H, s), 7,58 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,2 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato
1157		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 1,09-1,55 (7H, m), 1,55-1,80 (3H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 3,30-4,10 (5H, m), 4,10-5,20 (1H, a), 7,11 (1H, s), 7,58 (1H, s a), 7,80 (1H, s), 7,97 (1H, s a), 8,15 (1H, s), 10,06 (2H, s a).	2 Clorhidrato
1158		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,10 (1H, m), 1,15-1,38 (5H, m), 1,47-1,69 (3H, m), 1,69-1,80 (1H, m), 2,00-2,11 (1H, m), 2,80-3,40 (4H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 5,35-6,36 (1H, a), 7,13-7,44 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,08-9,66 (1H, a), 9,66-10,08 (1H, a).	2 Clorhidrato

Tabla 146

Configuración absoluta



5

Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1159		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,95-1,10 (4H, m), 1,10-1,54 (4H, m), 1,54-1,65 (2H, m), 1,65-1,83 (2H, m), 2,37-2,47 (1H, m), 2,55-2,69 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,12-3,23 (1H, m), 3,77 (3H, s), 6,42 (1H, d, J = 0,7, 3,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,22-7,30 (1H, m), 7,41 (1H, d, J = 1,8 Hz).	-
1160		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,05 (1H, m), 1,09-1,35 (5H, m), 1,39-1,60 (3H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,67-2,95 (3H, m), 3,07 (1H, dd, J = 2,8, 12,0 Hz), 3,28-3,40 (1H, m), 3,75 (3H, s), 6,36 (1H, d, J = 0,6, 3,0 Hz), 6,51 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 1,6, 8,4 Hz), 7,18 (1H, s), 7,27 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,3 Hz). (3H no encontrado)	Fumarato
1161		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,82-0,92 (1H, m), 0,94 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,06-1,34 (4H, m), 1,38-1,58 (2H, m), 1,59-1,75 (2H, m), 2,28-2,37 (1H, m), 2,37-2,49 (2H, m), 2,89 (1H, dd, J = 2,6, 10,8 Hz), 2,94-3,04 (1H, m), 3,86 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J = 1,9, 8,9 Hz), 7,31 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,9 Hz).	-

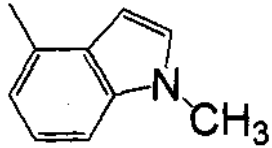
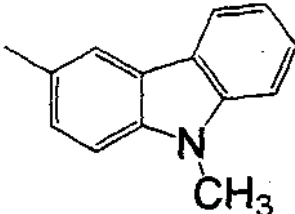
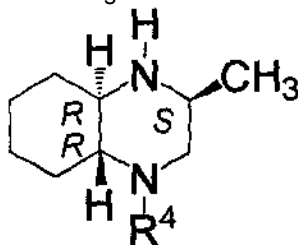
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1162		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,80-0,99 (1H, m), 1,00-1,35 (5H, m), 1,35-1,98 (5H, m), 2,53-3,25 (4H, m), 3,23-3,40 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,40-6,58 (3H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,17-7,28 (2H, m). (3H no encontrado)	Fumarato
1163		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,93-1,08 (1H, m), 1,10-1,35 (5H, m), 1,401-1,60 (3H, m), 1,64-1,75 (1H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,72-3,00 (3H, m), 3,11 (1H, dd, J = 2,0, 12,0 Hz), 3,32-3,43 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,52 (2H, s), 7,15-7,23 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 1,9, 8,6 Hz), 7,43-7,49 (1H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,56 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,94 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,7 Hz). (3H, no encontrado)	Fumarato

Tabla 147

Configuración absoluta



5

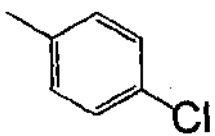
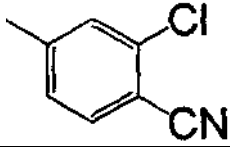
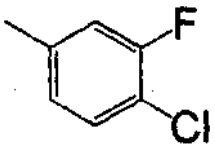
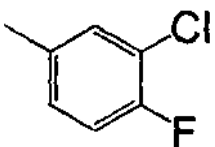
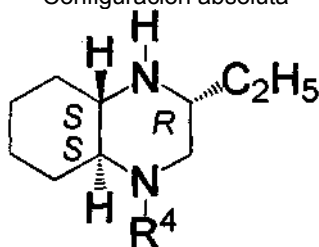
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1164		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,88-1,08 (4H, m), 1,15-1,42 (3H, m), 1,42-1,60 (1H, a), 1,60-1,69 (2H, m), 1,69-1,82 (2H, m), 2,31-2,39 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 10,4, 11,0 Hz), 2,55-2,63 (1H, m), 3,00 (1H, dd, J = 2,8, 11,2 Hz), 3,07-3,18 (1H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m).	-
1165		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,98-1,10 (4H, m), 1,22-1,46 (4H, m), 1,65-1,90 (4H, m), 2,46-2,67 (3H, m), 3,10-3,25 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,1, 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,6 Hz)	-
1166		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,90-1,03 (1H, m), 1,12 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,17-1,34 (2H, m), 1,34-1,48 (1H, m), 1,52-1,74 (3H, m), 1,84-1,94 (1H, m), 2,65-2,75 (2H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 3,14 (1H, dd, J = 3,0, 11,9 Hz), 3,22-3,34 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,97-7,04 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 2,4, 11,3 Hz), 7,51 (1H, t, J = 8,6 Hz), 8,60-11,75 (2H, a), (1H no encontrado)	Fumarato
1167		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,88-1,02 (1H, m), 1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,14-1,45 (3H, m), 1,48-1,62 (2H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,60-2,81 (3H, m), 3,05 (1H, dd, J = 3,0, 11,8 Hz), 3,19-3,30 (1H, m), 6,51 (2H, s), 7,11-7,18 (1H, m), 7,30-7,41 (2H, m), 8,85-11,65 (2H, a), (1H no encontrado)	Fumarato

Tabla 148

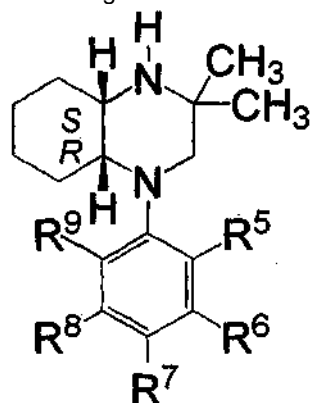
Configuración absoluta



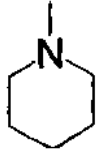
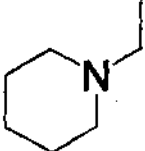
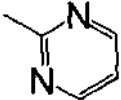
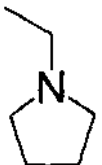
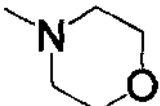
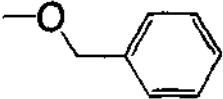
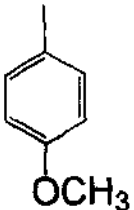
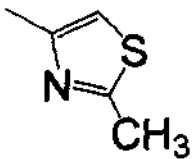
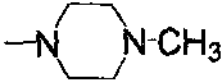
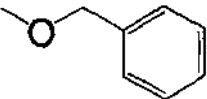
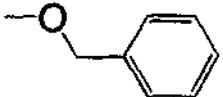
Ejemplo	R ⁴	RMN	Sal
1168		9*RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,8-1,0 (4H, m), 1,1-1,6 (7H, m), 1,6-1,7 (1H, m), 1,8-1,9 (1H, m), 2,5-2,75 (3H, m), 2,85-3,9 (5H, m), 6,5-6,55 (2H, m), 7,1-7,2 (2H, m), 7,3-7,4 (2H, m).	Fumarato
1169		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,95-1,1 (1H, m), 1,15-1,5 (5H, m), 1,5-1,85 (5H, m), 2,46-2,69 (3H, m), 2,91-3,01 (1H, m), 3,18 (1H, dd, J = 2,7, 11,2 Hz), 3,91 (3H, s), 7,08-7,14 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 2,1,8,7 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,64-7,71 (2H, m).	-
1170		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,82-1,03 (4H, m), 1,09-1,36 (2H, m), 1,41-1,59 (4H, m), 1,59-1,75 (2H, m), 1,92-2,06 (1H, m), 2,71-3,07 (3H, m), 3,10-3,20 (1H, m), 3,20-3,32 (1H, m), 6,56 (4H, s), 6,97-7,26 (3H, m), 11,5 (5H, m).	2 Fumarato
1171		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,05 (4H, m), 1,1-1,4 (2H, m), 1,45-1,65 (4H, m), 1,65-1,85 (2H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,85-3,22 (3H, m), 3,22-3,38 (2H, m), 4,09 (1H, a), 7,24 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,35-7,5 (2H, m), 7,7-7,8 (2H, m), 9,15-9,35 (1H, m), 9,35-9,55 (1H, m).	2 Clorhidrato
1172		RMN 1H (CDCl3) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 0,98-1,09 (1H, m), 1,14-1,50 (5H, m), 1,55-1,85 (5H, m), 2,44-2,53 (1H, m), 2,55-2,68 (2H, m), 2,91-3,00 (1H, m), 3,15 (1H, dd, J = 2,7, 11,1 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,0, 8,6 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 0,5, 5,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz).	-
1173		RMN 1H (DMSO-d6) δ ppm: 0,85-1,05 (4H, m), 1,15-1,35 (2H, m), 1,35-1,5 (2H, m), 1,5-1,6 (3H, m), 1,65-1,75 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,65-2,85 (3H, m), 3,05-3,2 (2H, m), 3,6 (3H, a), 6,51 (2H, s), 7,19 (1H, dd, J = 1,9, 8,5 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 0,5, 5,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,5 Hz).	Fumarato

Tabla 149

Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M+1)
1174	-H		-H	-H	-H	327
1175	-H	-H		-H	-H	317
1176	-H		-H	-H	-H	327
1177	-H		-H	-H	-H	314
1178	-H		-H	-H	-H	328
1179	-H		-H	-H	-H	310
1180	-H	-H		-H	-H	344
1181	-H		-H	-H	-H	357
1182	-H		-H	-H	-H	344

Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M+1)
1183	-H	-H		-H	-H	328
1184	-H	-H		-H	-H	342
1185	-H		-H	-H	-H	323
1186	-H		-H	-H	-H	328
1187	-H		-H	-H	-H	330
1188	-H	-Cl		-H	-H	385
1189	-H	-H		-H	-H	351
1190	-H		-H	-H	-H	342
1191	-OCH ₃	-OCH ₃	-H	-H	-H	305
1192	-H	-H	-O(CH ₂) ₂ CH ₃	-H	-H	303
1193	-H	-H		-H	-H	343
1194	-F	-H	-OCH ₃	-H	-H	293
1195	-Cl	-H	-H	-CF ₃	-H	347
1196	-Cl	-H	-H	-H	-H	297
1197	-H		-OCH ₃	-H	-H	381
1198	-OCH ₃	-H	-Cl	-H	-H	309
1199	-F	-Cl	-H	-H	-H	297
1200	-CH ₃	-H	-OCH ₃	-Cl	-H	323
1201	-H	-OCH ₃		-H	-H	381

ES 2 553 387 T3

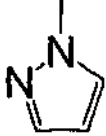
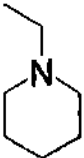
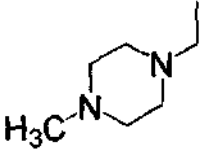
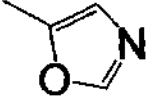
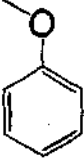
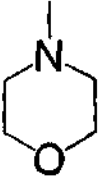
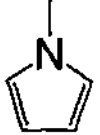
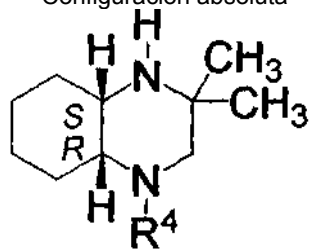
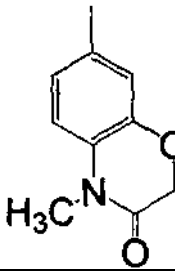
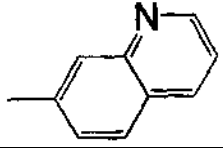
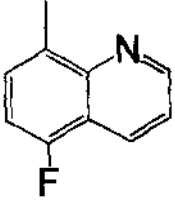
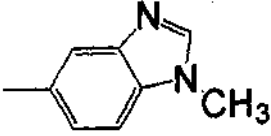
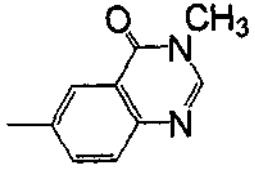
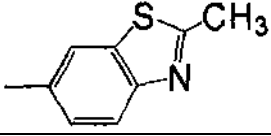
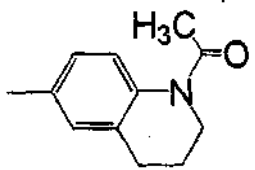
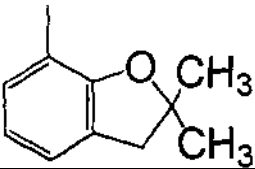
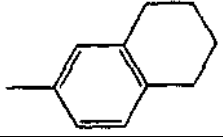
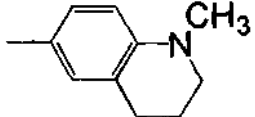
Ejemplo	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	R ⁹	EM (M+1)
1202	-H	-H		-H	-H	311
1203	-H		-H	-H	-H	342
1204	-H	-H		-H	-H	357
1205	-H	-H	-OCH(CH ₃) ₂	-H	-H	303
1206	-H		-H	-H	-H	312
1207	-OCH ₂ CH ₃	-H	-H	-H	-H	289
1208	-H		-H	-H	-H	337
1209	-Cl	-CF ₃	-H	-H	-H	347
1210	-H	-H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-H	-H	301
1211	-CN	-H	-Cl	-H	-H	304
1212	-H	-H		-H	-H	330
1213	-H	-H		-H	-H	310

Tabla 150
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
1214		296
1215		299
1216		296
1217		301
1218		338
1219		330
1220		303

Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
1221		330
1222		296
1223		314
1224		299
1225		327
1226		316
1227		342
1228		315
1229		299
1230		314

