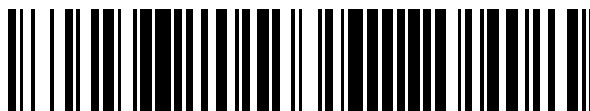


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 558 677**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
A61K 31/472	(2006.01)	C07D 401/04	(2006.01)
A61K 31/496	(2006.01)	C07D 401/06	(2006.01)
A61K 31/497	(2006.01)	C07D 401/12	(2006.01)
A61K 31/501	(2006.01)	C07D 405/04	(2006.01)
A61K 31/506	(2006.01)	C07D 405/06	(2006.01)
A61K 31/53	(2006.01)	C07D 405/14	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 409/12	(2006.01)
A61K 31/695	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61P 1/00	(2006.01)	C07D 417/12	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.05.2008 E 08764654 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015 EP 2149561**

54 Título: **Derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona o sal del mismo**

30 Prioridad:

28.05.2007 JP 2007140097

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

08.02.2016

73 Titular/es:

**SELDAR PHARMA INC. (100.0%)
520 US Hwy 22, Suite 201
Bridgewater, NJ 08807-2410, US**

72 Inventor/es:

**HISAMICHI, HIROYUKI;
SHIMADA, ITSURO;
ISHIHARA, TSUKASA;
TAKUWA, TOMOFUMI;
SHIMIZU, TAKAFUMI;
ISHIKAWA, NORIKO;
MAENO, KYOICHI y
SEKI, NORIO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 558 677 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona o sal del mismo.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un producto farmacéutico, en particular, un derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona o una sal del mismo, que es útil como un agente terapéutico para el síndrome del intestino irritable.

Antecedentes de la técnica

10 El síndrome del intestino irritable (SII) es un síndrome que causa síntomas crónicos, tales como dolor abdominal, hinchazón y similares, trastornos del movimiento abdominal, tales como diarrea, estreñimiento y similares, problema para defecar, esfuerzo para defecar y similares. Es causado por la anormalidad funcional del tracto digestivo inferior, principalmente el intestino grueso, a pesar de la ausencia de trastornos orgánicos, tales como la inflamación, tumores y similares, y se clasifica basándose en las condiciones de las heces en pacientes predominantemente con diarrea, pacientes predominantemente con estreñimiento, y que alternan SII que de modo alternativo repite diarrea y estreñimiento. El SII es una enfermedad que tiene una frecuencia relativamente alta de ocupación del 20 al 50 % de los pacientes con enfermedad intestinal que consultan los cuidados ambulatorios, que es predominante en las mujeres, con una relación hombre a mujer de 1:2 sin importar la raza, y que tiene una alta tasa de prevalencia en la generación más joven. Ya que el estrés mental se correlaciona fuertemente con el estado de la enfermedad, se considera como una enfermedad somática relacionada con el estrés representativo y se dice que el manejo del estrés es importante para la mejora de los síntomas. Actualmente, se sabe que la motilidad anormal del tracto gastrointestinal se acelera significativamente y los síntomas de agravan cuando el estrés emocional se aplica a los pacientes con SII. Además, ya que los síntomas continúan, es probable que se forme un círculo vicioso en el que se incrementa la ansiedad del paciente además de agravarse los síntomas.

25 Como terapia fármaco de SII, se usa un anticolinérgico para el dolor abdominal, y un antidepresivo tricíclico para la mejora de la reducción del valor de umbral del dolor en el tracto digestivo, y para la mejora de la motilidad intestinal anormal, un estegnótico, un fármaco para el control de la función intestinal y similares en el caso de diarrea y un catártico salino y similares en el caso de estreñimiento, sin embargo estas son terapias meramente sintomáticas y sus efectos no están claros. Como un agente del que se pueden esperar efectos tanto para la diarrea como para el estreñimiento, existe el polícarbófilo cálcico, que regula la dureza de las heces por la gelatina en los intestinos, sin embargo, ejerce efectos muy limitados porque no solo hay una hinchazón en la etapa inicial de su administración sino que también requieren tiempo para exhibir los efectos. Se usan ansiolíticos y antidepresivos cuando la ansiedad y la tensión se incrementan considerablemente debido al estrés, sin embargo se administran en una dosis inferior que la dosis en el campo psiquiátrico, de modo que hay casos en los que no se mejoran los síntomas mentales o casos en los que estos se mejoran, pero no exhiben ningún efecto en el trastorno del movimiento intestinal. Generalmente, entre los síntomas de SII, los ansiolíticos son eficaces para la diarrea y el dolor abdominal en algunos casos, pero tienen una tendencia a exhibir un efecto pequeño en el estreñimiento.

35 Existen un antagonista del receptor 5-HT₃, alosetron, y un agonista del receptor 5-HT₄, tegaserod, como los agentes, que han llamado la atención en los últimos años y son usados en los pacientes predominantemente con diarrea y predominantemente con estreñimiento, respectivamente. Estos agentes mejoran el movimiento intestinal mediante la regulación del movimiento de los intestinos, y exhiben un efecto rápidamente. Sin embargo, aunque el alosetron muestra una tasa de mejora relativamente alta del 40 al 60 % para los síntomas abdominales y diarrea, el estreñimiento ocurre en el 30 al 35 % de los pacientes y causa colitis isquémica (incluyendo casos mortales) como un efecto secundario grave, de modo que su uso está limitado (Documento no de Patente 1). Además, no se puede decir que el efecto de tegaserod en los pacientes predominantemente con diarrea sea suficiente y hay una posibilidad de causar taquifilaxia (un fenómeno en el que se genera resistencia cuando un fármaco se administra repetidamente en un corto período de tiempo).

45 Al respecto, cuando el cuerpo vivo recibe un estrés, este genera una reacción del sistema hipotalámico-hipofisiario-adrenal (sistema HHA), en la que se libera una hormona adrenocorticotrópica (ACTH) a través de la secreción de una sustancia relacionada con el estrés del hipotálamo y una posterior acción sobre la hipófisis anterior, y la ACTH liberada en la sangre secreta corticosterona de la corteza adrenal y, de este modo, muestra diversas respuestas al estrés, tal como aumento de la tensión sanguínea y similares. Como la sustancia relacionada con estrés se conocen la hormona liberadora de corticotropina (CRH), el péptido bombesina (BB)/liberador de gastrina (GRP), la vasopresina, el neuropéptido Y, la sustancia P, la neurotensina, y similares. La secreción de estas sustancias del hipotálamo se acelera cuando se aplica un estrés a un animal. De forma particular, con respecto a la CRH, se ha informado que, cuando se administra a pacientes SII, refuerza la liberación de ACTH y el movimiento del intestino grueso (Documento no de Patente 2).

55 La bombesina/GRP como una de las sustancias relacionadas con el estrés es un péptido cerebro-intestino y expresa diversas acciones fisiológicas a través de los receptores de bombesina. El receptor de bombesina se clasifica en 3 subtipos de BB1, BB2 y BB3/BRS3 (receptor de subtipo 3 bombesina), y han sido identificados como ligandos intrínsecos de mamíferos para los receptores BB1 y BB2, neuromedina B y GRP respectivamente. Se ha indicado

que los receptores GRP y BB2 se presentan ubicuamente en el cerebro, el tracto digestivo y similares, pero cuando se aplica estrés a un animal GRP se incrementa notablemente en la amígdala y al hipotálamo (Documento no de Patente 3). Además, también se ha indicado que un antagonista de receptor BB2 inhibe el incremento en ACTH cuando se administra en el ventrículo cerebral en una rata confinada con estrés añadido (Documento no de Patente 4).

Como el papel del receptor de GRP/BB2 en las funciones del tracto digestivo, se ha indicado que mejora la contracción en el músculo longitudinal del íleon en muestras aisladas de seres humanos y conejos (Documentos no de Patentes 5 y 6), y mejora la secreción de agua en los conejillos de indias con la coexistencia de un péptido intestinal vasoactivo (PIV) (Documento no de Patente 7). Además, se ha indicado que el antagonista del receptor BB2 que incluye RC-3095, que es un antagonista del receptor BB2 peptídico, es eficaz para una motilidad intestinal normal en un modelo de defecación inducido por el estrés. También se ha indicado que, usando una reacción de contracción del músculo abdominal an abdominal an índice, RC-3095 es eficaz para un síntoma abdominal en un modelo de dolor abdominal inducido por una distensión intestinal grande. Por consiguiente el antagonista del receptor BB2 muestra una excelente eficacia tanto en el síntoma abdominal y la motilidad intestinal anormal (Documento de Patente 1).

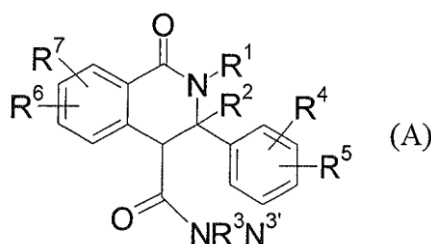
Como se ha mostrado anteriormente, el antagonista del receptor de BB2 se espera que sea un agente terapéutico para SII, que muestra una excelente eficacia tanto en el síntoma abdominal y en la motilidad intestinal anormal.

Además, como la bombesina/GRP también tiene un factor de crecimiento celular y la expresión del receptor de GRP/BB2 se incrementa en diversas células cancerígenas del cáncer de pulmón, cáncer de próstata y similares, la eficacia del RC-3095 ha sido indicada en un gran número de pruebas antitumorales (Documentos no de Patentes 8 a 10). Desde este punto de vista, el antagonista del receptor de BB2 también se puede esperar que sea eficaz contra diversos cánceres.

El derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona ha sido indicado en los Documentos de Patente 2 a 4.

El Documento de Patente 2 describe que un derivado de 3,4-dihidroisoquinolin-1-ona representado por la siguiente fórmula (A) tiene una acción que activa la caspasa y una acción que induce la apoptosis, y es eficaz para cánceres, enfermedades autoinmunes, artritis reumatoide, síndrome del intestino irritable, psoriasis y similares. Sin embargo, no existe descripción de su acción antagonista en un receptor de tipo 2 de bombesina o de su eficacia respecto a SII.