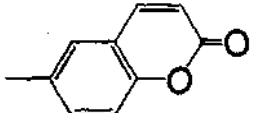
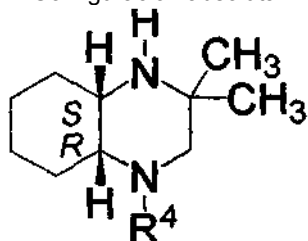
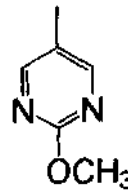
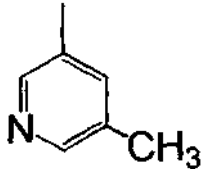
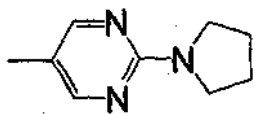
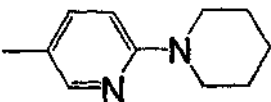
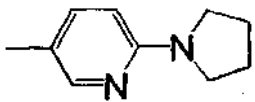
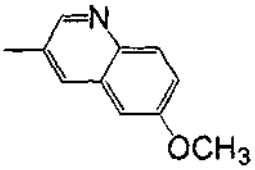
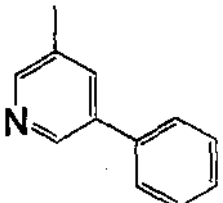
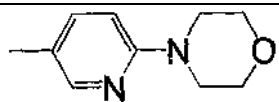
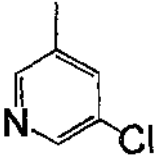
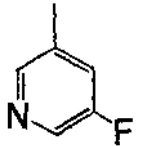
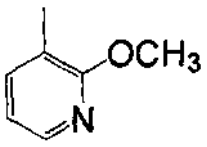
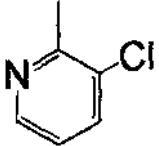
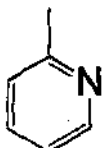
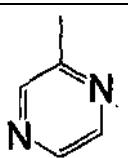
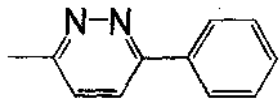
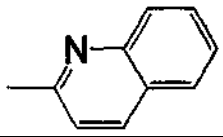
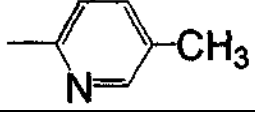
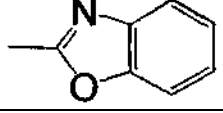
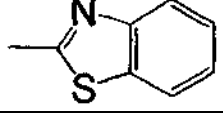
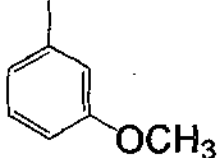
Ejemplo	R ⁴	EM(M+1)
1231		313

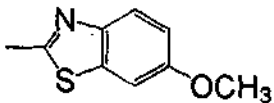
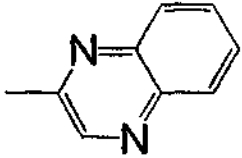
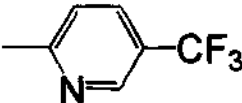
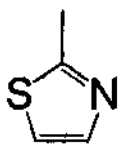
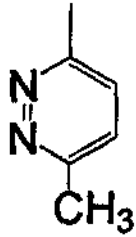
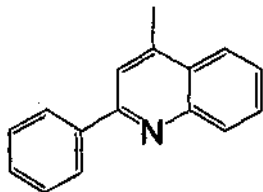
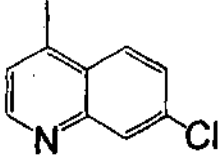
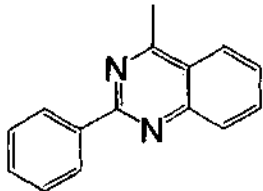
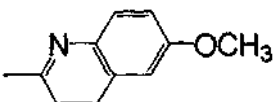
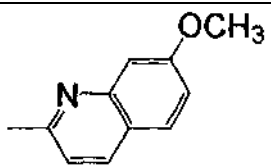
Tabla 151
Configuración absoluta

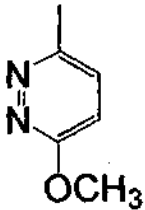
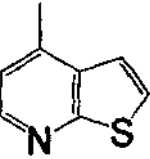
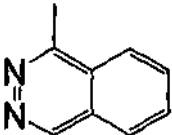
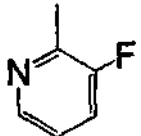
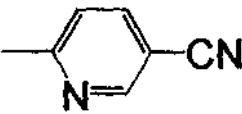
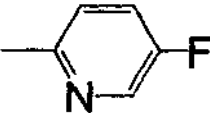
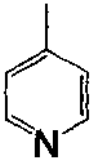
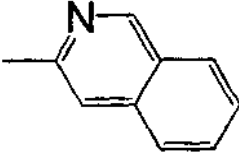
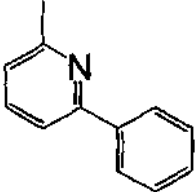
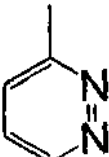


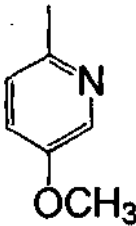
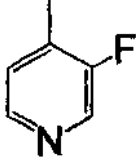
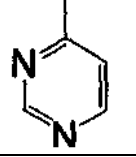
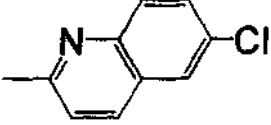
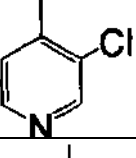
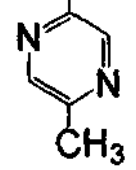
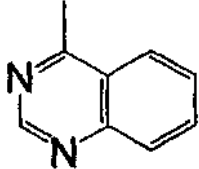
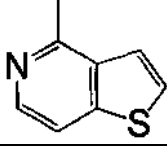
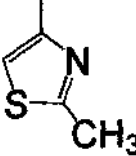
5

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1232		277
1233		260
1234		316
1235		329
1236		315
1237		326
1238		322
1239		331

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1240		280
1241		264
1242		276
1243		280
1244		246
1245		247
1246		323
1247		296
1248		260
1249		286
1250		302
1251		276

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1252		332
1253		297
1254		314
1255		252
1256		261
1257		372
1258		330
1259		373
1260		326
1261		326

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1262		277
1263		302
1264		297
1265		264
1266		271
1267		264
1268		246
1269		296
1270		322
1271		247

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1272	 <chem>COC1=CC=NC=C1</chem>	276
1273	 <chem>Fc1ccncc1</chem>	264
1274	 <chem>C1=CN=CN=C1</chem>	247
1275	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2nc3ccncc3n2</chem>	330
1276	 <chem>Clc1ccncc1</chem>	280
1277	 <chem>CC1=CN=CN=C1</chem>	261
1278	 <chem>C1=CN2C=NC2=C1c3ccccc3</chem>	297
1279	 <chem>C1=CN2C=CC=C2S1</chem>	302
1280	 <chem>CC1=CN=C(S1)</chem>	266

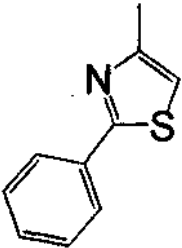
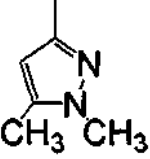
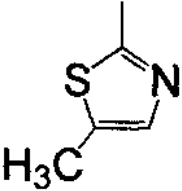
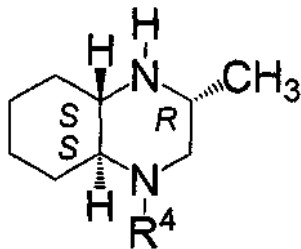
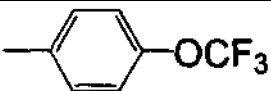
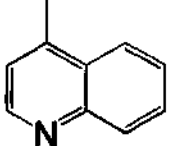
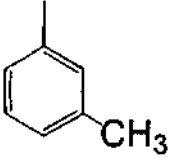
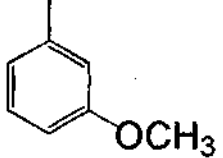
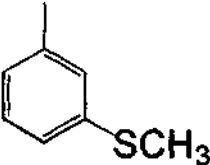
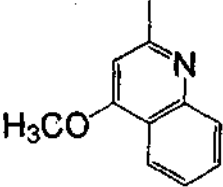
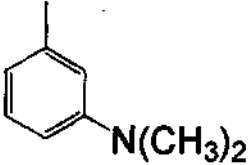
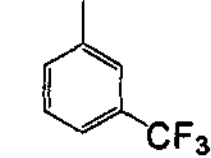
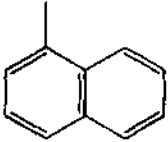
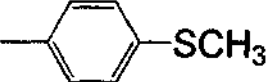
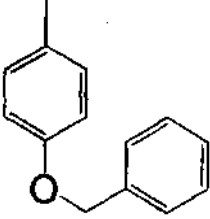
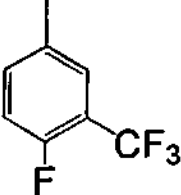
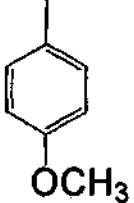
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1281		328
1282		263
1283		266

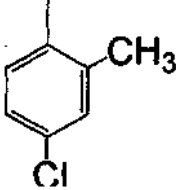
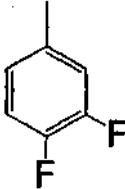
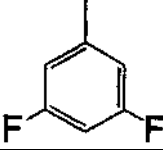
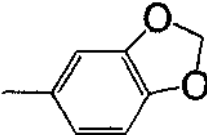
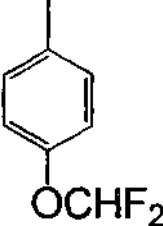
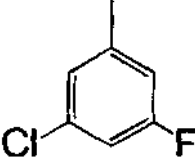
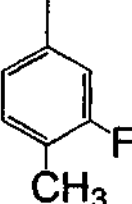
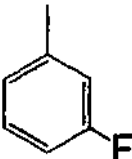
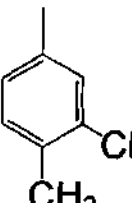
Tabla 152
Configuración absoluta

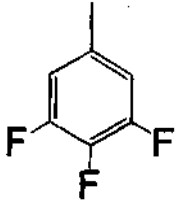
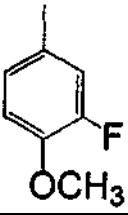
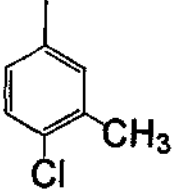
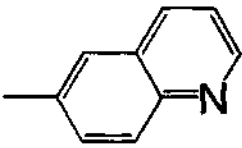
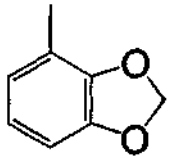
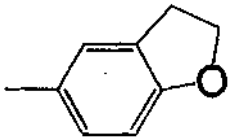
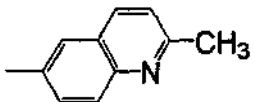
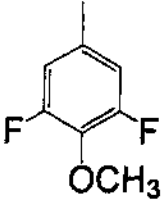
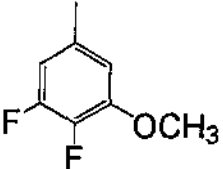


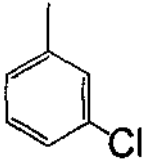
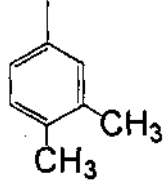
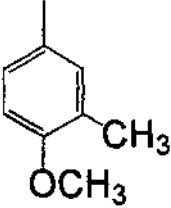
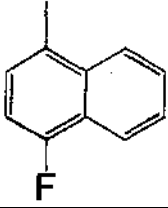
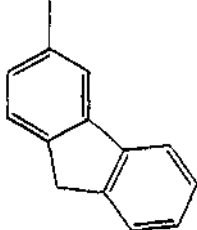
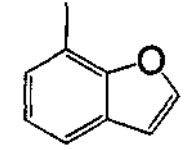
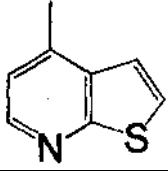
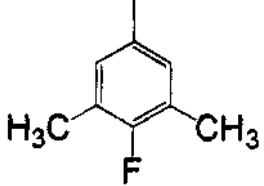
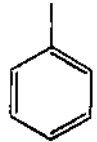
5

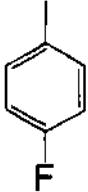
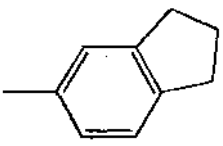
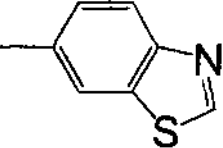
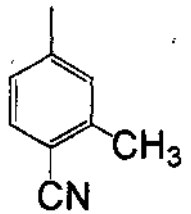
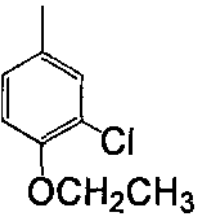
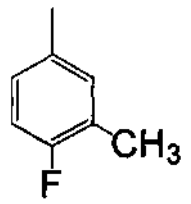
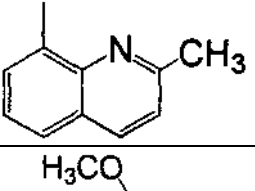
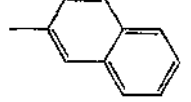
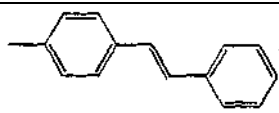
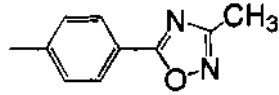
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1284		315
1285		282
1286		245
1287		261

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1288		277
1289		312
1290		274
1291		299
1292		281
1293		277
1294		337
1295		317
1296		261

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1297		279
1298		267
1299		267
1300		275
1301		297
1302		283
1303		263
1304		249
1305		279

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1306		285
1307		279
1308		279
1309		282
1310		275
1311		273
1312		296
1313		297
1314		297

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1315		265
1316		259
1317		275
1318		299
1319		319
1320		271
1321		288
1322		277
1323		231

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1324		249
1325		271
1326		288
1327		270
1328		309
1329		263
1330		296
1331		311
1332		333
1333		313

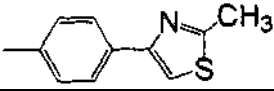
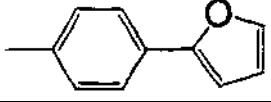
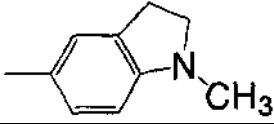
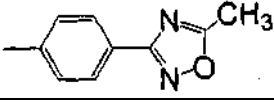
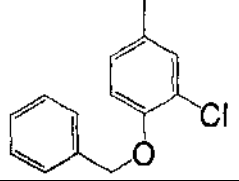
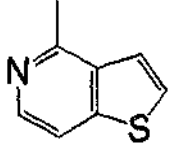
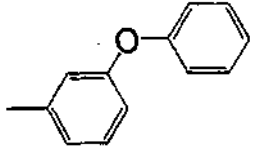
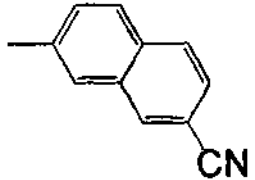
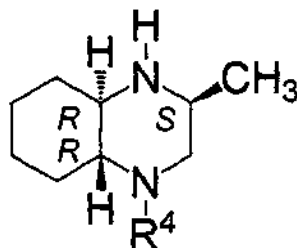
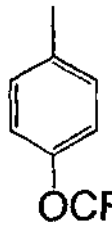
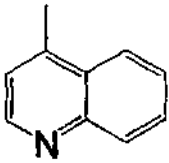
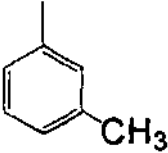
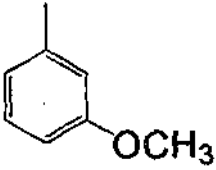
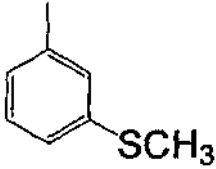
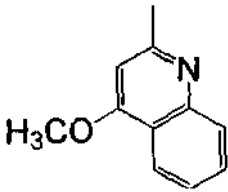
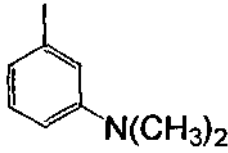
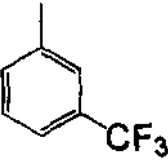
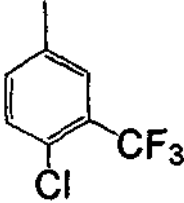
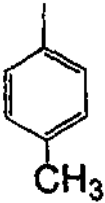
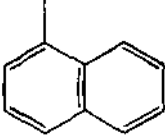
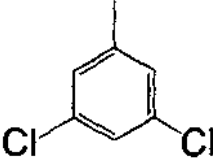
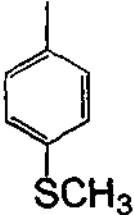
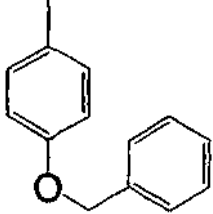
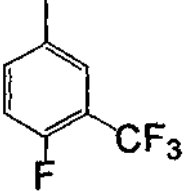
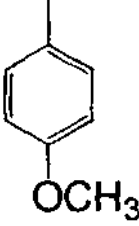
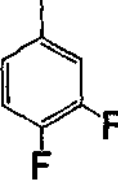
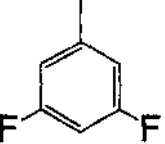
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1334		328
1335		297
1336		286
1337		313
1338		371
1339		288
1340		323
1341		306

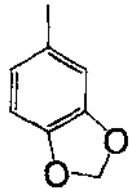
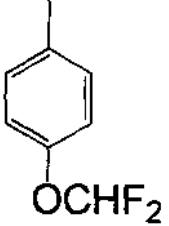
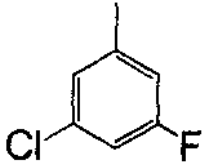
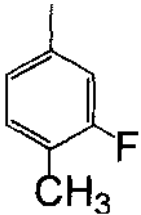
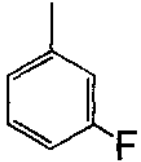
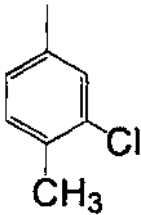
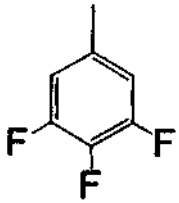
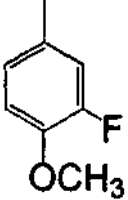
Tabla 153
Configuración absoluta

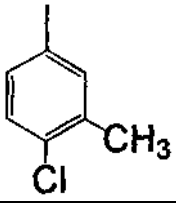
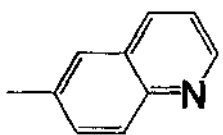
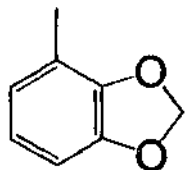
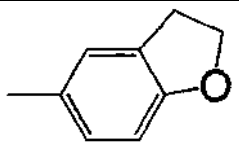
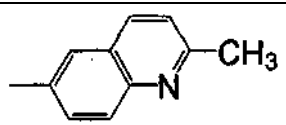
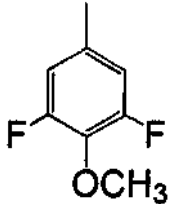
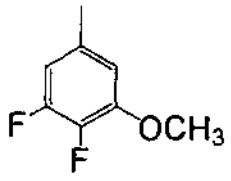
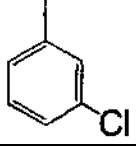
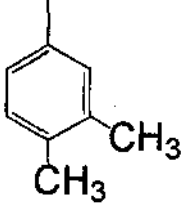


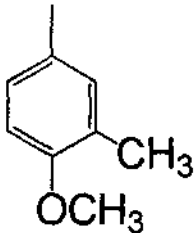
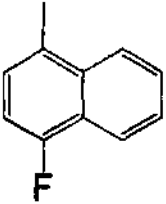
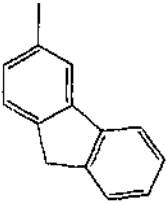
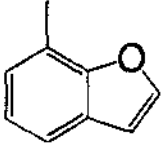
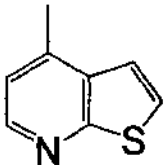
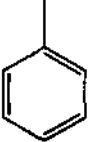
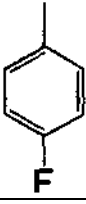
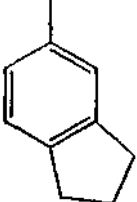
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1342		315

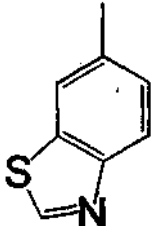
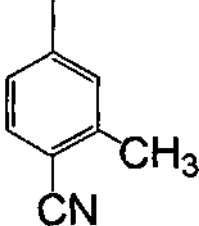
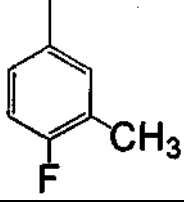
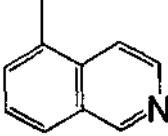
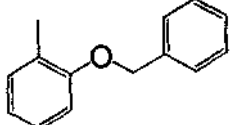
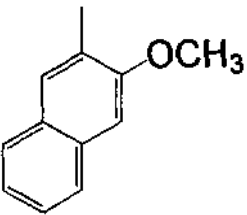
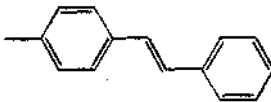
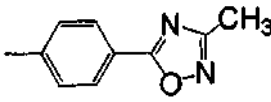
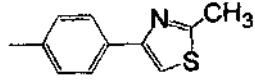
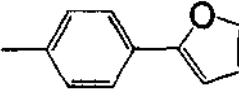
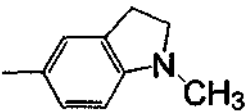
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1343		282
1344		245
1345		261
1346		277
1347		312
1348		274
1349		299
1350		333
1351		245

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1352		281
1353		299
1354		277
1355		337
1356		317
1357		261
1358		267
1359		267

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1360		275
1361		297
1362		283
1363		263
1364		249
1365		279
1366		285
1367		279

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1368		279
1369		282
1370		275
1371		273
1372		296
1373		297
1374		297
1375		265
1376		259

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1377		275
1378		299
1379		319
1380		271
1381		288
1382		231
1383		249
1384		271

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1385		288
1386		270
1387		263
1388		282
1389		337
1390		311
1391		333
1392		313
1393		328
1394		297
1395		286

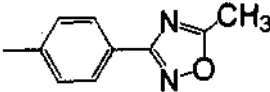
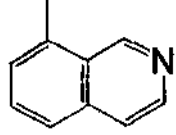
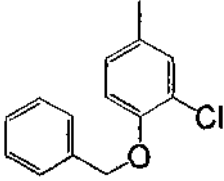
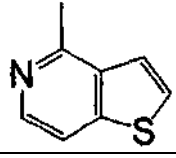
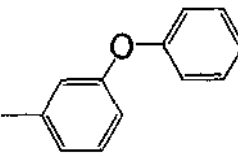
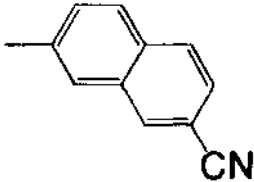
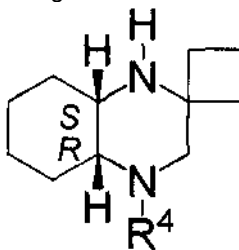
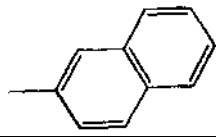
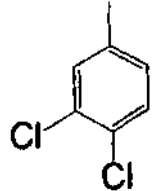
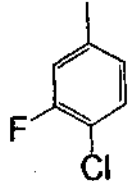
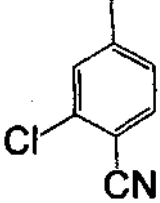
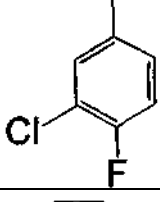
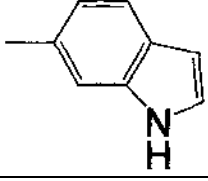
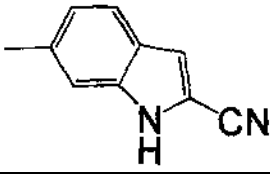
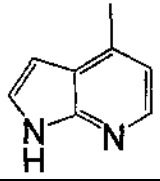
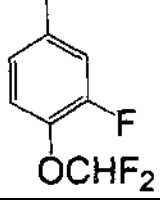
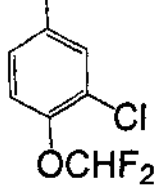
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1396		313
1397		282
1398		371
1399		288
1400		323
1401		306

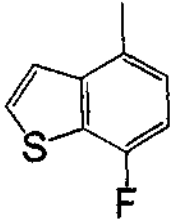
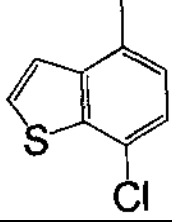
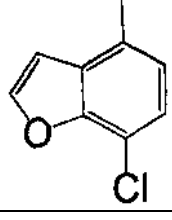
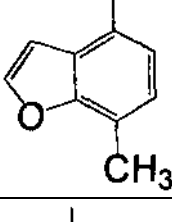
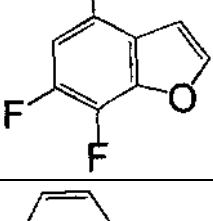
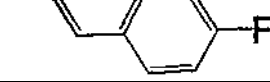
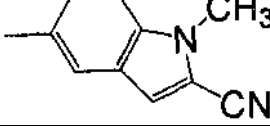
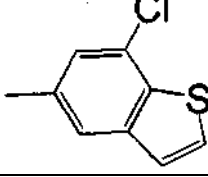
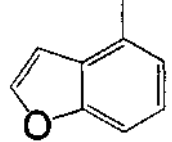
Tabla 154
Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1402		307
1403		325

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1404		309
1405		316
1406		309
1407		296
1408		321
1409		297
1410		341
1411		357

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1412		331
1413		347
1414		331
1415		311
1416		333
1417		325
1418		335
1419		347
1420		297

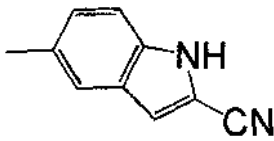
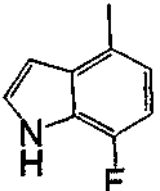
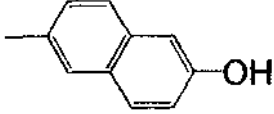
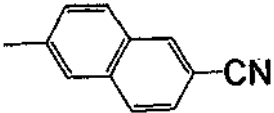
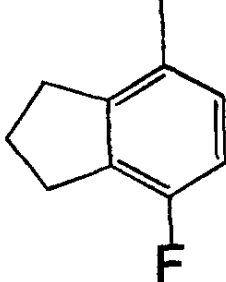
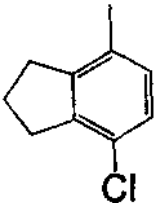
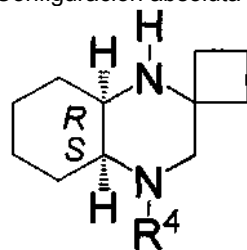
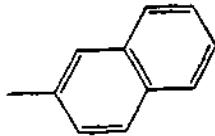
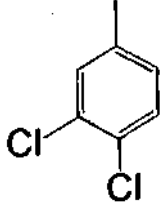
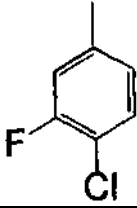
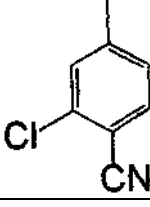
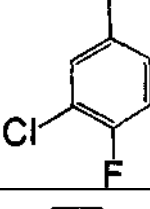
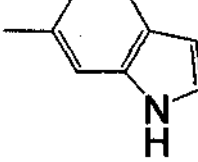
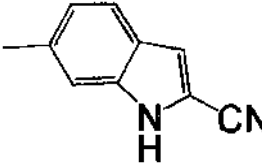
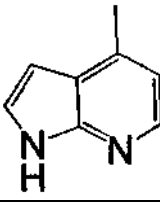
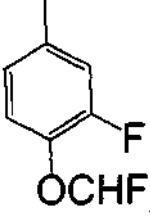
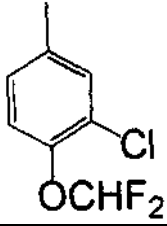
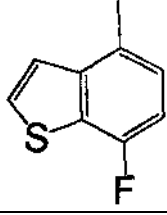
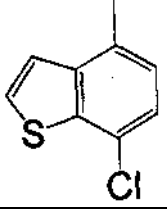
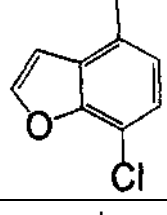
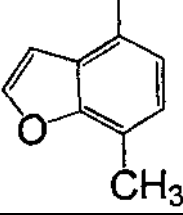
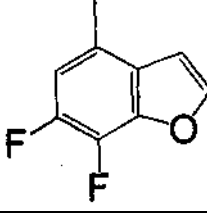
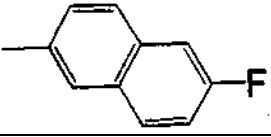
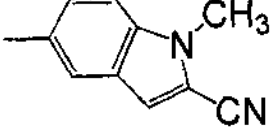
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1421		321
1422		314
1423		323
1424		332
1425		315
1426		331