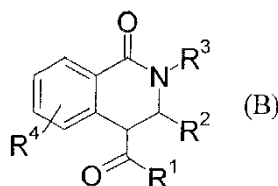
[Compuesto químico 1]



(para los símbolos en la fórmula, consultar a la publicación)

El Documento de Patente 3 describe que un derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona representado por la siguiente fórmula (B) es un ligando de una proteína HDM2, tiene una actividad que induce la apoptosis y una actividad que inhibe la proliferación y es eficaz contra el cáncer. Sin embargo, no existe descripción de su acción antagonista en un receptor de tipo 2 de bombesina o de su eficacia respecto a SII.

[Compuesto químico 2]

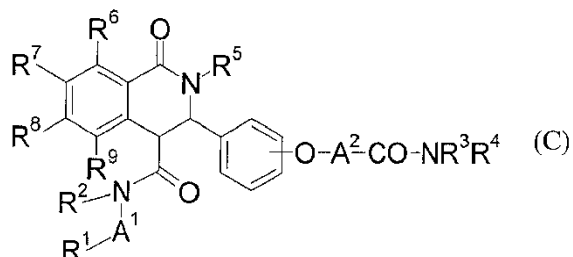


(para los símbolos en la fórmula, consultar a la publicación)

El Documento de Patente 4 describe que un derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona representado por la siguiente fórmula (C) es un antagonista del receptor de neurotensin-2 (NT-2) y es eficaz contra el dolor. Sin embargo, para R⁵ correspondiente a R¹ de la presente invención, no existe descripción en el grupo R¹ de la presente invención. Además, no existe descripción de su acción antagonista en un receptor de tipo 2 de bombesina o de su eficacia

respecto a SII.

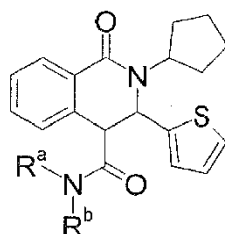
[Compuesto químico 3]



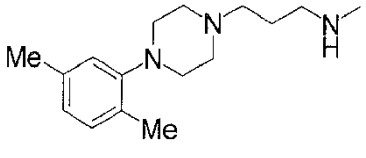
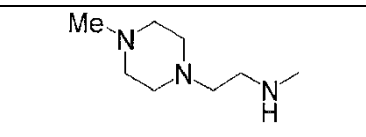
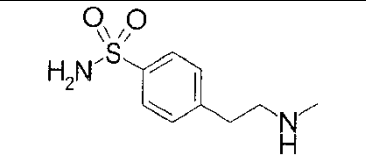
5 (donde R⁵ significa alquilo (C₁-C₈) que está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado entre trifluorometilo, halógeno, saturado o cicloalquilo (C₃-C₈) parcialmente insaturado y arilo (C₆-C₁₀). Para los otros símbolos, consulte la publicación.)

10 Los compuestos descritos en las siguientes Tablas 1 a 11 a continuación se indican como Compuestos de Catalogo. Sin embargo, no existe una descripción de la acción antagonica en un receptor de tipo 2 de bombesina 2 y la eficacia para SII, de estos compuestos. Además, en las siguientes Tablas, se usan las abreviaturas. Me: Metilo, Et: Etilo, iPr: Isopropilo, nBu: Butilo normal, F: fenilo.

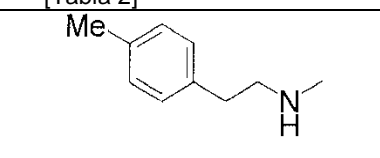
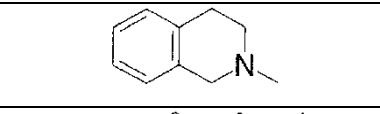
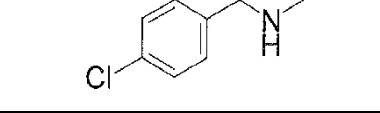
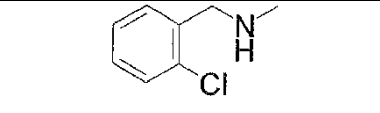
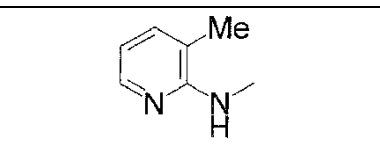
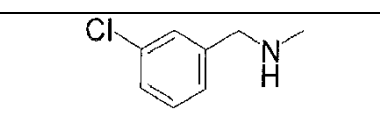
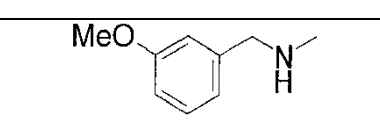
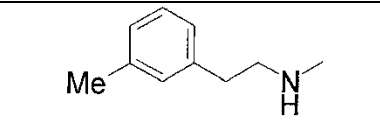
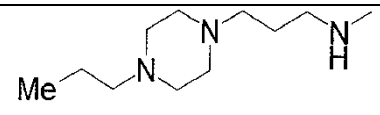
[Tabla 1]

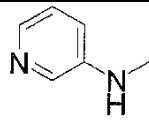
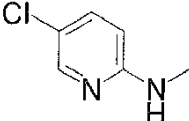
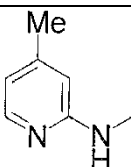


N.º de registro CAS	R ^a R ^b N-
931939-66-1	
931315-65-0	
902607-43-6	Me ₂ N-
902450-09-3	F-(CH ₂) ₂ -NH-
891914-00-4	FCH ₂ -NH-
891913-84-1	
891913-76-1	
891913-68-1	

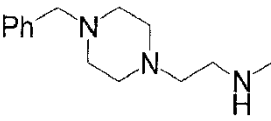
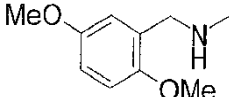
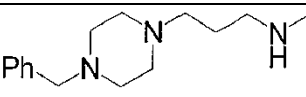
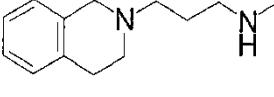
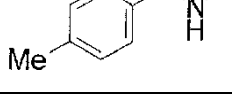
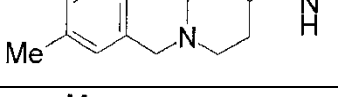
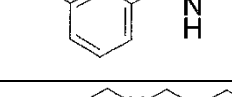
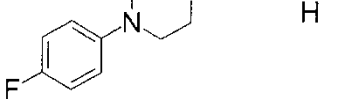
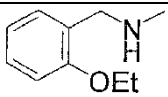
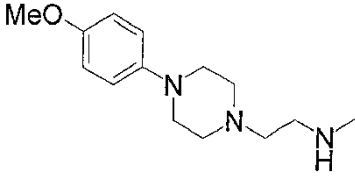
N.º de registro CAS	R ^a R ^b N-
891913-28-3	
891913-04-5	
891912-88-2	EtNH-
891912-80-4	

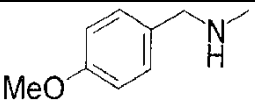
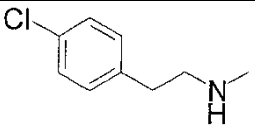
[Tabla 2]

891912-64-4	
891912-56-4	
891912-48-4	
891912-40-6	
891912-16-6	
891912-08-6	
891912-00-8	
891911-84-5	
891911-60-7	

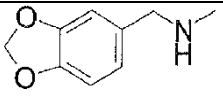
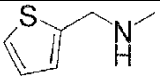
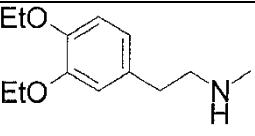
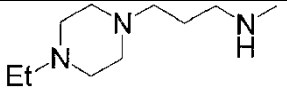
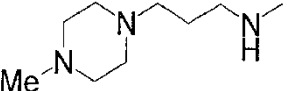
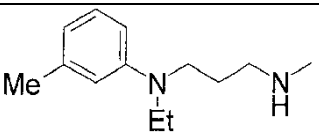
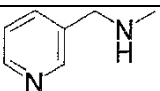
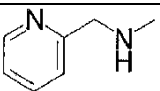
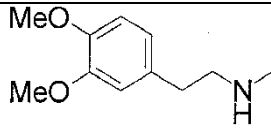
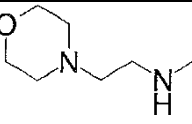
891911-52-7	
891911-44-7	
891911-36-7	

[Tabla 3]

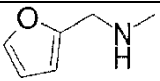
891911-29-8	
891911-22-1	
891911-07-2	
891910-93-3	
891910-86-4	
891910-72-8	
891910-65-9	
891910-58-0	
891910-23-9	
891910-07-9	

891909-99-2	
891909-91-4	EtO-(CH ₂) ₃ -NH-
891909-83-4	

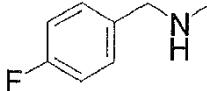
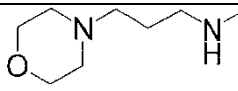
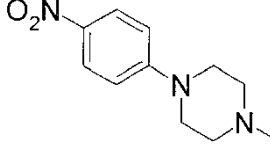
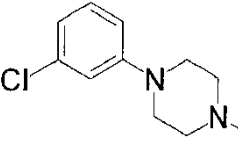
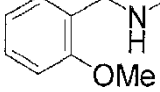
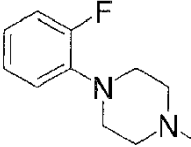
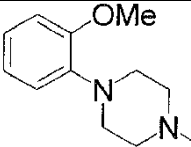
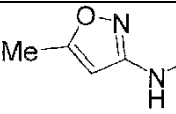
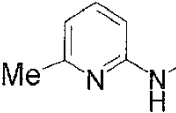
[Tabla 4]

891909-75-4	
891909-67-4	
891909-59-4	iPrO-(CH ₂) ₃ -NH-
891909-51-6	
891909-27-6	FN(Et)-(CH ₂) ₃ -NH-
891909-11-8	
891909-03-8	
891908-95-5	
891908-55-7	Et ₂ N-
891907-99-6	
891907-91-8	
891907-83-8	
891907-75-8	