Tabla 155
Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1427		307

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1428		325
1429		309
1430		316
1431		309
1432		296
1433		321
1434		297
1435		341

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1436		357
1437		331
1438		347
1439		331
1440		311
1441		333
1442		325
1443		335

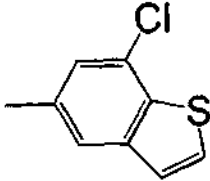
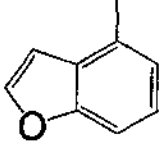
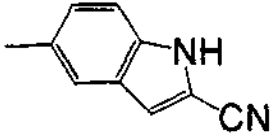
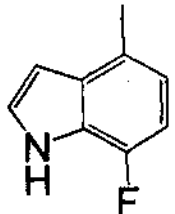
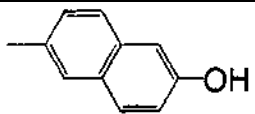
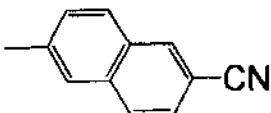
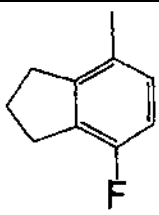
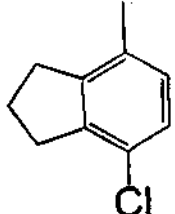
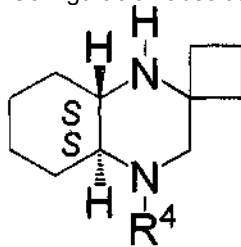
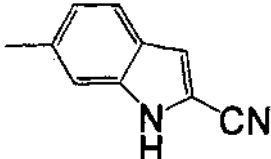
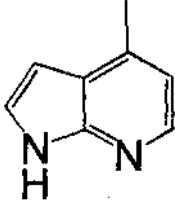
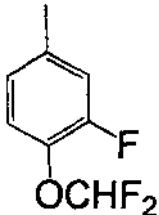
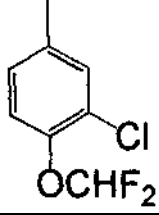
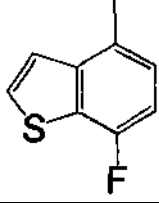
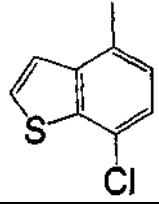
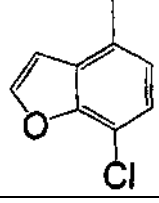
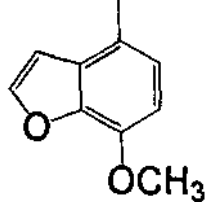
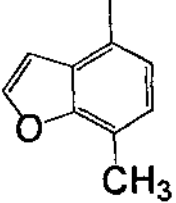
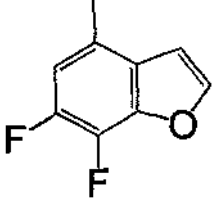
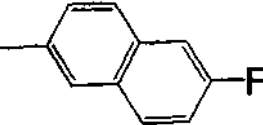
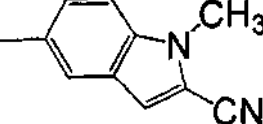
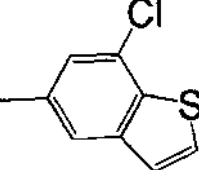
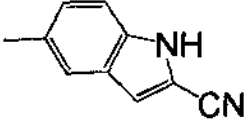
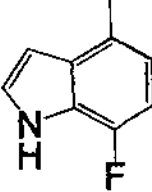
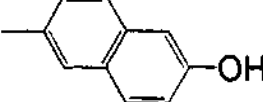
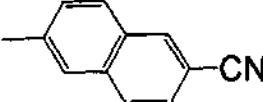
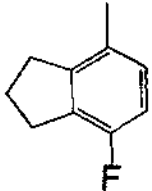
Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1444		347
1445		297
1446		321
1447		314
1448		323
1449		332
1450		315
1451		331

Tabla 156
Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1452		307
1453		325
1454		309
1455		316
1456		313
1457		309
1458		296

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1459		321
1460		297
1461		341
1462		357
1463		331
1464		347
1465		331
1466		327

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1467		311
1468		333
1469		325
1470		335
1471		347
1472		321
1473		314
1474		323
1475		332
1476		315

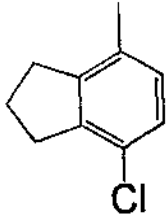
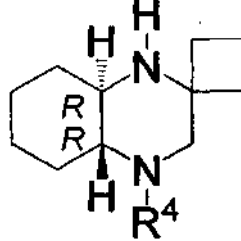
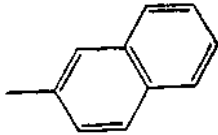
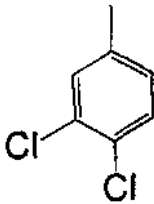
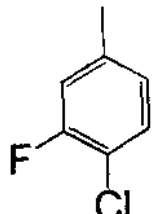
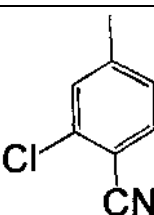
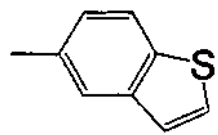
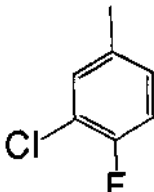
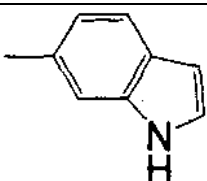
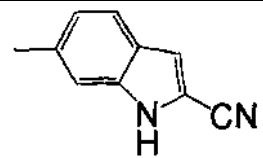
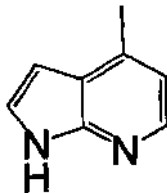
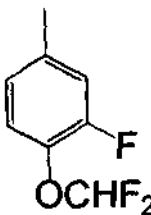
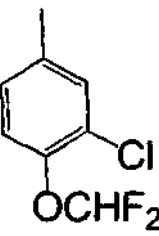
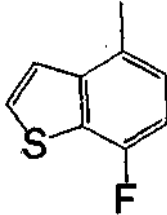
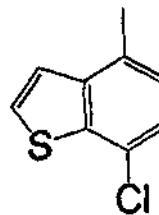
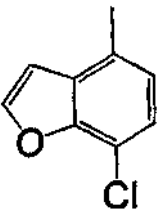
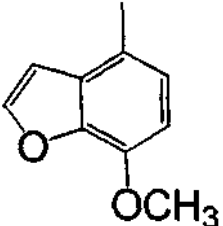
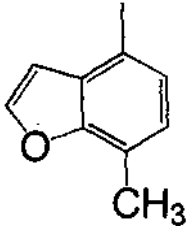
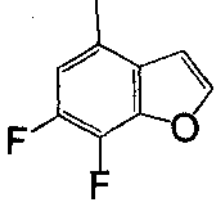
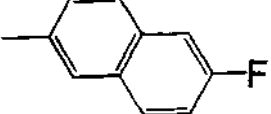
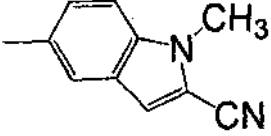
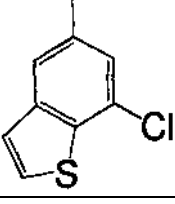
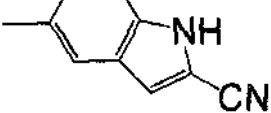
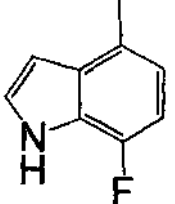
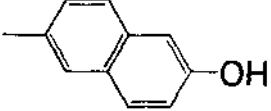
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1477		331

Tabla 157
Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1478		307
1479		325
1480		309
1481		316
1482		313
1483		309

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1484		296
1485		321
1486		297
1487		341
1488		357
1489		331
1490		347
1491		331

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1492		327
1493		311
1494		333
1495		325
1496		335
1497		347
1498		321
1499		314
1500		323

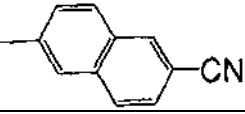
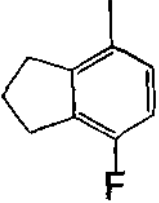
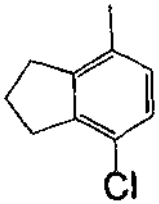
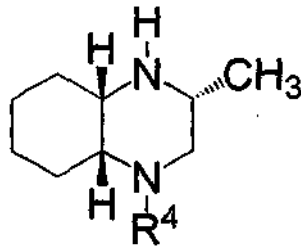
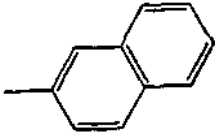
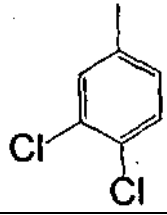
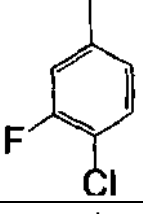
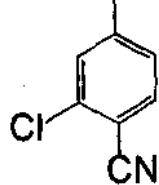
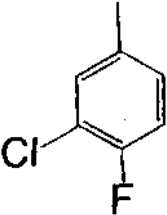
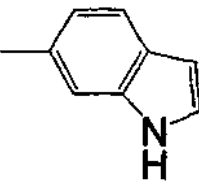
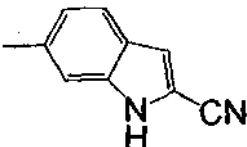
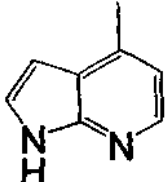
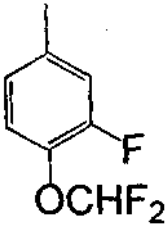
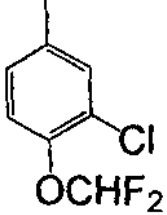
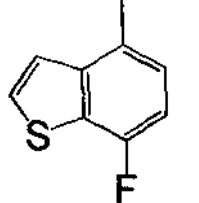
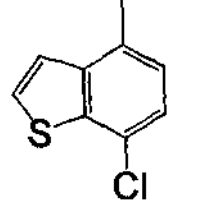
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1501		332
1502		315
1503		331

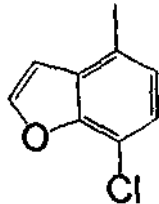
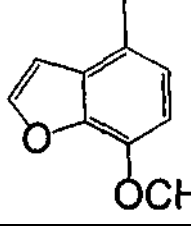
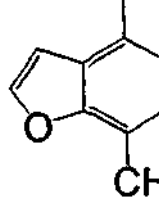
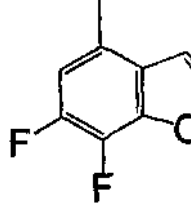
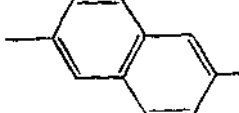
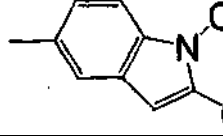
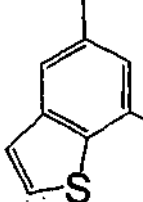
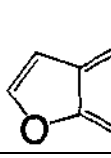
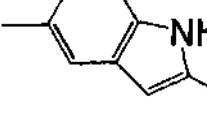
Tabla 158
Configuración relativa



5

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1504		281
1505		299
1506		283
1507		290

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1508		283
1509		270
1510		295
1511		271
1512		315
1513		331
1514		305
1515		321

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1516		305
1517		301
1518		285
1519		307
1520		299
1521		309
1522		321
1523		271
1524		295

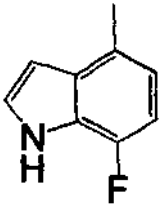
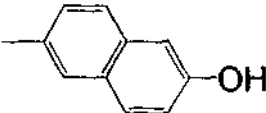
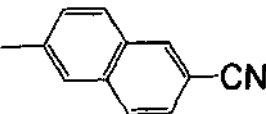
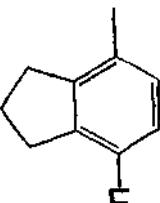
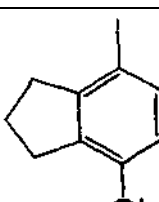
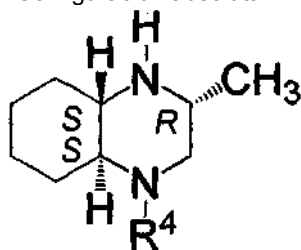
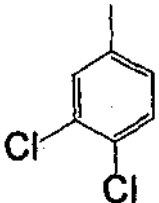
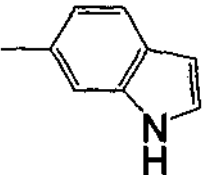
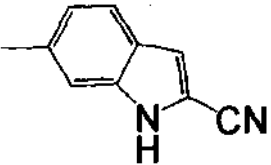
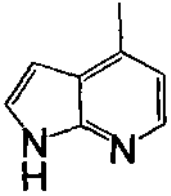
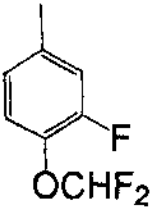
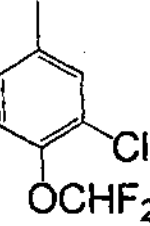
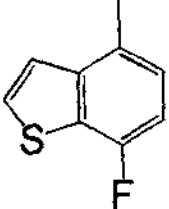
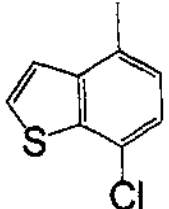
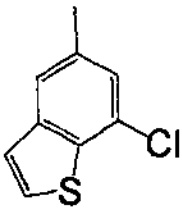
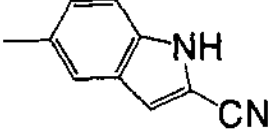
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1525		288
1526		297
1527		306
1528		289
1529		305

Tabla 159
Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1530		299
1531		270

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1532		295
1533		271
1534		315
1535		331
1536		305
1537		321
1538		321
1539		295

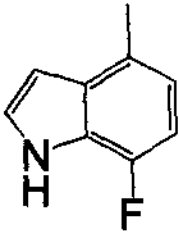
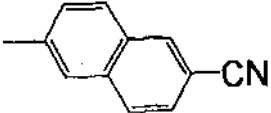
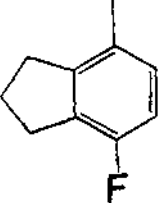
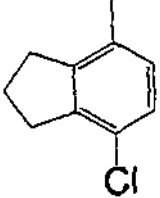
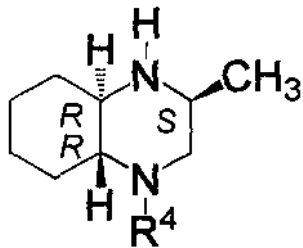
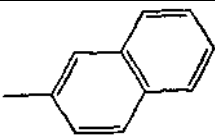
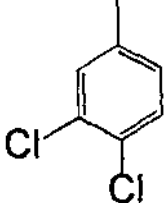
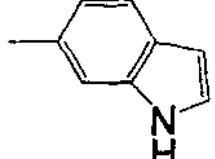
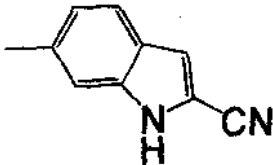
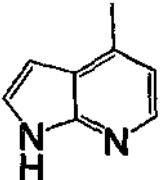
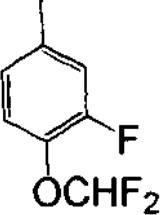
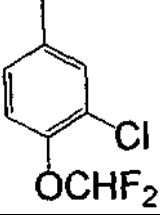
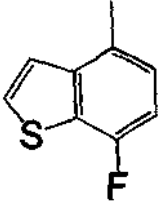
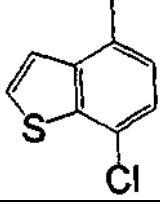
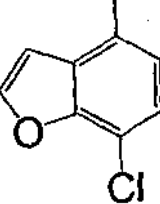
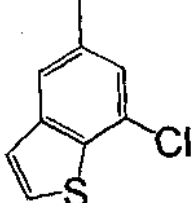
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1540		288
1541		306
1542		289
1543		305

Tabla 160
Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1544		281
1545		299
1546		270

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1547		295
1548		271
1549		315
1550		331
1551		305
1552		321
1553		305
1554		321

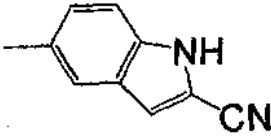
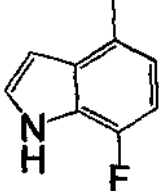
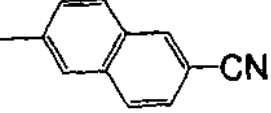
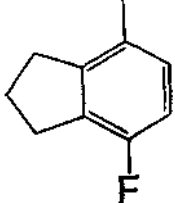
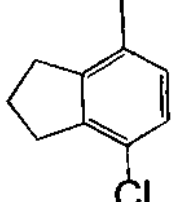
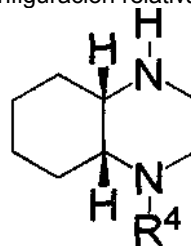
Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1555		295
1556		288
1557		306
1558		289
1559		305

Tabla 161
Configuración relativa



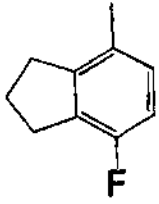
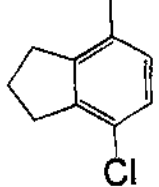
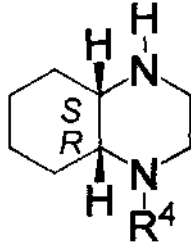
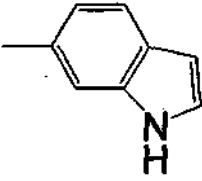
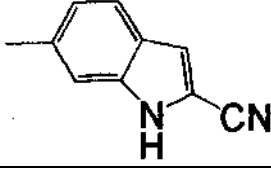
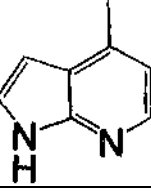
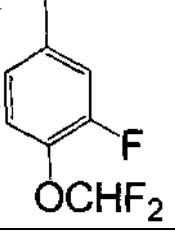
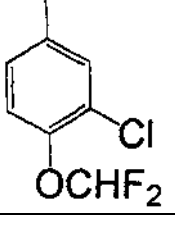
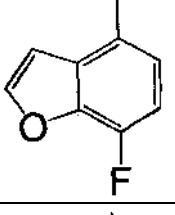
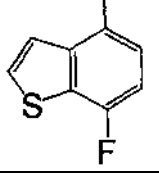
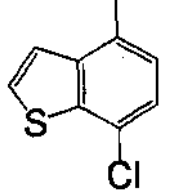
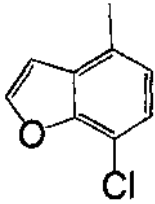
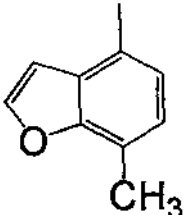
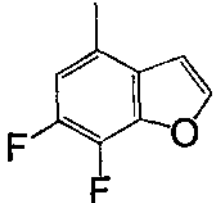
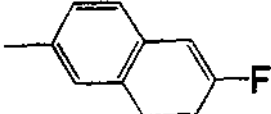
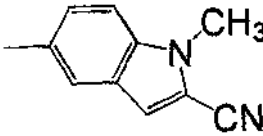
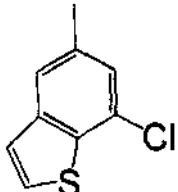
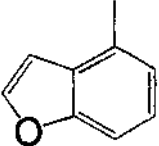
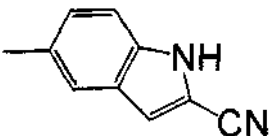
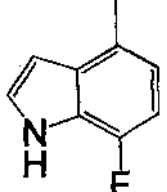
Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
1560		275
1561		291

Tabla 162
Configuración absoluta



Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1562		267
1563		285
1564		269
1565		276
1566		251
1567		273
1568		269

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1569		256
1570		281
1571		257
1572		301
1573		317
1574		275
1575		291
1576		307

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1577		291
1578		271
1579		293
1580		285
1581		295
1582		307
1583		257
1584		281
1585		274

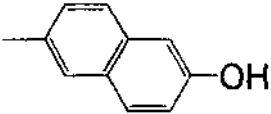
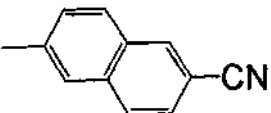
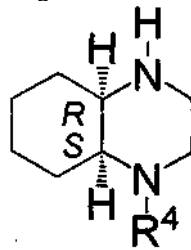
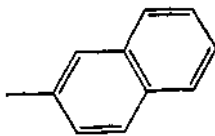
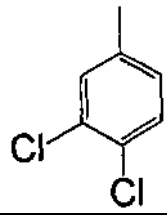
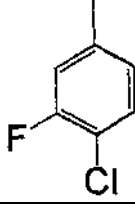
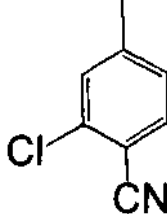

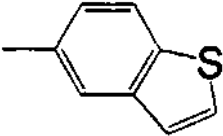
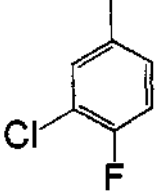
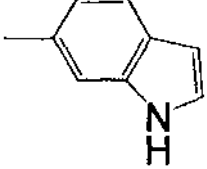
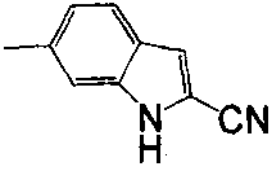
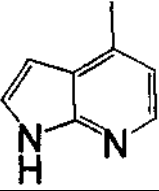
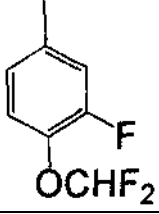
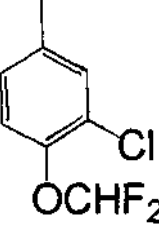
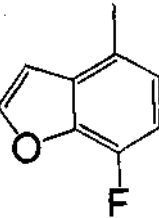
Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1586		283
1587		292

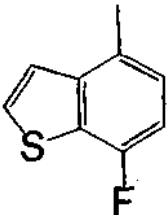
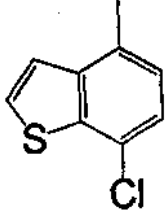
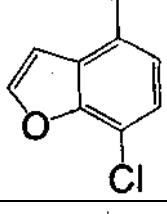
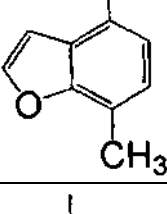
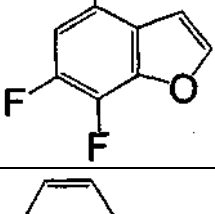
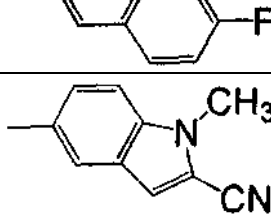
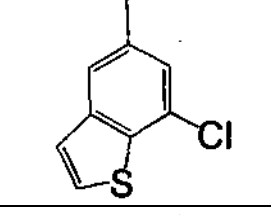
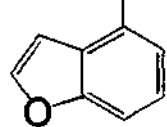

Tabla 163
Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1588		267
1589		285
1590		269
1591		276
1592		251

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1593		273
1594		269
1595		256
1596		281
1597		257
1598		301
1599		317
1600		275

Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1601		291
1602		307
1603		291
1604		271
1605		293
1606		285
1607		295
1608		307
1609		257

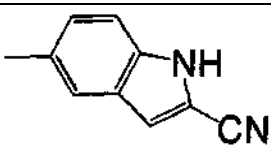
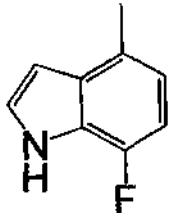
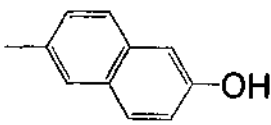
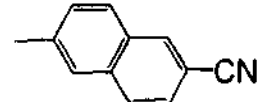
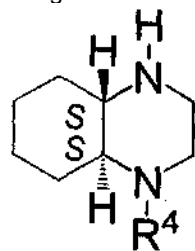
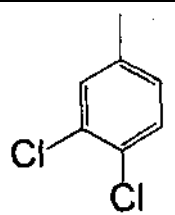
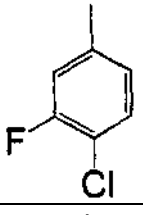
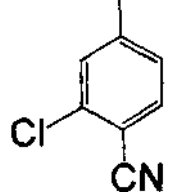
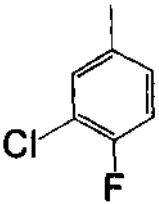
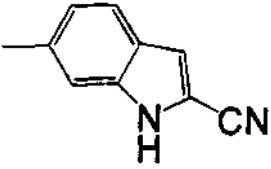
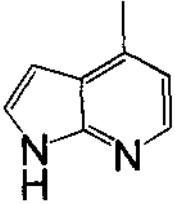
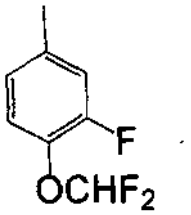
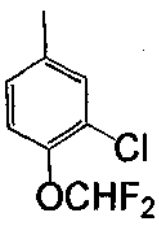
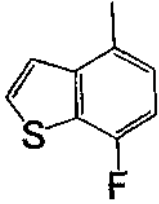
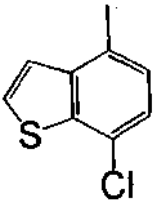
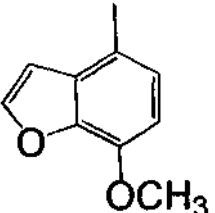
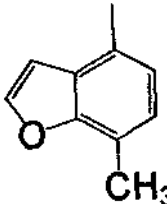
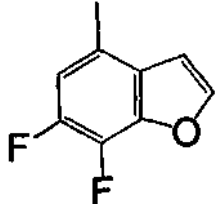
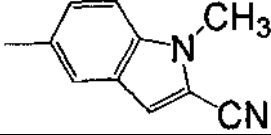
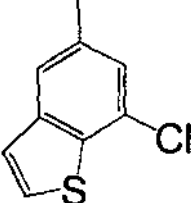
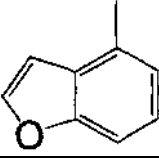
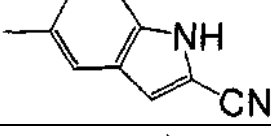
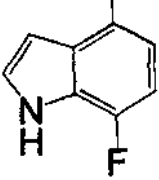
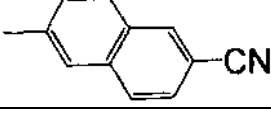
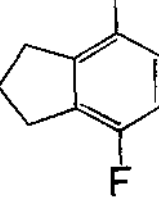
Ejemplo.	R ⁴	EM (M+1)
1610		281
1611		274
1612		283
1613		292

Tabla 164
Configuración absoluta



Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
1614		285
1615		269
1616		276

Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
1617		269
1618		281
1619		257
1620		301
1621		317
1622		291
1623		307
1624		287

Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
1625		271
1626		293
1627		295
1628		307
1629		257
1630		281
1631		274
1632		292
1633		275