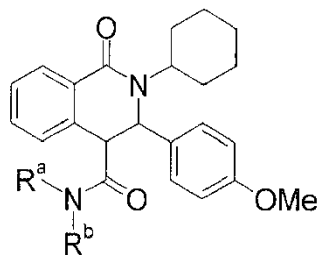
ES 2 558 677 T3

891907-43-0	MeO-(CH ₂) ₃ -NH-
891907-35-0	nBuNH-
891907-27-0	iPrNH-
891907-19-0	
891907-11-2	MeO-(CH ₂) ₂ -NH-

[Tabla 5]

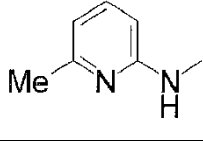
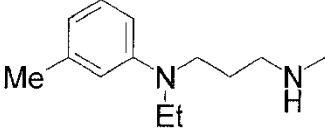
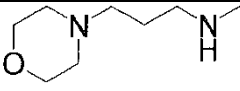
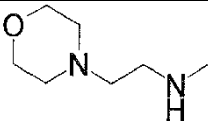
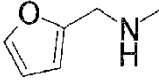
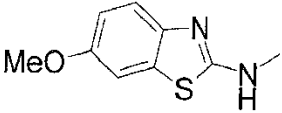
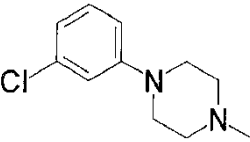
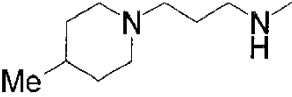
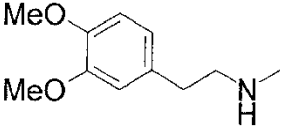
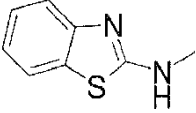
891907-03-2	
891906-95-9	
891906-87-9	
891906-79-9	
891906-71-1	
891906-55-1	
891906-39-1	
891905-75-2	
891904-87-3	

[Tabla 6]

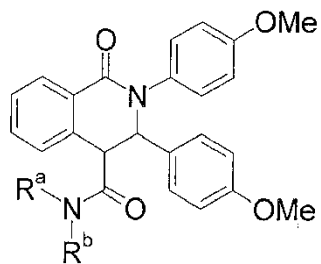


N.º de registro CAS	R ^a R ^b N-
685520-62-1	
685520-61-0	
442858-62-0	EtO ₂ C-CH ₂ -NH-
442858-61-9	
442858-27-7	MeO ₂ C-(CH ₃) ₂ -NH-
442858-05-1	MeO ₂ C-CH ₂ -NH-
442858-04-0	
442857-76-3	
442857-73-0	
442856-86-2	
442856-85-1	
442856-80-6	Et ₂ N-

[Tabla 7]

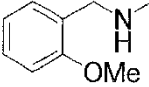
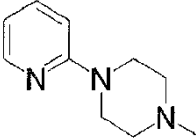
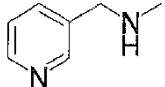
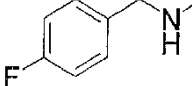
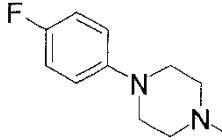
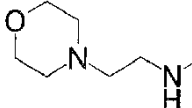
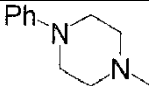
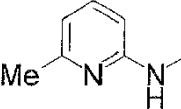
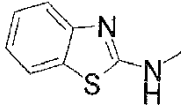
442856-71-5	
442856-34-0	
442856-31-7	
442856-30-6	
442856-29-3	iPrNH-
442856-28-2	
442856-17-9	
442856-15-7	FN(Et)-(CH ₂) ₃ -NH-
442855-08-5	
442854-93-5	
442854-92-4	
442854-57-1	MeO-(CH ₂) ₂ -NH-
442854-41-3	

[Tabla 8]

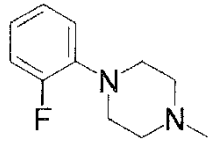
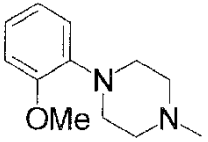
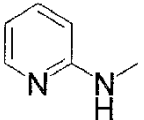
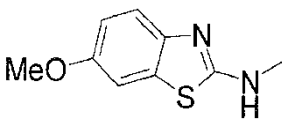
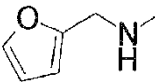


N.º de registro CAS	R ^a R ^b N-
685520-63-2	
442859-46-3	
442859-42-9	
442859-40-7	
442859-39-4	
442859-38-3	
442859-36-1	
442859-27-0	
442859-26-9	

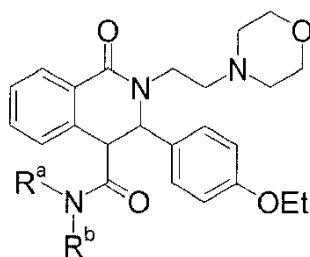
[Tabla 9]

442859-25-8	
442859-20-3	Et ₂ N-
442859-13-4	
442859-12-3	
442859-11-2	MeO-(CH ₂) ₃ -NH-
442859-09-8	nBuN(Et)-
442859-06-5	
442859-05-4	nBuNH-
442859-03-2	
442859-02-1	EtO ₂ C-CH ₂ -NH-
442859-01-0	MeO-(CH ₂) ₂ -NH-
442858-99-3	nBuN(Me)NH-
442858-98-2	
442858-93-7	
442858-91-5	FCH ₂ N(Me)-
442858-86-8	
442858-79-9	

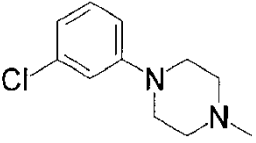
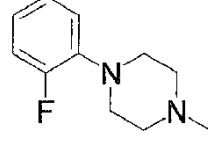
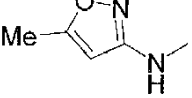
[Tabla 10]

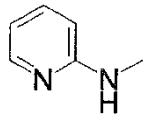
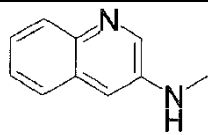
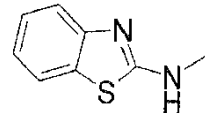
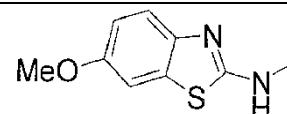
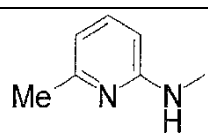
442858-77-7	
442858-76-6	
442858-72-2	
442858-67-5	
442858-56-2	iPrNH-
442858-55-1	

[Tabla 11]



5

N.º de registro CAS	R ^a R ^b N-
442888-72-4	
442888-70-2	
442888-60-0	

442888-49-5	
442888-41-7	
442888-39-3	
442888-37-1	
442888-35-9	

Documento no de Patente 1: "American Journal of Gastroenterology", (Estados Unidos), 2003, vol. 98, p. 750-758

Documento no de Patente 2: "Gut", (Inglaterra), 1998, vol. 42, p. 845-849

5 Documento no de Patente 3: "The Journal of Neuroscience", (Estados Unidos), 1998, vol. 18, p. 4758-4766

Documento no de Patente 4: "Life Sciences", (Holanda), 2002, vol. 70, p. 2953-2966

Documento no de Patente 5: "Gastroenterology", (Estados Unidos), 1991, vol. 100, p. 980-985

Documento no de Patente 6: "Neurogastroenterology and Motility", (Inglaterra), 1997, vol. 9, p. 265-270

10 Documento no de Patente 7: "Annals of the New York Academy of Science", (Estados Unidos), 2000, vol. 921, p. 420-424

Documento no de Patente 8: "Cancer", (Estados Unidos), 1998, vol. 83, p. 1335-1343

Documento no de Patente 9: "British Journal of Cancer", 2000, vol. 83, p. 906-913,

Documento no de Patente 10: "Cancer", (Estados Unidos), 2000, vol. 88, p. 1384-1392

Documento de Patente 1: Folleto de Publicación Internacional N.º 2006/115135

15 Documento de Patente 2: Folleto de Publicación Internacional N.º 2004/04727

Documento de Patente 3: Folleto de Publicación Internacional N.º 2006/97323

Documento de Patente 4: Folleto de Publicación Internacional N.º 03/29221

Descripción de la invención

Problema que la invención resolverá

20 Es un objeto de la presente invención proporcionar un producto farmacéutico novedoso que tiene una acción antagónica en un receptor de BB2, en particular, un compuesto novedoso que es útil como un agente terapéutico para SII.

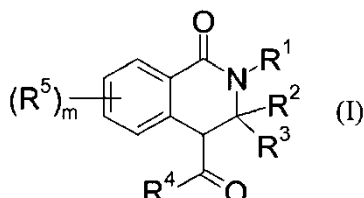
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores han realizado estudios extensivos en antagonistas de receptores de BB2, y como

resultado, han encontrado que un derivado de tetrahydroisoquinolin-1-ona novedosa que tiene un grupo amida como un sustituyente en la posición 4 tiene una excelente acción antagónica del receptor de BB2, que completa de ese modo la presente invención.