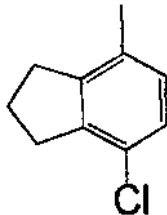
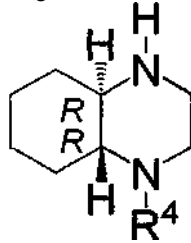
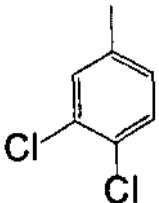
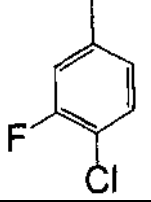
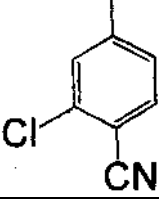
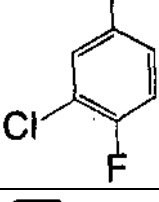
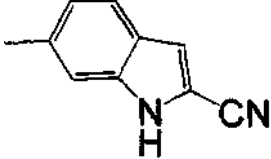
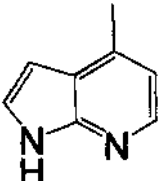
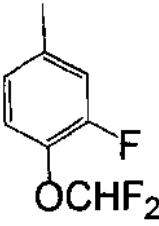
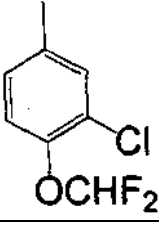
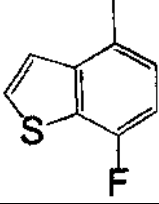
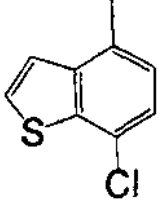
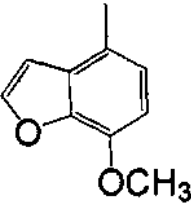
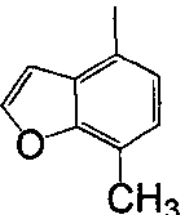
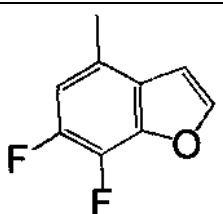
Ejemplo	R ⁴	EM (M+1)
1634		291

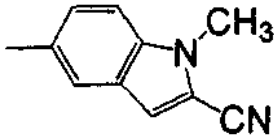
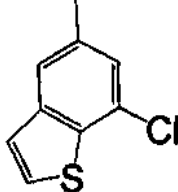
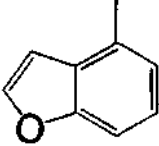
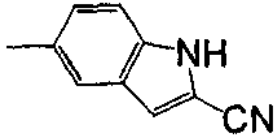
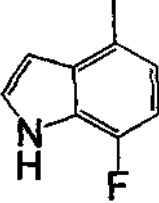
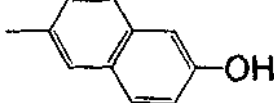
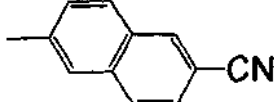
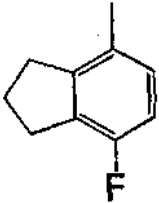
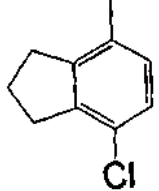
Tabla 165
Configuración absoluta



5

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1635		285
1636		269
1637		276
1638		269
1639		281

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1640		257
1641		301
1642		317
1643		291
1644		307
1645		287
1646		271
1647		293

Ejemplo.	R ⁴	EM(M+1)
1648		295
1649		307
1650		257
1651		281
1652		274
1653		283
1654		292
1655		275
1656		291

Estudio farmacológico 1

Medición de la actividad inhibitora de la captación de serotonina (5-HT) del compuesto de ensayo utilizando sinaptosoma de cerebro de rata.

5 Se decapitaron ratas macho Wistar y sus cerebros se extirparon y se diseccionaron para extirpar el córtex frontal. El córtex frontal separado se colocó en 20 veces su peso de una solución de sacarosa de molaridad (M) 0,32, y se homogeneizó con un homogeneizador de Potter. El homogeneizado se centrifugó a 1000 g a 4 °C durante 10 minutos, y el sobrenadante se volvió a centrifugar a 20.000 g a 4 °C durante 20 minutos. El sedimento se suspendió en un
10 tampón de incubación (tampón HEPES 20 mM, pH 7,4, que contenía glucosa 10 mM, cloruro sódico 145 mM, cloruro potásico 4,5 mM, cloruro magnésico 1,2 mM y cloruro cálcico 1,5 mM). La suspensión se usó como una fracción sin procesar de sinaptosoma.

15 La reacción de captación se llevó a cabo utilizando cada uno de los 96 pocillos de fondo redondo de una placa y en un volumen total de 200 µl de una solución que contenía pargilina (concentración final: 10 µM) y ácido ascórbico (concentración final: 0,2 mg/ml).

20 Específicamente, se añadieron por separado a los pocillos un disolvente, 5-HT sin marcar y diluciones en serie de compuestos de ensayo, y la fracción de sinaptosoma se añadió en una cantidad de 1/10 del volumen final a cada pocillo y se preincubó a 37 °C durante 10 minutos. Después, se añadió a esto una solución de 5-HT marcada con tritio (concentración final: 8 nM) para iniciar la reacción de captación a 37 °C. Diez minutos más tarde, la reacción de captación se interrumpió mediante filtración por succión a través de un filtro de fibra de vidrio para placas de 96 pocillos. Además, el filtro se lavó con una solución salina fría y después se secó suficientemente. A esto se añadió
25 MicroScint-O (PerkinElmer Co., Ltd.) y se midió la radiactividad residual del filtro.

30 Un valor de captación obtenido mediante la adición solamente del disolvente se definió como del 100 %, y un valor de captación (valor de captación inespecífico) obtenido mediante la adición de la 5-HT sin marcar (concentración final: 10 mM) se definió como del 0 %. Acto seguido, se calculó una concentración inhibitora del 50 % a partir de las concentraciones del compuesto de ensayo y de sus actividades inhibitoras. Los resultados se muestran en la Tabla 60.

[Tabla 60]

Compuesto de ensayo	Concentración inhibitora del 50 % (nM)
Compuesto del Ejemplo 2	7,1
Compuesto del Ejemplo 7*	1,0
Compuesto del Ejemplo 8*	2,4
Compuesto del Ejemplo 2	6,2
Compuesto del Ejemplo 13*	5,1
Compuesto del Ejemplo 15*	12,5
Compuesto del Ejemplo 27	5,8
Compuesto del Ejemplo 33	2,6
Compuesto del Ejemplo 72	2,6
Compuesto del Ejemplo 77	0,8
Compuesto del Ejemplo 85	7,2
Compuesto del Ejemplo 106	9,7
Compuesto del Ejemplo 112	7,1
Compuesto del Ejemplo 118	13,7
Compuesto del Ejemplo 120	9,2
Compuesto del Ejemplo 124	8,5
Compuesto del Ejemplo 125	4,7
Compuesto del Ejemplo 130	5,3
Compuesto del Ejemplo 131	6,1
Compuesto del Ejemplo 132	8,8
Compuesto del Ejemplo 136	1,3
Compuesto del Ejemplo 150	5,4
Compuesto del Ejemplo 165	12,0
Compuesto del Ejemplo 186	5,2
Compuesto del Ejemplo 187	5,8
Compuesto del Ejemplo 188	6,0
Compuesto del Ejemplo 191	3,2
Compuesto del Ejemplo 192	2,9
Compuesto del Ejemplo 193	3,4
Compuesto del Ejemplo 196	4,4
Compuesto del Ejemplo 233	7,4
Compuesto del Ejemplo 246	6,8

Compuesto de ensayo	Concentración inhibitora del 50 % (nM)
Compuesto del Ejemplo 247	42,8
Compuesto del Ejemplo 273	44,0
Compuesto del Ejemplo 276	7,2
Compuesto del Ejemplo 281	5,8
Compuesto del Ejemplo 285	19,7
Compuesto del Ejemplo 288	56,1
Compuesto del Ejemplo 300	89,1
Compuesto del Ejemplo 307	19,3
Compuesto del Ejemplo 322*	9,6
Compuesto del Ejemplo 344*	6,8
Compuesto del Ejemplo 346*	10,0
Compuesto del Ejemplo 348*	6,4
Compuesto del Ejemplo 405	6,4
Compuesto del Ejemplo 409	35,6
Compuesto del Ejemplo 468	3,8
Compuesto del Ejemplo 577	5,2
Compuesto del Ejemplo 579	4,5
Compuesto del Ejemplo 580	2,5
Compuesto del Ejemplo 582	4,1
Compuesto del Ejemplo 586	5,2
Compuesto del Ejemplo 587	0,9
Compuesto del Ejemplo 593	4,9
Compuesto del Ejemplo 610	4,6
Compuesto del Ejemplo 621	7,0
Compuesto del Ejemplo 641	2,2
Compuesto del Ejemplo 654	1,5
Compuesto del Ejemplo 717	4,2
Compuesto del Ejemplo 778	87,5
Compuesto del Ejemplo 780	6,5
Compuesto del Ejemplo 781	6,2
Compuesto del Ejemplo 791	1,4
Compuesto del Ejemplo 805	42,6
Compuesto del Ejemplo 841	28,1
Compuesto del Ejemplo 850	7,3
Compuesto del Ejemplo 867	4,7
Compuesto del Ejemplo 884	7,3
Compuesto del Ejemplo 895	5,4
Compuesto del Ejemplo 918	10,0
Compuesto del Ejemplo 962	18,7
Compuesto del Ejemplo 983	6,5
Compuesto del Ejemplo 993	4,8
Compuesto del Ejemplo 1026	2,4
Compuesto del Ejemplo 1047	0,7
Compuesto del Ejemplo 1083	5,1
Compuesto del Ejemplo 1113	5,4
Compuesto del Ejemplo 1121	8,5
Compuesto del Ejemplo 1124	7,1
Compuesto del Ejemplo 1318	40,7
Compuesto del Ejemplo 1326	37,8
Compuesto del Ejemplo 1333	84,2
Compuesto del Ejemplo 1341	6,8
Compuesto del Ejemplo 1534	38,1

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Estudio farmacológico 2

- 5 Medición de la actividad inhibitora de la captación de norepinefrina (NE) del compuesto de ensayo utilizando sinaptosoma de cerebro de rata

10 Se decapitaron ratas Wistar macho, y sus cerebros se extirparon y se diseccionaron para extirpar el hipocampo. El hipocampo separado se colocó en 20 veces su peso de una solución de sacarosa de molaridad (M) 0,32, y se homogeneizó con un homogeneizador de Potter. El homogeneizado se centrifugó a 1000 g a 4 °C durante 10 minutos, y el sobrenadante se volvió a centrifugar a 20.000 g a 4 °C durante 20 minutos. El sedimento se suspendió en un tampón de incubación (tampón HEPES 20 mM, pH 7,4, que contenía glucosa 10 mM, cloruro sódico 145 mM, cloruro

potásico 4,5 mM, cloruro magnésico 1,2 mM y cloruro cálcico 1,5 mM). La suspensión se usó como una fracción sin procesar de sinaptosoma.

5 La reacción de captación se llevó a cabo utilizando cada uno de los 96 pocillos de fondo redondo de una placa y en un volumen total de 200 µl de una solución que contenía pargilina (concentración final: 10 µM) y ácido ascórbico (concentración final: 0,2 mg/ml).

10 Específicamente, se añadieron por separado a los pocillos un disolvente, NE sin marcar y diluciones en serie de compuestos de ensayo, y la fracción de sinaptosoma se añadió en una cantidad de 1/10 del volumen final a cada pocillo y se preincubó a 37 °C durante 10 minutos. Después, se añadió a esto una solución de NE marcada con tritio (concentración final: 12 nM) para iniciar la reacción de captación a 37 °C. Diez minutos más tarde, la reacción de captación se interrumpió mediante filtración por succión a través de un filtro de fibra de vidrio para placas de 96 pocillos. Además, el filtro se lavó con una solución salina fría y después se secó suficientemente. A esto se añadió 15 MicroScint-O (PerkinElmer Co., Ltd.) y se midió la radiactividad residual del filtro.

20 Un valor de captación obtenido mediante la adición solamente del disolvente se definió como del 100 %, y un valor de captación (valor de captación inespecífico) obtenido mediante la adición de la NE sin marcar (concentración final: 10 mM) se definió como del 0 %. Acto seguido, se calculó una concentración inhibidora del 50 % a partir de las concentraciones del compuesto de ensayo y de sus actividades inhibidoras. Los resultados se muestran en la Tabla 61.