5 Concretamente la presente invención se refiere a un derivado de tetrahydroisoquinolin-1-ona representado por la fórmula general (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:

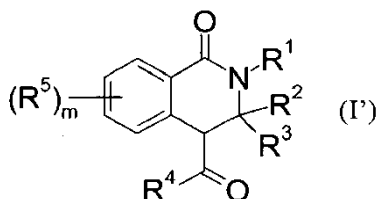
[Compuesto químico 4]



en donde los símbolos representan los siguientes significados:

- 10 R¹: (alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ o -OR⁰ y -OH)-OH, o cicloalquilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OR⁰, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂- alquilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico,
 R⁰: el mismo o diferente entre sí, que cada uno representa -H o alquilo C₁₋₆,
 R²: fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -OR⁰,
 15 R³: -H,
 R⁴: -N(R⁰)-O-C₁₋₆alquilen-(arilo o heteroarilo, que cada uno puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G⁶),
 Grupo G⁶: halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, halogeno-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, -CN, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -C(O)N(R⁰)₂, alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁰, alquilen C₁₋₆-OC(O)arilo, alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -O-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)S(O)₂- alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂N(R⁰)₂, grupo heterocíclico,
 20 -C(=NH)NH₂, -C(-NH)=NO-C(O)O-alquilo C₁₋₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(O)N=C(N(R⁰)₂)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)C(O)OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(arilo)₃ y oxo,
 Con lo que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G⁶ puede cada uno estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, oxo y tioxo (=S),
 25 m: un número entero de 0 a 3, y
 R⁵: alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, -OR⁰, -O-halogeno- alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰ o -O-alquilen C₁₋₆-arilo,
 en donde el arilo en R⁵ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰ y -O-halogeno-alquilo C₁₋₆.

35 La presente invención además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de Tetrahydroisoquinolin-1-ona representados por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable:



en donde los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados:

- 40 R¹: (alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G¹)-OH, cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G², o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G²,
 Grupo G¹: halógeno, -OR⁰, -N(R⁰)(R⁶) y arilo, con lo que el "arilo" en el Grupo G¹ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰ y -O-halogeno-alquilo C₁₋₆,
 45 Grupo G²: halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-OR⁰, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂,

- 5 -N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)OR⁰, -N(R⁰)C(O)-arilo, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(O)N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(=NR⁰)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(alquilen C₁₋₆-OR⁰)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)S(O)₂-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilen C₁₋₆-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)S(O)₂-arilo, -N(R⁰)S(O)₂N(R⁰)₂, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -CO₂R⁰, -CO₂-alquilen C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -C(O)N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, grupo -C(O)N(R⁰)-O-alquilen C₁₋₆-heterocíclico, grupo heterocíclico, -C(O)R⁰, -C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -C(O)-alquilen C₁₋₆-N(R⁰)₂, grupo -C(O)-heterocíclico y oxo,
- 10 con lo que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G² puede cada uno estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halogeno- alquilo C₁₋₆, y oxo;
R⁰: el mismo o diferente entre sí, que cada uno representa -H o alquilo C₁₋₆,
R²: fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ o -OR⁰,
R³: -H,
- 15 R⁴: -N(R⁰)-O-alquilen C₁₋₆-(arilo o heteroarilo, que cada uno puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G⁶),
Grupo G⁶: halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, halogeno-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, -CN, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -C(O)N(R⁰)₂, alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁰, alquilen C₁₋₆-OC(O)arilo, alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -O-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂N(R⁰)₂, grupo heterocíclico,
- 20 -C(=NH)NH₂, -C(-NH)=NO-C(O)O-alquilo C₁₋₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(O)N=C(N(R⁰)₂)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)C(O)OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(arilo)₃ y oxo,
con lo que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G⁶ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, oxo y tioxo (=S),
m: un número entero de 0 a 3,
- 30 R⁵: alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, -OR⁰, -O-halogeno- alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰ o -O-alquilen C₁₋₆-arilo,
Con lo que el arilo en R⁵ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰ y -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, y
R⁶: R⁰, -C(O)-R⁰, -CO₂-alquilo C₁₋₆ o -S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

35 Los símbolos en lo sucesivo representan los mismos significados.

La presente solicitud se refiere al uso del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para el síndrome de intestino irritable.

Además, la presente solicitud se refiere al uso del compuesto representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para cánceres.

40 A saber, la presente solicitud se refiere al compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de síndrome de intestino irritable, y el compuesto representado por la fórmula (I) o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de cánceres.

Efectos de la invención

45 El compuesto de la presente invención es útil como un agente terapéutico para SII ya que tiene una excelente acción antagonica en un receptor de BB2.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La primera realización de la presente invención se refiere a los compuestos de la fórmula (I).

La primera realización se describirá con más detalle a continuación.

50 El "alquilo inferior" es preferiblemente un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (que se denomina en lo sucesivo en la presente memoria como C₁₋₆), y específicamente, incluye el grupo metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, *tert*-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Más preferiblemente, es alquilo C₁₋₄, y más preferiblemente, incluye metilo, etilo, n-propilo y isopropilo.

55 El "alquilen inferior" es preferiblemente un alquilen C₁₋₆ lineal o ramificado, y específicamente, incluye el grupo metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno y similares. Preferiblemente, es alquilen C₁₋₄, y más preferiblemente, incluye metileno, etileno y trimetileno.

El "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El "halogeno-alquilo inferior" se refiere a alquilo C_{1-6} sustituido con uno o más halógenos. Es preferiblemente alquilo inferior sustituido con 1 a 5 halógenos y más preferiblemente trifluorometilo.

5 El "halogeno-alquileno inferior" se refiere a alquileno C_{1-6} sustituido con uno o más halógenos. Es preferiblemente alquileno inferior sustituido con 1 a 5 halógenos y más preferiblemente, incluye difluorometileno y difluoroetileno.

El "cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarburo C_{3-10} saturado, que puede tener un puente. Específicamente, incluye el grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y similares. Es preferiblemente cicloalquilo C_{3-8} y más preferiblemente cicloalquilo C_{3-6} , e incluso más preferiblemente, incluye ciclopentilo y ciclohexilo.

10 El "arilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarburo aromático monocíclico a tricíclico C_{6-14} , y preferiblemente, incluye fenilo y naftilo, y más preferiblemente fenilo.

15 El "heteroarilo" significa un grupo de anillo que consiste en i) heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y ii) heterociclo bicíclico de 8 a 10 miembros y un heterociclo tricíclico de 11 a 14 miembros, que cada uno contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados de O, S y N, que se forman por condensación del heteroarilo monocíclico, y uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste en heteroarilo monocíclico y un anillo de benceno. El átomo de S o N del anillo puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido.

20 El "heteroarilo" incluye preferiblemente pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazopiridilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, naftilidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo y carbazolilo, y más preferiblemente pirrolilo, piridilo, furilo, tienilo y tiazolilo.

25 El "grupo heterocíclico" significa un grupo de anillo que consiste en i) un heterociclo monocíclico de 3 a 8 miembros (preferiblemente de 5 a 7 miembros) que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de O, S y N, y ii) un heterociclo bicíclico de 8 a 14 miembros (preferiblemente de 9 a 11 miembros) y un heterociclo tricíclico de 11 a 20 miembros (preferiblemente de 12 a 15 miembros), que cada uno contiene de 1 a 5 heteroátomos seleccionados del O, S y N, que se forman por la condensación del heterociclo monocíclico, y uno o dos anillos seleccionados del grupo que consiste en un heterociclo monocíclico, un anillo de benceno, cicloalcano C_{5-8} y cicloalqueno C_{5-8} . El átomo S o N del anillo puede oxidarse para formar un óxido o un dióxido o puede tener un puente.

30 El "grupo heterocíclico" incluye preferiblemente aziridinilo, azetidino, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, oxirano, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano, morfolinilo, homomorfolinilo, tetrahidrotienilo, tetrahidrotiopirano, tiomorfolinilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, furilo, tienilo, oxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, indolilo, indazolilo, benzoimidazolilo, imidazopiridilo, quinolilo, quinazolilo, quinoxalinilo, naftilidinilo, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, tetrahidroquinolilo, benzodioxolilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzoxazinilo, tetrahidronaftilidinilo, carbazolilo y quinuclidinilo, y más preferiblemente pirrolidilo, piperidilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirano, pirrolilo, piridilo, furilo, tienilo y tiazolilo.

40 La expresión "que no está sustituido" significa "que no está sustituido" o "que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes que pueden ser los mismos o diferentes los unos de los otros". La expresión "que está sustituido" se refiere a "que está sustituido con 1 a 5 sustituyentes que son los mismos o diferentes los unos de los otros". Además, si se contienen una pluralidad de sustituyentes, los sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes los unos de los otros.

45 El sustituyente para el "cicloalquilo", "cicloalqueno" y "grupo heterocíclico" que cada uno puede estar sustituido en R^1 es preferiblemente un grupo seleccionado del Grupo G^2 , más preferiblemente $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)$ -alquilen inferior- OR^0 o $-N(R^0)S(O)_2$ -alquilo inferior e incluso más preferiblemente $-OR^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$ o $-N(R^0)S(O)_2$ -alquilo inferior.

El "grupo heterocíclico" como el sustituyente para cicloalquilo en R^1 puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, halogeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halogeno-alquilo inferior y oxo.

50 El sustituyente para el "arilo" que puede estar sustituido en R^4 es preferiblemente un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, halogeno-alquilo inferior, $-OR^0$ y $-O$ -halogeno-alquilo inferior.

Las realizaciones preferidas de la presente invención se describirán a continuación.

(a) R^1 es preferiblemente (alquilen inferior que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo inferior o $-OR^0$, y $-OH$)-OH, o ciclopentilo o

ciclohexilo, que cada uno está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en $-OR^0$, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)$ -alquilen inferior- OR^0 , $-N(R^0)S(O)_2$ -alquilo inferior y un grupo heterocíclico. De manera particular preferiblemente, es ciclohexilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en $-OR^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$ y $-N(R^0)S(O)_2$ -alquilo inferior.

5 (b) R^2 es preferiblemente fenilo sustituido con halógeno.

(c) R^3 es -H.

10 (d) R^4 es preferiblemente -NH-O-alquilen inferior-(fenilo, piridilo, N-oxidopiridilo, tienilo, o tiazolilo, que cada uno puede estar sustituido). Más preferiblemente, -NH-O-alquilen inferior-(fenilo, piridilo, N-oxidopiridilo, tienilo, o tiazolilo, que cada uno puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-O$ -alquilen inferior- CO_2R^0 y $-O$ -alquilen inferior- CO_2R^0). Incluso más preferiblemente, es -NH-O-alquilen inferior-(fenilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-O$ -alquilen inferior- CO_2R^0 y $-O$ -alquilen inferior- CO_2R^0).

15 (e) R^5 es preferiblemente halógeno o $-OR^0$.

(f) m es preferiblemente 0 o 1, y más preferiblemente 0.

En otras realizaciones preferidas, se prefieren los compuestos que tienen cualquier combinación de cada uno de los grupos preferidos como se ha descrito en (a) a (f) anteriormente.

Además, otras realizaciones preferidas para el compuesto de la presente invención representado por la fórmula general (I) se muestran a continuación.

20 Un compuesto representado por la general fórmula (I) seleccionado del grupo que consiste en:

(3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida,

(3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-N-((1-oxidopiridin-2-il)metoxi)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida,

25 ácido 3-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)oxi]metil]benzoico,

ácido 4-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)oxi]metil]fenilo)acético,

30 ácido 3-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)oxi]metil]fenoxi)acético,

ácido 3-2-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)etil]fenil)(difluoro)acético,

35 (3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-N-(2-(3-((metilsulfonil)carbamoil]fenil)etil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida,

ácido 4-2-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)etil]fenil)acético, y

ácido 4-(3-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-((metilsulfonil)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)oxi]metil]fenoxi)butanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 Como una segunda la solicitud además se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden una tetrahidroisoquinolin-1-ona representada por la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En la fórmula (I') los significados de m y los grupos R^0 , R^3 , R^4 y R^5 son los mismos que en la primera realización.

El sustituyente para el "alquilen inferior" que puede estar sustituido en R^1 de fórmula (I') es preferiblemente un grupo seleccionado entre el Grupo G^1 y más preferiblemente -OH o fenilo.

45 Grupo G^1 : halógeno, $-OR^0$, $-N(R^0)(R^6)$ y arilo.

Siempre que, el "arilo" en el Grupo G^1 puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, halogeno-alquilo inferior, $-OR^0$ y $-O$ -halogeno-alquilo inferior.

50 El sustituyente para el "cicloalquilo" y "grupo heterocíclico" que cada uno puede estar sustituido R^1 es un grupo seleccionado entre el Grupo G^2 , preferiblemente $-OR^0$, $-CO_2R^0$, $-N(R^0)_2$, $-N(R^0)C(O)R^0$, $-N(R^0)C(O)$ -alquilen inferior- OR^0 o $-N(R^0)S(O)_2$ -alquilo inferior, y más preferiblemente $-OR^0$, $-N(R^0)C(O)R^0$ o $-N(R^0)S(O)_2$ -alquilo inferior.

Siempre que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G^2 puede estar cada uno sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo inferior, halogeno-alquilo inferior, $-OR^0$, $-O$ -halogeno-alquilo inferior y oxo.

55 El sustituyente para el grupo fenilo que puede estar sustituido en R^2 es un grupo seleccionado entre halógeno, alquilo inferior o $-OR^0$, y preferiblemente halógeno.

Además, en la presente memoria descriptiva, el "síndrome de intestino irritable" (que se denomina en lo sucesivo en la presente memoria como SII) incluye diarrea tipo SII, estreñimiento tipo SII y otros tipos alternativos de SII. La enfermedad para la que el agente terapéutico de la presente invención se aplica, es preferiblemente diarrea tipo SII u otros tipos alternativos de SII, y de manera particular preferiblemente diarrea tipo SII.

5 Los compuestos de la presente invención pueden existir en forma de otros tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de los sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto puede describirse en una sola forma de un isómero, pero la presente invención incluye los isómeros, una forma aislada o una mezcla de los isómeros.

10 Además, el compuesto (I) y el compuesto (I') pueden tener carbonos asimétricos o axial asimétricos, y consecuentemente, pueden existir en forma de isómeros ópticos tales como una forma (R), una forma (S) y similares. El compuesto de la presente invención incluye tanto una mezcla y como una forma aislada de estos isómeros ópticos.

15 Además, un profármaco farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) y del compuesto (I') también se incluye en la presente invención. El profármaco farmacéuticamente aceptable se refiere a un compuesto, que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, OH, CO₂H y similares de la presente invención, mediante solvólisis o en una condición fisiológica. Los ejemplos del grupo que forman el profármaco incluyen los descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985), o "Pharmaceutical Research and Development" (Hirokawa Publishing Company, 1990), vol. 7, Drug Design, 163-198. alternativamente.

20 Además, el compuesto de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base, dependiendo de la clase de los sustituyentes, y estas sales se incluyen en la presente invención siempre y cuando son sales farmacéuticamente aceptables. Específicamente, los ejemplos de los mismos incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico o similares, y sales con bases inorgánicas, tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares, y con bases orgánicas, tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales de amonio.

30 Además, la presente invención también incluye diversos hidratos y solvatos, y polimorfismo del compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Además, la presente invención también incluye los compuestos que se marcan con diversos isótopos radioactivos o no radioactivos.

(Proceso de producción)

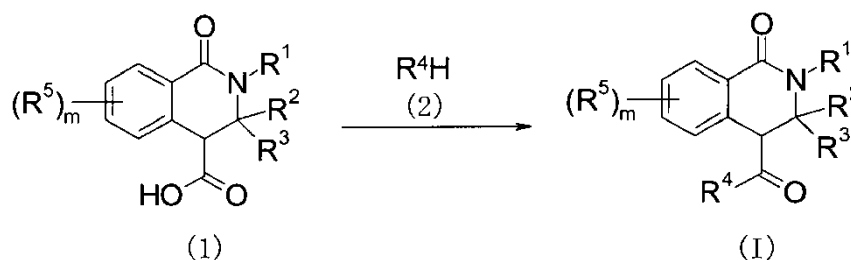
35 El compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede prepararse aplicando diversos métodos sintéticos conocidos, mediante el uso de las características basándose en sus columnas básicas o la clase de los sustituyentes. Aquí, dependiendo de la clase de los grupos funcionales, es eficaz en algunos casos a partir del punto de vista de la preparación de las técnicas, sustituir el grupo funcional con un grupo protector apropiado (un grupo que fácilmente puede convertirse en el grupo funcional), durante las etapas de los materiales de partida a los intermedios. Los ejemplos de tales grupos funcionales incluyen un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo y similares, y los ejemplos de un grupo protector del mismo incluyen los descritos en "Protective Groups in Organic Synthesis" (3ª edición, 1999), editado por Greene y Wuts, que puede seleccionarse y usarse opcionalmente en respuesta a las condiciones de reacción. Mediante tal método, puede obtenerse un compuesto deseado introduciendo el grupo protector y llevando a cabo la reacción, y después, si se desea, retirando el grupo protector.

45 Además, un profármaco del compuesto (I) y del compuesto (I') puede prepararse introduciendo un grupo específico durante las etapas de los materiales de partida a los intermedios, de la misma manera que los grupos protectores anteriormente mencionados, o llevando a cabo la reacción usando el compuesto (I) obtenido. La reacción puede realizarse empleando un método conocido para un experto en la técnica, tal como esterificación general, amidación y deshidratación.

50 A continuación en la presente memoria, se describirán los procesos de producción representativos de los compuestos de la presente invención. Cada uno de los procesos de producción también puede llevarse a cabo con referencia a los documentos de referencia unidos a la presente descripción. Además, los procesos de producción de la presente invención no se limitan a los ejemplos que se muestran a continuación.

(Proceso de producción 1)

[Compuesto químico 5]



Este proceso de producción es un proceso para obtener el compuesto (I) de la presente invención y el compuesto (I') sometiendo a un compuesto ácido carboxílico (1) y a un compuesto amina (2) a una amidación.

La reacción puede llevarse a cabo usando cantidades equivalentes del compuesto ácido carboxílico compuesto (1) y del compuesto amina (2), o una cantidad excesiva de ambas, y agitándolas de enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, normalmente durante 0,1 horas hasta 5 días, en un disolvente que es inerte a la reacción, en presencia de un agente de condensación. El disolvente como se emplea en esta memoria no se limita particularmente, pero ejemplos de los mismos incluyen hidrocarburos aromáticos, tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados, tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres, tales como éter dietílico, tetrahidrofurano (THF), dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida (DMF), N,N-dimetilacetamida (DMA), N-metilpirrolidin-2-ona (NMP), sulfóxido de dimetilo (DMSO), acetato de etilo, acetonitrilo, agua y similares, o mezclas de los mismos. Ejemplos del agente de condensación incluyen 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), dicitlohexilcarbodiimida, 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), difenilfosforilazida, oxocloruro de fósforo y similares, pero sin limitarse a estos. Puede preferirse un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y similares) para la reacción en algunos casos. Puede ser ventajoso para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina, N,N-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) y similares, o una base inorgánica, tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico y similares en algunos caso.

Además, también puede usarse un proceso en el que el compuesto ácido carboxílico (1) se obtiene en un derivado reactivo, y después se hace reaccionar con el compuesto amina (2). Ejemplos de los derivados reactivos del ácido carboxílico con los empleados en esta memoria incluyen un haluro de ácido obtenido mediante la reacción con un agente de halogenación, tal como oxocloruro de fósforo, cloruro de tionilo y similares, un anhídrido de ácido mixto obtenido mediante la reacción con cloroformato de isobutilo o similar, un éster activo obtenido mediante la condensación con 1-hidroxibenzotriazol o similar y otros. La reacción del derivado reactivo y el compuesto amina (2) puede llevarse a cabo de enfriamiento hasta calentamiento, preferiblemente de $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, en un disolvente que es inerte a la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos, éteres y similares.

Proceso de producción 2: Otros procesos de producción

Además, algunos compuestos representados por la fórmula (I) y la fórmula (I') también pueden prepararse sometiendo el compuesto de la presente invención obtenido como anteriormente para cualquier combinación de los procesos que se emplean normalmente por un experto en la técnica, tal como amidación convencional, hidrólisis, N-oxidación, aminación reductora, sulfonilación, oxidación, reducción, N-alquilación, O-alquilación y similares. Por ejemplo, pueden prepararse mediante las reacciones que siguen a continuación, los métodos descritos en los Ejemplos que se describirán posteriormente, un método evidente para un experto en la técnica o un método modificado del mismo.