[Tabla 61]

Compuesto de ensayo	Concentración inhibidora del 50 % (nM)
Compuesto del Ejemplo 2	4,6
Compuesto del Ejemplo 7*	9,5
Compuesto del Ejemplo 8*	60,9
Compuesto del Ejemplo 10*	8,8
Compuesto del Ejemplo 13*	14,3
Compuesto del Ejemplo 15*	11,0
Compuesto del Ejemplo 27	0,9
Compuesto del Ejemplo 33	0,7
Compuesto del Ejemplo 72	1,0
Compuesto del Ejemplo 77	3,9
Compuesto del Ejemplo 85	4,9
Compuesto del Ejemplo 106	37,2
Compuesto del Ejemplo 112	87,3
Compuesto del Ejemplo 118	3,7
Compuesto del Ejemplo 120	9,2
Compuesto del Ejemplo 124	0,8
Compuesto del Ejemplo 125	1,9
Compuesto del Ejemplo 130	0,5
Compuesto del Ejemplo 131	0,7
Compuesto del Ejemplo 132	3,1
Compuesto del Ejemplo 136	0,5
Compuesto del Ejemplo 150	23,6
Compuesto del Ejemplo 165	2,4
Compuesto del Ejemplo 186	3,8
Compuesto del Ejemplo 187	6,0
Compuesto del Ejemplo 188	0,8
Compuesto del Ejemplo 191	2,1
Compuesto del Ejemplo 192	3,6
Compuesto del Ejemplo 193	4,4
Compuesto del Ejemplo 196	1,7
Compuesto del Ejemplo 233	3,2
Compuesto del Ejemplo 246	3,8
Compuesto del Ejemplo 247	6,6
Compuesto del Ejemplo 273	6,8
Compuesto del Ejemplo 276	4,5
Compuesto del Ejemplo 281	2,0
Compuesto del Ejemplo 285	1,4
Compuesto del Ejemplo 288	22,0
Compuesto del Ejemplo 300	9,9
Compuesto del Ejemplo 307	40,4
Compuesto del Ejemplo 322*	40,1
Compuesto del Ejemplo 344 *	7,5

Compuesto de ensayo	Concentración inhibidora del 50 % (nM)
Compuesto del Ejemplo 346 *	8,8
Compuesto del Ejemplo 348 *	4,6
Compuesto del Ejemplo 405	4,4
Compuesto del Ejemplo 409	9,1
Compuesto del Ejemplo 468	7,5
Compuesto del Ejemplo 577	5,9
Compuesto del Ejemplo 579	5,1
Compuesto del Ejemplo 580	5,4
Compuesto del Ejemplo 582	6,0
Compuesto del Ejemplo 586	4,0
Compuesto del Ejemplo 587	1,9
Compuesto del Ejemplo 593	3,3
Compuesto del Ejemplo 610	5,9
Compuesto del Ejemplo 621	0,7
Compuesto del Ejemplo 641	76,0
Compuesto del Ejemplo 654	1,0
Compuesto del Ejemplo 717	4,8
Compuesto del Ejemplo 778	4,2
Compuesto del Ejemplo 780	0,6
Compuesto del Ejemplo 781	3,0
Compuesto del Ejemplo 791	0,7
Compuesto del Ejemplo 805	30,4
Compuesto del Ejemplo 841	0,9
Compuesto del Ejemplo 850	1,0
Compuesto del Ejemplo 867	11,7
Compuesto del Ejemplo 884	4,8
Compuesto del Ejemplo 895	3,0
Compuesto del Ejemplo 918	0,8
Compuesto del Ejemplo 962	31,9
Compuesto del Ejemplo 983	47,6
Compuesto del Ejemplo 993	8,7
Compuesto del Ejemplo 1026	4,2
Compuesto del Ejemplo 1047	0,7
Compuesto del Ejemplo 1083	2,5
Compuesto del Ejemplo 1113	1,7
Compuesto del Ejemplo 1121	0,7
Compuesto del Ejemplo 1124	0,8
Compuesto del Ejemplo 1318	6,6
Compuesto del Ejemplo 1326	1,8
Compuesto del Ejemplo 1333	39,6
Compuesto del Ejemplo 1341	42,7
Compuesto del Ejemplo 1534	4,0

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Estudio farmacológico 3

5 Medición de la actividad inhibidora de la captación de dopamina (DA) del compuesto de ensayo utilizando sinaptosoma de cerebro de rata.

10 Se decapitaron ratas Wistar macho y sus cerebros se extirparon y se diseccionaron para extirpar el cuerpo estriado. El cuerpo estriado separado se colocó en 20 veces su peso de una solución de sacarosa de molaridad (M) 0,32, y se homogeneizó con un homogeneizador de Potter. El homogeneizado se centrifugó a 1000 g a 4 °C durante 10 minutos, y el sobrenadante se volvió a centrifugar a 20.000 g a 4 °C durante 20 minutos. El sedimento se suspendió en un tampón de incubación (tampón HEPES 20 mM, pH 7,4, que contenía glucosa 10 mM, cloruro sódico 145 mM, cloruro potásico 4,5 mM, cloruro magnésico 1,2 mM y cloruro cálcico 1,5 mM). La suspensión se usó como una fracción sin procesar de sinaptosoma.

15 La reacción de captación se llevó a cabo utilizando cada uno de los 96 pocillos de fondo redondo de una placa y en un volumen total de 200 µl de una solución que contenía pargilina (concentración final: 10 µM) y ácido ascórbico (concentración final: 0,2 mg/ml).

20 Específicamente, se añadieron por separado a los pocillos un disolvente, DA sin marcar y diluciones en serie de compuestos de ensayo, y la fracción de sinaptosoma se añadió en una cantidad de 1/10 del volumen final a cada pocillo y se preincubó a 37 °C durante 10 minutos. Después, se añadió a esto una solución de DA marcada con tritio

(concentración final: 2 nM) para iniciar la reacción de captación a 37°C. Diez minutos más tarde, la reacción de captación se interrumpió mediante filtración por succión a través de un filtro de fibra de vidrio para placas de 96 pocillos. Además, el filtro se lavó con una solución salina fría y después se secó suficientemente. A esto se añadió MicroScint-O (PerkinElmer Co., Ltd.) y se midió la radiactividad residual del filtro.

5 Un valor de captación obtenido mediante la adición solamente del disolvente se definió como del 100 %, y un valor de captación (valor de captación inespecífico) obtenido mediante la adición de la DA sin marcar (concentración final: 10 mM) se definió como del 0 %. Acto seguido, se calculó una concentración inhibidora del 50 % a partir de las
10 concentraciones del compuesto de ensayo y de sus actividades inhibidoras. Los resultados se muestran en la Tabla 62.

[Tabla 62]

Compuesto de ensayo	Concentración inhibidora del 50 % (nM)
Compuesto del Ejemplo 2	85,9
Compuesto del Ejemplo 7*	78,9
Compuesto del Ejemplo 8*	377,8
Compuesto del Ejemplo 10*	64,8
Compuesto del Ejemplo 13*	85,4
Compuesto del Ejemplo 15*	68,4
Compuesto del Ejemplo 27	31,9
Compuesto del Ejemplo 33	15,1
Compuesto del Ejemplo 72	47,9
Compuesto del Ejemplo 77	41,2
Compuesto del Ejemplo 85	95,7
Compuesto del Ejemplo 106	336,8
Compuesto del Ejemplo 112	263,7
Compuesto del Ejemplo 118	8,3
Compuesto del Ejemplo 120	187,2
Compuesto del Ejemplo 124	9,1
Compuesto del Ejemplo 125	5,2
Compuesto del Ejemplo 130	3,9
Compuesto del Ejemplo 131	8,3
Compuesto del Ejemplo 132	3,9
Compuesto del Ejemplo 136	7,7
Compuesto del Ejemplo 150	200,5
Compuesto del Ejemplo 165	6,8
Compuesto del Ejemplo 186	29,8
Compuesto del Ejemplo 187	12,1
Compuesto del Ejemplo 188	7,9
Compuesto del Ejemplo 191	13,5
Compuesto del Ejemplo 192	8,6
Compuesto del Ejemplo 193	5,7
Compuesto del Ejemplo 196	18,3
Compuesto del Ejemplo 233	38,8
Compuesto del Ejemplo 246	8,8
Compuesto del Ejemplo 247	8,7
Compuesto del Ejemplo 273	8,7
Compuesto del Ejemplo 276	10,9
Compuesto del Ejemplo 281	6,6
Compuesto del Ejemplo 285	43,9
Compuesto del Ejemplo 288	74,7
Compuesto del Ejemplo 300	81,3
Compuesto del Ejemplo 307	68,2
Compuesto del Ejemplo 322*	67,7
Compuesto del Ejemplo 344*	9,8
Compuesto del Ejemplo 346*	7,8
Compuesto del Ejemplo 348*	27,3
Compuesto del Ejemplo 405	74,8
Compuesto del Ejemplo 409	165,3
Compuesto del Ejemplo 468	54,0
Compuesto del Ejemplo 577	47,9
Compuesto del Ejemplo 579	46,5
Compuesto del Ejemplo 580	202,0
Compuesto del Ejemplo 582	68,8
Compuesto del Ejemplo 586	93,0

Compuesto de ensayo	Concentración inhibidora del 50 % (nM)
Compuesto del Ejemplo 587	76,1
Compuesto del Ejemplo 593	9,7
Compuesto del Ejemplo 610	13,2
Compuesto del Ejemplo 621	128,5
Compuesto del Ejemplo 641	9,7
Compuesto del Ejemplo 654	9,0
Compuesto del Ejemplo 717	60,1
Compuesto del Ejemplo 778	4,9
Compuesto del Ejemplo 780	4,3
Compuesto del Ejemplo 781	5,2
Compuesto del Ejemplo 791	160,9
Compuesto del Ejemplo 805	83,8
Compuesto del Ejemplo 841	5,1
Compuesto del Ejemplo 850	7,0
Compuesto del Ejemplo 867	85,7
Compuesto del Ejemplo 884	52,8
Compuesto del Ejemplo 895	19,9
Compuesto del Ejemplo 918	42,0
Compuesto del Ejemplo 962	69,5
Compuesto del Ejemplo 983	172,6
Compuesto del Ejemplo 993	38,6
Compuesto del Ejemplo 1026	12,3
Compuesto del Ejemplo 1047	1,1
Compuesto del Ejemplo 1083	53,7
Compuesto del Ejemplo 1113	26,0
Compuesto del Ejemplo 1121	29,9
Compuesto del Ejemplo 1124	49,3
Compuesto del Ejemplo 1318	83,5
Compuesto del Ejemplo 1326	91,8
Compuesto del Ejemplo 1333	73,0
Compuesto del Ejemplo 1341	113,3
Compuesto del Ejemplo 1534	214,8

* Ejemplos de referencia no pertenecientes a la invención

Estudio farmacológico 4. Ensayo de natación forzada

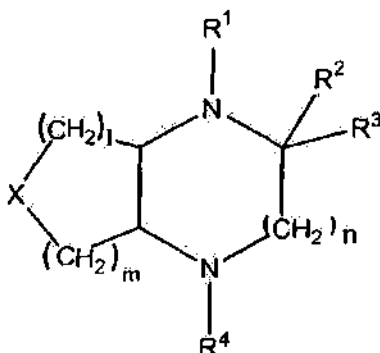
- 5 Este ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el método de Porsolt y cols. (Porsolt, R.D., et al., Behavioural despair in mice: A primary screening test for antidepressants. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., 229, págs. 327-336 (1977)).

10 Un compuesto de ensayo se suspendió en goma arábica/ solución salina al 5 % (m/v), y esta suspensión se administró por vía oral a ratones ICR macho (CLEA Japón, Inc. (JCL), de 5 a 6 semanas de vida). Una hora después, los ratones se colocaron en un depósito de agua que tenía una profundidad del agua de 9,5 cm y una temperatura del agua de 21 a 25 °C, e inmediatamente después se les permitió intentar nadar durante 6 minutos. Después, se midió un tiempo durante el cual el ratón estuvo inmóvil (tiempo de inmovilidad) durante los últimos 4 minutos. Se utilizó un Sistema SCANET MV-20 AQ fabricado por Melquest Ltd. para la medición y el análisis del tiempo de inmovilidad.

- 15 En este experimento, los animales tratados con los compuestos de ensayo mostraron una reducción en el tiempo de inmovilidad. Esto demuestra que los compuestos de ensayo son útiles como antidepressivos.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto heterocíclico representado por la fórmula (1) o una sal del mismo:



5 donde $m = 2$, $1 = 1$ y $n = 1$; X -CH₂-;

R¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo hidroxi-alquilo C1-C6, un grupo protector seleccionado entre grupos alcoilo C1-C6 sustituido o sin sustituir, ftaloilo, alcoxicarbonilo C1-C6, sustituido o sin sustituir aralquiloxicarbonilo, 9-fluorenilmetioxicarbonilo, nitrofenilsulfenilo, aralquilo y alquilsililo C1-C6, o un grupo tri-alquilsililo C1-C6-alquilo C1-C6;

10 R² y R³, que son iguales o diferentes, representan cada uno independientemente hidrógeno o un grupo alquilo C1-C6; o R₂ y R₃ se enlazan para formar un grupo ciclo-alquilo C3-C8; y R⁴ representa cualquiera de

- 15 (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (3) un grupo benzotienilo,
 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo,
 (6) un grupo quinolilo,
 20 (7) un grupo isoquinolilo,
 (8) un grupo piridilo,
 (9) un grupo tienilo,
 (10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,
 (11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,
 25 (12) un grupo dihidroquinolilo,
 (13) un grupo cromanilo,
 (14) un grupo quinoxalinilo,
 (15) un grupo dihidroindenilo,
 (16) un grupo dihidrobenzofurilo,
 30 (17) un grupo benzodioxolilo,
 (18) un grupo indazolilo,
 (19) un grupo benzotiazolilo,
 (20) un grupo indolinilo,
 (21) un grupo tienopiridilo,
 35 (22) un grupo tetrahydrobenzazepinilo,
 (23) un grupo tetrahydrobenzodiazepinilo,
 (24) un grupo dihydrobenzodioxepinilo,
 (25) un grupo fluorenilo,
 (26) un grupo piridazinilo,
 40 (27) un grupo tetrahydroquinolilo,
 (28) un grupo carbazolilo,
 (29) un grupo fenantrilo,
 (30) un grupo dihydroacenaftilenilo,
 (31) un grupo pirrolopiridilo,
 45 (32) un grupo antrilo,
 (33) un grupo benzodioxinilo,
 (34) un grupo pirrolidinilo,
 (35) un grupo pirazolilo,
 (36) un grupo oxadiazolilo,
 50 (37) un grupo pirimidinilo,
 (38) un grupo tetrahidronaftilo,
 (39) un grupo dihydroquinazolinilo,
 (40) un grupo benzoxazolilo,

- (41) un grupo tiazolilo,
 (42) un grupo quinazolinilo,
 (43) un grupo ftalazinilo,
 (44) un grupo pirazinilo, y
 5 (45) un grupo cromenilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener uno o más sustituyentes seleccionados entre (1-1) un átomo de halógeno,

- 10 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-3) un grupo alcanóilo C1-C6,
 (1-4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-6) un grupo ciano,
 15 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (1-8) un grupo alquiltio C1-C6,
 (1-9) un grupo imidazolilo,
 (1-10) un grupo tri-alquilsililo C1-C6,
 (1-11) un grupo oxadiazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 20 (1-12) un grupo pirrolidinilo que puede tener uno o más grupos oxo,
 (1-13) un grupo fenilo que puede tener uno o más grupos alcoxi C1-C6,
 (1-14) un grupo alquilamino C1-C6-alquilo C1-C6,
 (1-15) un grupo oxo,
 (1-16) un grupo pirazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 25 (1-17) un grupo tienilo,
 (1-18) un grupo furilo,
 (1-19) un grupo tiazolilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-20) un grupo alquilamino C1-C6,
 (1-21) un grupo pirimidilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 30 (1-22) un grupo fenil-alquenilo C2-C6,
 (1-23) un grupo fenoxi que puede tener uno o más átomos de halógeno,
 (1-24) un grupo fenoxi-alquilo C1-C6,
 (1-25) un grupo pirrolidinil-alcoxi C1-C6,
 (1-26) un grupo alquilsulfamoílo C1-C6,
 35 (1-27) un grupo piridazinilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-28) un grupo fenil-alquilo C1-C6,
 (1-29) un grupo alquilamino C1-C6-alcoxi C1-C6,
 (1-30) un grupo imidazolil-alquilo C1-C6,
 (1-31) un grupo fenil-alcoxi C1-C6,
 40 (1-32) un grupo hidroxilo,
 (1-33) un grupo alcoxycarbonilo C1-C6,
 (1-34) un grupo hidroxilo-alquilo C1-C6,
 (1-35) un grupo oxazolilo,
 (1-36) un grupo piperidilo,
 45 (1-37) un grupo pirrolilo,
 (1-38) un grupo morfolinil-alquilo C1-C6,
 (1-39) un grupo piperazinil-alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-40) un grupo piperidil-alquilo C1-C6,
 (1-41) un grupo pirrolidinil-alquilo C1-C6,
 50 (1-42) un grupo morfolinilo, y
 (1-43) un grupo piperazinilo que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6.