35 2-1: Amidación

Un compuesto amida puede obtenerse sometiendo a un compuesto ácido carboxílico y a un compuesto amina a una amidación.

La amidación puede llevarse a cabo de la misma manera que en el Proceso de producción 1.

40 2-2: Hidrólisis

Un compuesto que tiene un grupo carboxilo puede prepararse hidrolizando un compuesto que tiene un grupo éster.

La reacción puede llevarse a cabo de enfriamiento hasta calentamiento en un disolvente, tales como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes, DMF, DMA, NMP, DMSO, piridina, agua y similares en presencia de un ácido que incluye ácidos minerales, tales como ácido sulfúrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido fórmico, ácido acético y similares; o en presencia de una base tal como hidróxido de litio, hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, amoniaco y similares.

45 2-3: N-oxidación

Puede prepararse un compuesto N-óxido oxidando el átomo de nitrógeno de un heterociclo que tiene un átomo de nitrógeno, tales como piridina y similares, con diversos oxidantes.

La reacción puede realizarse de enfriamiento, a temperatura ambiente hasta calentamiento, usando una cantidad equivalente o cantidad excesiva de ácido m-cloroperbenzoico, ácido peracético, peróxido de hidrógeno acuoso y similares como un oxidante, en un disolvente tal como hidrocarburos halogenados, ácido acético, agua y similares.

2-4: Aminación reductora

Un compuesto amina puede alquilarse reduciendo un compuesto imina que se prepara a partir de un compuesto amina primaria o secundaria y un compuesto carbonilo.

La reacción puede realizarse usando cantidades equivalentes de un compuesto amina y un compuesto carbonilo, o una cantidad excesiva de cualquiera de los mismos, en presencia de un agente reductor, en un disolvente, tal como hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres y similares. Como agente reductor, pueden usarse cianoborohidruro sódico, triacetoxiborohidruro sódico, borohidruro sódico y similares. La reacción puede preferiblemente llevarse a cabo, en algunos casos, en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, complejos de isopropóxido de titanio (IV) y similares.

2-5: Sulfonilación

Un compuesto sulfonamida puede obtenerse mediante la sulfonilación de un compuesto amina.

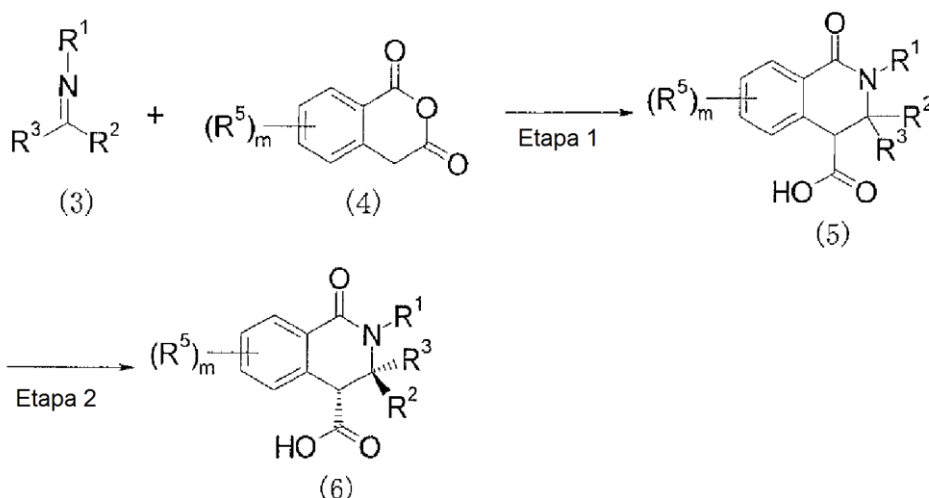
La reacción puede llevarse a cabo, por ejemplo, de enfriamiento, a temperatura ambiente hasta calentamiento, usando cantidades equivalentes de un compuesto amina y un haluro de sulfonilo, o una cantidad excesiva de cualquiera de los mismos, en un disolvente, tal como hidrocarburos aromáticos, éteres, hidrocarburos halogenados, piridina y similares. Puede ser ventajoso para el progreso suave de la reacción llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica, tales como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, piridina y similares, o una base inorgánica, tales como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido potásico y similares en algunos casos.

(Procesos de producción para los compuestos de partida)

El material de partida usado para la preparación del compuesto de la presente invención puede prepararse, por ejemplo, aplicando los métodos descritos a continuación, los métodos descritos en los Ejemplos de producción que se describirán posteriormente, un método conocido, un método evidente para un experto en la técnica o un método modificado de los mismos.

(Síntesis de los materiales de partida 1)

[Compuesto químico 6]



30

Etapa 1:

Puede obtenerse un compuesto (5) haciendo reaccionar un compuesto (3) con un compuesto (4).

La reacción puede realizarse de una temperatura ambiente hasta calentamiento, usando cantidades equivalentes del compuesto (3) y del compuesto (4) o una cantidad excesiva de cualquiera de los mismos, en un disolvente tal como

35

éteres, hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y similares.

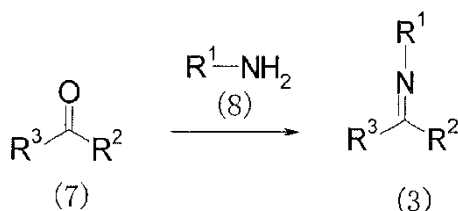
Etapla 2:

Cuando R³ es -H, puede obtenerse un compuesto (6) en el que los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 son *trans* mediante la isomerización del compuesto (5).

- 5 La reacción puede realizarse tratando el compuesto (5) con una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y similares, de una temperatura ambiente hasta calentamiento, en un disolvente, tal como hidrocarburos halogenados, alcoholes, agua y similares.

(Síntesis de materiales de partida 2)

[Compuesto químico 7]



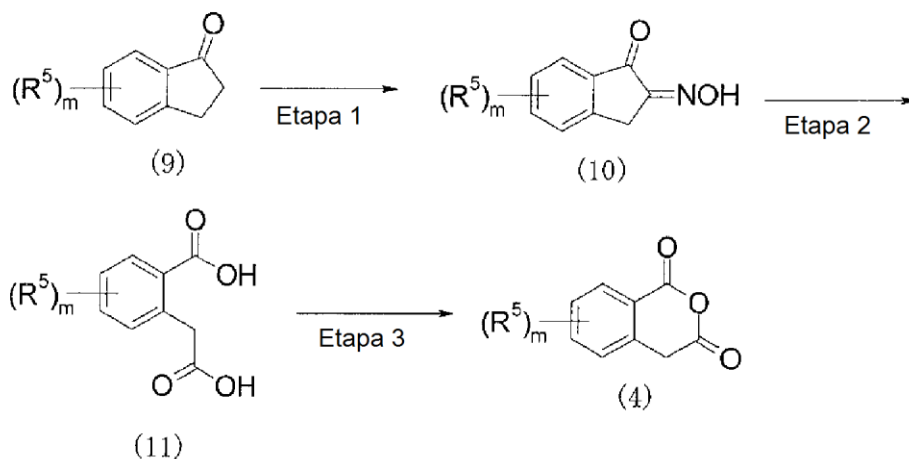
10

El compuesto (3) puede obtenerse llevando a cabo la deshidratación-condensación de un compuesto (7) con un compuesto (8).

- 15 La reacción puede realizarse de una temperatura ambiente hasta calentamiento, usando cantidades equivalentes del compuesto (7) y del compuesto (8) o una cantidad excesiva de cualquiera de los mismos, en un disolvente, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos y similares. Puede ser ventajosamente para el progreso suave de la reacción usar un agente de deshidratación, tal como sulfato sódico anhidro, sulfato de magnesio anhidro, tamices moleculares y similares en algunos casos.

(Síntesis de materiales de partida 3)

[Compuesto químico 8]



20

Etapla 1:

Puede obtenerse un compuesto (10) haciendo reaccionar un compuesto (9) con un nitrito.

- 25 La reacción puede realizarse de enfriamiento, a temperatura ambiente hasta calentamiento en un disolvente tal como éteres, hidrocarburos halogenados, alcoholes y similares en presencia de un nitrito, tal como nitrito de etilo, nitrito de butilo, nitrito de isoamilo y similares.

De acuerdo con los compuestos, es ventajoso para el progreso de la reacción para llevar a cabo la reacción en presencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídico y similares, o una base, tal como metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido potásico y similares en algunos casos.

Etapla 2

Puede prepararse un compuesto (11) sometiendo el compuesto (10) a un reordenamiento y después a hidrólisis.

La reacción de reordenamiento puede realizarse tratando el compuesto (10) con cloruro de tionilo o similar en enfriamiento.

5 La reacción de hidrólisis puede realizarse de una temperatura ambiente hasta calentamiento, en un disolvente, tales como alcoholes, agua y similares, usando una base tal como hidróxido sódico, hidróxido pótasio y similares.

Etapa 3

El compuesto (4) puede obtenerse por la deshidratación del compuesto (11).

La reacción de deshidratación puede realizarse de una temperatura ambiente hasta calentamiento, usando cloruro de acetilo o similar como agente de deshidratación.

10 El compuesto de la presente invención se aísla y se purificó como un compuesto libre, una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, solvato o polimorfismo del mismo. La sal farmacéuticamente aceptable del compuesto (I) de la presente invención puede prepararse mediante una reacción de formación de sal dentro de una tecnología convencional.

15 El aislamiento y purificación puede llevarse a cabo empleando operaciones químicas generales, tales como extracción, cristalización fraccional, diversos tipos de de cromatografía fraccional y similares.

20 Pueden separarse diversos isómeros seleccionando un compuesto de partida apropiado, o haciendo uso de la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre isómeros. Por ejemplo, el isómero óptico puede obtenerse en un isómero estereoquímicamente puro por medio de métodos de resolución óptica general (por ejemplo, cristalización para inducir a las sales diastereoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral, etc. y similares). Además, los isómeros también pueden prepararse a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

La actividad farmacológica del compuesto de la presente invención se confirmó por la siguiente prueba.

Ejemplo de prueba 1: Actividad antagonista del receptor de BB2

25 Se realizó una prueba de unión al receptor de BB2 usando una muestra de membrana a partir de células PC-3 obtenidas de seres humanos con cáncer de próstata. La célula PC-3 se cultivó usando un medio RPMI-1640 que contenía suero bovino fetal al 5 %, y después se preparó una muestra de membrana por los siguientes métodos. Las células separadas por un tratamiento de tripsina se añadieron con un tampón Tris-HCl de 50 mM (pH 7,4, que contenía 0,2 mg/ml de inhibidor de tripsina y 0,2 mg/ml benzamidina) y se homogenizó mediante. La suspensión celular se centrifugó a 1.500 rpm durante 10 minutos y el sobrenadante obtenido de ese modo se sometió a 1 hora de ultracentrifugación a 37.000 rpm.

30 El precipitado se suspendió en el tampón mencionado anteriormente a una concentración de 0,4 mg proteína/ml y se almacenó a -80 °C.

35 La prueba de unión al receptor de BB2 se realizó por el siguiente método, y se calculó la actividad antagonista del receptor de un compuesto que se iba a probar. 50 µl de la muestra de membrana, 50 µl de un tampón de ensayo (20 mM de HEPES-HBSS que contenía albumina de suero bovino al 0,1 % y 0,1 mg/ml bacitracina, pH 7,4), ¹²⁵I [Tyr⁴] bombesina (0,075 nM) y 2 µl del compuesto que se iba a probar disuelto en sulfóxido de dimetilo, se añadieron a una placa de ensayo de 96 pocillos y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se midió la unión no específica usando 1 µM de bombesina. Después de completarse la incubación, la solución de reacción se filtró a través de un filtro Whatman GF/B que había sido remojada en polietilenoimina al 0,5 %. La radioactividad en el filtro se midió usando un contador de centelleo de microplacas (Top Count, Perkin-Elmer Co., Ltd.). Las concentraciones de inhibición de unión al 50 % de los Compuestos de ejemplos representativos se muestran en la Tabla 12. Además, Ej. representa el número del Compuesto de ejemplo.

[Tabla 12]

Ej.	CI ₅₀ (nM)
61 *	12,8
62 *	18,3
236 *	3,0
542	4,7
560	4,8

589	5,7
631	4,5
700 *	6,7
701 *	7,4
709	8,9
712 *	6,7
856	6,8

*: no forma parte de la invención

Ejemplo de prueba 2: Restricción del modelo de defecación inducido por estrés

El compuesto que se iba a probar de la presente prueba se usó mediante la disolución en agua para la inyección que contenía propilenglicol al 20 % +Tween 80 al 20 % o una solución al 0,5 % de MC (metilcelulosa).

- 5 Quince minutos después de la administración oral del compuesto que se iba a probar en una rata Wistar macho alimentada, el animal fue puesto en una jaula de restricción de estrés (KN-468, Natsume Seisakusho Co Ltd.). Se midió la cantidad de heces excretada durante un periodo desde el comienzo de la restricción hasta 1 hora después. El grupo normal se puso en una jaula distinta y se midió la cantidad de heces excretadas de la misma manera.

- 10 La tasa de inhibición (%) de los Compuestos de ejemplos representativos cuando se administraron oralmente en una dosis de 1 mg/kg se muestra en la Tabla 13. Como resultado, se confirmó que el compuesto de la presente invención exhibía una acción excelente para mejorar el síntoma del movimiento intestinal.

[Tabla 13]

Ej.	Tasa de inhibición (%)
542	40,0
560	62,1
589	73,9
631	53,8
700*	69,8
701*	41,3
709	41,5
712*	55,0
856	61,4

*: no forma parte de la invención

- 15 Como resultado de la prueba como se ha descrito anteriormente, se confirmó que el compuesto de la presente invención tiene una acción inhibitoria del receptor de BB2. A partir de este punto, es obvio que el compuesto es útil como un agente terapéutico para las enfermedades asociadas con los receptores de BB2, en particular, SII, cánceres, dispepsia funcional, gastroparesis diabética, esofagitis por reflujo, úlcera péptica y similares.

- 20 La preparación que contenía uno o dos o más del compuesto (I) de la presente invención o una del mismo como un principio activo puede prepararse de acuerdo con un método usado generalmente, usando un vehículo farmacéutico, un excipiente y similares, que se emplean generalmente en la técnica.

- 25 La administración puede acompañarse por cualquier modo de administración oral vía comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, preparaciones líquidas o similares; o administración parenteral vía inyecciones, tales como inyecciones intraarticulares, intravenosas o intramusculares, supositorios, gotas para los ojos, pomadas para los ojos, preparaciones líquidas transdermales, pomadas, parches transdermales, preparaciones líquidas transmucosales, parches transmucosales, inhalaciones y similares.

Respecto a la composición sólida para la administración oral según la presente invención, se usan comprimidos, polvos, gránulos o similares. En tal composición sólida, uno o dos o más de los principios activos se mezclan con al

menos un excipiente inactivo, tal como lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinil pirrolidona y/o aluminometasilicato magnesio y similares. Según un método convencional, la composición puede contener aditivos inertes, tal como un lubricante, tal como estearato de magnesio, un desintegrador, tal como carboximetil de almidón sódico, un agente estabilizante y un agente solubilizante. Si fuese necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con un recubrimiento de azúcar o una película de material gástrico o entérico.

La composición líquida para la administración oral incluye emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires farmacéuticamente aceptables o similares, y contiene un diluyente inerte usado generalmente, tal como etanol y agua purificada. Además del disolvente inerte, esta composición líquida puede contener un agente auxiliar, tales como un agente solubilizante, un agente humectante y un agente de suspensión, un edulcorante, un saborizante, un aromatizante y un antiséptico.

Las inyecciones para la administración parental incluyen preparaciones líquidas acuosas o no acuosas estériles, suspensiones y emulsiones. Como disolvente acuoso, se incluyen, por ejemplo, agua destilada para la inyección y suero fisiológico. Ejemplos de disolventes no acuosos incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, alcoholes, tales como etano, y Polisorbato 80 (Farmacopea Japonesa) y similares. Tal composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, unas emulsiones, un dispersante, un estabilizador o un agente solubilizante. Estos se esterilizan, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, mezcla de un bactericida o irradiación. Además, estos también pueden usarse preparando una composición sólida estéril, y disolviendo o suspendiéndola en agua estéril o un disolvente estéril para la inyección antes de su uso.

El fármaco para uso externo incluye pomadas, emplastro, cremas, gelatinas, cataplasmas, aerosoles, lociones, gotas para los ojos, pomadas para los ojos y similares. El fármaco contiene bases de pomada, bases de loción, soluciones acuosas y no acuosas, suspensiones, emulsiones y similares usadas generalmente. Ejemplos de las bases de pomada o loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abejas blanqueada, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, monostearato de glicerilo, alcohol de estearilo, alcohol de cetilo, laurmacrogol, sesquioleato de sorbitan y similares.

Respecto a un agente transmucosal, tal como una inhalación, un agente transnasal y similares, se usan aquellos en un estado sólido, líquido o semisólido, y pueden producirse según un método convencionalmente conocido. Por ejemplo, pueden añadirse a la misma, si se desea, un excipiente conocido, y además, un agente de ajuste de pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un agente estabilizante, un agente espesante y similares. Para su administración, puede usarse un dispositivo apropiado para la inhalación o soplado. Por ejemplo, un compuesto puede administrarse solo o como un polvo de una mezcla formulada, o como una solución o suspensión junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizado convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medido y similar. El inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso de administración única o múltiple, y pueden usarse un polvo seco o una cápsula que contiene polvo. De modo alternativo, esta puede ser en una forma, tal como un pulverizador de aerosol de alta presión que usa un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas adecuado, tal como clorofluoroalqueno, hidrofluoroalqueno, dióxido de carbono y similares.

En el caso de una administración oral convencional, la dosis diaria puede ser generalmente de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg e incluso más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, por peso corporal, y esta se administra en una porción o en porciones divididas de 2 a 4. También, en el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos veces o más veces al día. Además, se administra un agente transmucosal en una dosis de aproximadamente 0,001 a 100 mg/kg por peso corporal, una vez al día o dos veces o más veces al día. La dosis se decide de manera apropiada en respuesta a un caso individual teniendo en consideración los síntomas, edad, género o similar.

El compuesto de la presente invención puede usarse junto con diversos agentes terapéuticos o profilácticos para las enfermedades, para que se considere eficaz el compuesto de la presente invención. La preparación combinada puede administrarse simultáneamente, o separada y continuamente o en un intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones a ser coadministradas pueden ser una mezcla o preparadas individualmente.

Ejemplos

A continuación en la presente memoria, los procesos de producción para el compuesto (I) de la presente invención se describirán con más detalle con referencia a los Ejemplos. El compuesto de la presente invención no se limita a los compuestos descritos en los Ejemplos a continuación. Además, los procesos de producción para los compuestos de partida se describirán en los Ejemplos de producción.

Además, se usan las siguientes abreviaturas en los Ejemplos, Ejemplos de producción y Tablas que se describirán posteriormente.