2. El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, donde

55 R⁴ representa cualquiera de

- (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (3) un grupo benzotienilo,
 60 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo,
 (6) un grupo quinolilo,
 (7) un grupo isoquinolilo,
 (8) un grupo piridilo,
 65 (9) un grupo tienilo,
 (10) un grupo dihidrobenzoxazinilo,

- (11) un grupo dihidrobenzodioxinilo,
 (12) un grupo dihidroquinolilo,
 (13) un grupo cromanilo,
 (14) un grupo quinoxalinilo,
 5 (15) un grupo dihidroindenilo,
 (16) un grupo dihidrobenzofurilo,
 (17) un grupo benzodioxolilo,
 (18) un grupo indazolilo,
 (19) un grupo benzotiazolilo,
 10 (20) un grupo indolinilo,
 (21) un grupo tienopiridilo,
 (22) un grupo tetrahidrobenzazepinilo,
 (23) un grupo tetrahidrobenzodiazepinilo,
 (24) un grupo dihidrobenzodioxepinilo,
 15 (25) un grupo fluorenilo,
 (26) un grupo piridazinilo,
 (27) un grupo tetrahidroquinolilo,
 (28) un grupo carbazolilo,
 (29) un grupo fenantrilo,
 20 (30) un grupo dihidroacenaftilenilo,
 (31) un grupo pirrolopiridilo,
 (32) un grupo antrilo,
 (33) un grupo benzodioxinilo,
 (34) un grupo pirrolidinilo,
 25 (35) un grupo pirazolilo,
 (36) un grupo oxadiazolilo,
 (37) un grupo pirimidinilo,
 (38) un grupo tetrahidronaftilo,
 (39) un grupo dihidroquinazolinilo,
 30 (40) un grupo benzoxazolilo,
 (41) un grupo tiazolilo,
 (42) un grupo quinazolinilo,
 (43) un grupo ftalazinilo,
 (44) un grupo pirazinilo, y
 35 (45) un grupo cromenilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1-1) un átomo de halógeno,
 40 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-3) un grupo alcanilo C1-C6,
 (1-4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-6) un grupo ciano,
 45 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (1-8) un grupo alquiltio C1-C6,
 (1-9) un grupo imidazolilo,
 (1-10) un grupo tri-alquilsililo C1-C6,
 (1-11) un grupo oxadiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 50 (1-12) un grupo pirrolidinilo que puede tener 1 grupo oxo,
 (1-13) un grupo fenilo que puede tener 1 grupo alcoxi C1-C6,
 (1-14) un grupo alquilamino C1-C6-alquilo C1-C6,
 (1-15) un grupo oxo,
 (1-16) un grupo pirazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 55 (1-17) un grupo tienilo,
 (1-18) un grupo furilo,
 (1-19) un grupo tiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-20) un grupo alquilamino C1-C6,
 (1-21) un grupo pirimidilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 60 (1-22) un grupo fenil-alquenilo C2-C6,
 (1-23) un grupo fenoxi que puede tener 1 átomo de halógeno,
 (1-24) un grupo fenoxi-alquilo C1-C6,
 (1-25) un grupo pirrolidinil-alcoxi C1-C6,
 (1-26) un grupo alquilsulfamoilo C1-C6,
 65 (1-27) un grupo piridaziniloxi que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-28) un grupo fenil-alquilo C1-C6,

- (1-29) un grupo alquilamino C1-C6-alcoxi C1-C6,
 (1-30) un grupo imidazolil-alquilo C1-C6,
 (1-31) un grupo fenil-alcoxi C1-C6,
 (1-32) un grupo hidroxilo,
 5 (1-33) un grupo alcoxycarbonilo C1-C6,
 (1-34) un grupo hidroxil-alquilo C1-C6,
 (1-35) un grupo oxazolilo,
 (1-36) un grupo piperidilo,
 (1-37) un grupo pirrolilo,
 10 (1-38) un grupo morfolinil-alquilo C1-C6,
 (1-39) un grupo piperazinil-alquilo C1-C6 que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-40) un grupo piperidil-alquilo C1-C6,
 (1-41) un grupo pirrolidinil-alquilo C1-C6,
 (1-42) un grupo morfolinilo, y
 15 (1-43) un grupo piperazinilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6.

3. El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 2, donde

20 R¹ representa hidrógeno, un grupo alquilo C1-C6, un grupo hidroxil-alquilo C1-C6, un grupo bencilo o un grupo tri-alquilsililoxi C1-C6-alquilo C1-C6; y R⁴ representa cualquiera de

- (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (4) un grupo naftilo,
 25 (5) un grupo benzofurilo, y
 (31) un grupo pirrolopiridilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- 30 (1-1) un átomo de halógeno,
 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-3) un grupo alcanóilo C1-C6,
 (1-4) un grupo alquilo C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 35 (1-6) un grupo ciano,
 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6,
 (1-8) un grupo alquiltio C1-C6,
 (1-9) un grupo imidazolilo,
 (1-10) un grupo tri-alquilsililo C1-C6,
 40 (1-11) un grupo oxadiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-12) un grupo pirrolidinilo que puede tener 1 grupo oxo,
 (1-13) un grupo fenilo que puede tener 1 grupo alcoxi C1-C6,
 (1-14) un grupo alquilamino C1-C6-alquilo C1-C6,
 (1-15) un grupo oxo,
 45 (1-16) un grupo pirazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-17) un grupo tienilo,
 (1-18) un grupo furilo,
 (1-19) un grupo tiazolilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-20) un grupo alquilamino C1-C6,
 50 (1-21) un grupo pirimidilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-22) un grupo fenil-alqueno C2-C6,
 (1-23) un grupo fenoxi que puede tener 1 átomo de halógeno,
 (1-24) un grupo fenoxi-alquilo C1-C6,
 (1-25) un grupo pirrolidinil-alcoxi C1-C6,
 55 (1-26) un grupo alquilsulfamoilo C1-C6,
 (1-27) un grupo piridazinilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6,
 (1-28) un grupo fenil-alquilo C1-C6,
 (1-29) un grupo alquilamino C1-C6-alcoxi C1-C6,
 (1-30) un grupo imidazolil-alquilo C1-C6,
 60 (1-31) un grupo fenil-alcoxi C1-C6,
 (1-32) un grupo hidroxilo,
 (1-34) un grupo hidroxil-alquilo C1-C6,
 (1-35) un grupo oxazolilo,
 (1-36) un grupo piperidilo,
 65 (1-37) un grupo pirrolilo,
 (1-38) un grupo morfolinil-alquilo C1-C6,

- (1-39) un grupo piperazinil-alquilo C1-C6 que puede tener uno o más grupos alquilo C1-C6,
 (1-40) un grupo piperidil-alquilo C1-C6,
 (1-41) un grupo pirrolidinil-alquilo C1-C6,
 (1-42) un grupo morfolinilo, y
 (1-43) un grupo piperazinilo que puede tener 1 grupo alquilo C1-C6.

4. El compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 3, donde

R¹ representa hidrógeno;

R² y R³, que son iguales o deferentes, representan cada uno independientemente un grupo alquilo C1-C6; o R² y R³ se enlazan para formar un grupo ciclo-alquilo C3-C8; y R⁴ representa cualquiera de

- (1) un grupo fenilo,
 (2) un grupo indolilo,
 (4) un grupo naftilo,
 (5) un grupo benzofurilo, y
 (31) un grupo pirrolopiridilo, donde

estos grupos aromáticos o heterocíclicos pueden tener de 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre

- (1-1) un átomo de halógeno,
 (1-2) un grupo alquilo C1-C6,
 (1-5) un grupo alcoxi C1-C6 sustituido con halógeno,
 (1-6) un grupo ciano, y
 (1-7) un grupo alcoxi C1-C6.

5. El compuesto heterocíclico representado por la fórmula general (1) o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 4, que se selecciona entre

- (4aS,8aR)-1-(4-clorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 2-cloro-4-((4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-ilo)benzocitrilo,
 (4aS,8aR)-1-(3-cloro-4-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 (4aS,8aR)-1-(7-fluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 5-((4aR,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1-metil-1H-indolo-2-carbonitrilo,
 (4a'R,8a'S)-4'-(7-metoxibenzofurano-4-il)octahidro-1'H-espiro[ciclobutano-1,2'-quinoxalina],
 (4aS,8aR)-1-(6,7-difluorobenzofurano-4-il)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 5-((4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-1H-indolo-2-carbonitrilo,
 6-((4aS,8aS)-3,3-dimetiloctahidroquinoxalin-1(2H)-il)-2-naftonitrilo,
 (4aS,8aS)-3,3-dimetil-1-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-4-ilo)decahidroquinoxalina,
 (4aS,8aS)-1-(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)-3,3-dimetildecahidroquinoxalina,
 (4aS,8aS)-1-(4-difluorometoxi)fenil-3,3-dimetildecahidroquinoxalina y (4aR,8aR)-1-(4-difluorometoxi)-3-fluorofenil-3,3-dimetildecahidroquinoxalina.

6. A composición farmacéutica que comprende el compuesto representado por la fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con la reivindicación 1 como un principio activo y un transportador farmacéuticamente aceptable.

7. El compuesto de fórmula (1) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento de los trastornos causados por la neurotransmisión reducida de serotonina, norepinefrina o dopamina, donde el trastorno se selecciona del grupo que consiste en depresión, estado depresivo causado por trastorno de adaptación, ansiedad causada por trastorno de adaptación, ansiedad causada por enfermedades diversas, trastorno de ansiedad generalizado, fobia, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, trastorno de estrés postraumático, trastorno de estrés agudo, hipocondría, amnesia disociativa, trastorno de personalidad por evitación, trastorno dismórfico corporal, trastorno de la conducta alimentaria, obesidad, dependencia química, dolor, fibromialgia, enfermedad de Alzheimer, déficit de memoria, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas, trastorno endocrino, vasoespasmo, ataxia cerebelar, trastorno gastrointestinal, síndrome negativo de esquizofrenia, síndrome premenstrual, incontinencia urinaria por estrés, trastorno de Tourette, trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), autismo, síndrome de Asperger, trastorno del control de impulsos, tricotilomanía, cleptomanía, ludopatía, cefalea en racimos, migraña, hemicránea paroxística crónica, síndrome de fatiga crónica, eyaculación precoz, impotencia masculina, narcolepsia, hipersomnia primaria, cataplejía, síndrome de apnea del sueño y cefalea.

8. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la depresión se selecciona del grupo que consiste en trastorno depresivo mayor; trastorno bipolar I; trastorno bipolar II; trastorno bipolar mixto; trastorno distímico; trastorno bipolar de ciclo rápido; depresión atípica; trastorno afectivo estacional; depresión postparto, hipomelancolía, trastorno depresivo breve recurrente, depresión resistente al tratamiento, depresión crónica;

depresión doble, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno mixto ansioso-depresivo, depresión causada por enfermedades físicas diversas tales como síndrome de Cushing, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Addison, síndrome de amenorrea-galactorrea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia cerebrovascular, infarto cerebral, hemorragia cerebral, hemorragia subaracnoidea, diabetes mellitus, infección vírica, esclerosis múltiple, síndrome de fatiga crónica, coronariopatía, dolor, cáncer, etc.; depresión presenil; depresión senil; depresión en niños y adolescentes; depresión inducida por fármacos tales como interferón, etc.

5

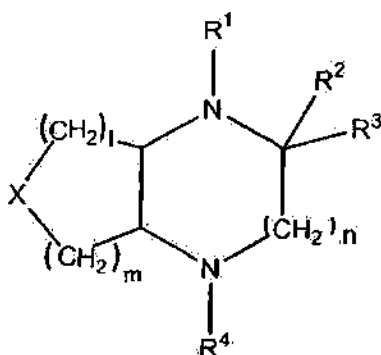
9. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde la ansiedad causada por enfermedades diversas se selecciona del grupo que consiste en ansiedad causada por traumatismo craneal, infección cerebral, deterioro del oído interno, insuficiencia cardíaca, arritmia, hiperadrenalismo, hipertiroidismo, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

10

10. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 7, donde el dolor se selecciona del grupo que consiste en dolor crónico, dolor psicogénico, dolor neuropático, dolor del miembro fantasma, neuralgia postherpética, síndrome del traumatismo cervical, dolor por lesión de la médula espinal, neuralgia del trigémino, neuropatía diabética.

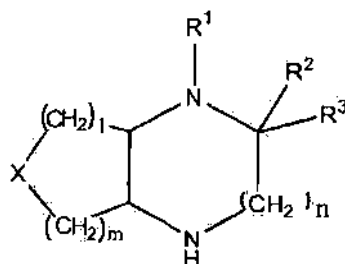
15

11. Un proceso para producir un compuesto de la fórmula general (1):



o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, donde m, l, n, X, R¹, R² y R³ se han definido anteriormente en la reivindicación 1, comprendiendo el procedimiento hacer reaccionar el compuesto representado por la fórmula general;

20



donde m, l, n, X, R¹, R², y R³ se han definido en la reivindicación 1 anterior y el compuesto representado por la fórmula general;

25



donde R⁴ y X¹ se han definido anteriormente en la reivindicación 1.