Ej.: Ejemplo de producción, Ej.: Ejemplo, N.º: Compuesto N.º, Datos: Datos fisicoquímicos (EI+: m/z valor en EI-EM (catión) (a menos que se mencione otra cosa, (M)⁺.), FAB+: m/z valor en FAB-EM (catión) (a menos que se mencione otra cosa, (M+H)⁺.), FAB-: m/z valor en FAB-EM (anión) (a menos que se mencione otra cosa, (M-H)⁻.), IEN+: m/z valor en IEN-EM (catión) (a menos que se mencione otra cosa, (M+H)⁺.), IEN-: m/z valor en IEN-EM (anión) (a menos que se mencione otra cosa, (M-H)⁻.), CI+: m/z valor en CI-EM (catión) (a menos que se mencione otra cosa, (M+H)⁺.), APCI+: m/z valor en APCI-EM (catión) (a menos que se mencione otra cosa, (M+H)⁺.), APCI-: m/z valor en APCI-EM (anión) (a menos que se mencione otra cosa, (M-H)⁻.), RMN¹: δ (ppm) de pico característico en δ (ppm) por RMN ¹H en DMSO-d₆), Estructura: Fórmula estructural (un caso donde HCl, HBr, fum o TFA se describe en la fórmula estructural, indica que el compuesto es hidrocloreto, hidrobromuro, fumarato o trifluoroacetato, respectivamente. En el caso en donde un numeral está unido antes de un componente salino, el numeral significa una relación molar del compuesto al componente salino. Por ejemplo, un caso en donde se describe 2HCl significa que el compuesto es dihidrocloreto. Además, en el caso en donde se describe H₂O en la fórmula estructural indica que el compuesto es un hidrato en cada caso.), Sin.: Proceso de producción (el numeral muestra que se preparó usando un material de partida correspondiente, similar al caso de un Compuesto de ejemplo que tiene su número como el Ejemplo N.º). En el caso en donde P está unido antes del numeral, el número muestra que se produjo usando un material de partida correspondiente, similar al caso de un Compuesto del ejemplo de producción que tiene su número como el Ejemplo de producción N.º. Un caso en donde se describe una pluralidad de los numerales indica que el compuesto se preparó llevando a cabo la reacción para iniciar desde el numeral delantero, usando un material de partida correspondiente. Nota: (la mezcla racémica significa una mezcla racémica, la mezcla diastereómera significa una mezcla diastereómera, y el compuesto quiral significa un compuesto quiral, en el que una parte de su esterequímica no es transparente. Además, menos polar y más polar significa un producto de polaridad inferior y un producto de polaridad superior, respectivamente, en comparación con los diastereómeros correspondientes, en cromatografía de capa fina. Además, 3,4-*trans*, 1',2'-*cis* y similares significa las configuraciones relativas de los sustituyentes o similares. Siempre que el numeral no es discontinuo, significa la posición sustituida en el anillo de tetrahydroisoquinolin-1-ona, y el numeral discontinuo significa la posición sustituida en el sustituyente en un anillo de tetrahydroisoquinolin-1-ona. Por ejemplo, 3,4-*trans* indica que los sustituyentes en las posiciones 3 y 4 en los anillos tetrahydroisoquinolin-1-ona son *trans*.) Boc: un grupo *tert*-butoxicarbonilo, DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno.

Además,

[Compuesto químico 9]



indica que el doble enlace es *cis* o *trans* o una mezcla de los mismos.

Ejemplo de producción 1

Se añadieron 10 g de 5-(benciloxi)-1H-inden-1,2(3H)-diona 2-oxima a 20 ml de cloruro de tionilo a 0 °C, seguido de agitación durante 20 minutos en la misma condición. Después de calentar a temperatura ambiente, el cloruro de tionilo se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron 20 ml de una solución acuosa al 40 % de hidróxido potásico, seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. Después de enfriar a temperatura ambiente, y neutralizar mediante la adición de ácido clorhídrico concentrado, el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 9,9 g de ácido 4-(benciloxi)-2-(carboximetil)benzoico en forma de un polvo de color pardo oscuro.

Ejemplo de producción 2

A una mezcla de 2,01 g de [3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]malonato de dietilo, 2,89 g de cloruro cálcico y 50 ml de etanol se le añadieron 2,47 g de borohidruro sódico en refrigeración con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadieron 10 ml de agua a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. El material insoluble se separó por filtración usando Celite, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener 0,76 g de 2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]propano-1,3-diol en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 3

Una mezcla de 1,83 g de diacetato de 2-[3-(1,3-dioxolan-2-il)fenil]propano-1,3-diilo y 60 ml de una solución acuosa al 83 % de ácido acético se agitó a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1,59 g de diacetato de 2-(3-formilfenilo)propano-1,3-diilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 4

A una solución de 958 mg de (6-metilpiridin-3-il)metanol, 1,3 ml de trietilamina, y 95 mg de DMAP en 40 ml de diclorometano se le añadieron gota a gota 1,08 ml de cloruro de benzoilo, seguido de agitación a temperatura ambiente. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de llevar a cabo una operación de extracción con

cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 1767 mg de benzoato de (6-metilpiridin-3-il)metilo.

5 Ejemplo de producción 5

A una solución de 1767 mg de benzoato de (6-metilpiridin-3-il)metilo en 26,5 ml de cloroformo se le añadieron 2440 mg de ácido m-cloroperbenzoico en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. Una solución acuosa de carbonato potásico se añadió a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El residuo se concentró a presión reducida para obtener 1891 mg de benzoato de xidopiridin-3-il)metilo.

15 Ejemplo de producción 6

A una solución de 1891 mg de benzoato de (xidopiridin-3-il)metilo en 38 ml de DMF se le añadieron 11 ml de anhídrido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la evaporación del anhídrido trifluoroacético a presión reducida, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico se añadió a la misma, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 3,675 g de benzoato de [6-(hidroximetil)piridin-3-il]metilo.

20 Ejemplo de producción 7

A una solución de 858 mg de diacetato de pirazin-2,5-diilo bis(metileno) en 8,6 ml de metanol se le añadieron 600 mg de zeolita, seguido de calentamiento a reflujo durante 4 días. La zeolita se retiró por filtración y después se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 209 mg de acetato de [5-(hidroximetil)pirazin-2-il]metilo.

25 Ejemplo de producción 8

A una mezcla de 313 mg de 6-(hidroximetil)nicotinamida, 540 mg de trifetilfosfina, 503 mg de N-hidroxiptalimida, y 4,7 ml de THF se le añadieron gota a gota 0,53 ml de diisopropilazodicarboxilato, seguido de agitación durante una noche. Después de la concentración, el sólido producido de este modo se suspendió en agua y se añadió acetato de etilo a la misma. Después de agitar durante 30 minutos, el sólido se recogió por filtración para obtener 292 mg de 6-[[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]nicotinamida.

30 Ejemplo de producción 9

A una suspensión de 292 mg de 6-[[[1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)oxi]metil]nicotinamida en 4,4 ml de metanol se le añadieron 0,2 ml de una solución al 40 % de metilamina/metanol, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, se añadió acetato de etilo a la misma, y el cristal precipitado se separó por filtración y después se concentró a presión reducida para obtener 146 mg de 6-[[aminooxi]metil]nicotinamida.

35 Ejemplo de producción 10

A una mezcla de 3,0 g de ácido 6-cloronicotínico y 111 ml de THF se le añadieron 6,4 g de *terc*-butóxido potásico, seguido de calentamiento a reflujo durante 1 día. La solución de reacción se vertió en agua, se neutralizó con ácido cítrico y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 2,16 g de ácido 6-*terc*-butoxinicotínico.

Ejemplo de producción 11

A un líquido mezcla de 2163 mg de ácido 6-*terc*-butoxinicotínico y 32 ml de acetona se le añadieron 2297 mg de carbonato potásico y 0,97 ml de yoduro de metilo, seguido de agitación a 35 °C durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una separación líquida, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,191 g de 6-*terc*-butoxinicotinato de metilo.

Ejemplo de producción 12

A un líquido mezcla de 1191 mg de metilo 6-*terc*-butoxinicotinato y 35,7 ml de etanol se añadió lentamente 2153 mg de borohidruro sódico, seguido de agitación a 50 °C durante 18 horas. Después de la adición de metanol, se añadieron a la misma agua y acetato de etilo para llevar a cabo una operación de extracción. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 0,949 g de (6-*terc*-butoxipiridin-3-il)metanol.

Ejemplo de producción 13

5 A un líquido mezcla de 1020 mg de 5-[(aminooxi)metil]-2-*terc*-butoxipiridina, que ha sido obtenido haciendo reaccionar (6-*terc*-butoxipiridin-3-il)metanol y N-hidroxifalimida según el Ejemplo de producción 8, y después se llevó a cabo la retirada de la ftalimida según el Ejemplo de producción 9 y se añadieron 20 ml de acetato de etilo a 1,3 ml de ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos. El sólido resultante se separó por filtración, se añadió adicionalmente ácido clorhídrico concentrado al filtrado y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 351 mg de hidrocloreto de 5-[(aminooxi)metil]piridin-2(1H)-ona en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 14

10 A una mezcla de 659 mg de 1-(clorometil)-4-(metilsulfonyl)benzeno y 10 ml de DMSO se le añadieron 525 mg de N-hidroxifalimida y 445 mg de carbonato potásico, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió, después se añadió agua a la misma y el cristal precipitado se recogió por filtración para obtener 685 mg de 2-[[4-(metilsulfonyl)benzilo]oxi]-1H-isindol-1,3(2H)-diona en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de producción 15

15 A una solución de 5,08 g de [4-(hidroximetil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo y 4,6 ml de trietilamina en 30 ml de diclorometano se le añadieron 1,98 ml de cloruro de metanosulfonyl en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo. La solución de reacción se vertió en agua, seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. A una solución del residuo obtenido en 40 ml de DMF se le añadieron 4,26 g de
20 azida sódica, seguido de agitación a 60 °C durante 15 horas. Después de dejarla enfriar, la solución de reacción se vertió en agua, seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-hexano) para obtener 5,16 g de [3-(azidometil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 16

25 A un líquido mezcla de 5,00 g de 5-formiltiofen-3-carboxilato de metilo y 50 ml de THF se le añadieron 0,67 g de borohidruro sódico en refrigeración con hielo. A la solución de reacción se le añadieron gota a gota 5 ml de metanol, seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo. La solución de reacción se añadió con ácido clorhídrico 1 M, se extrajo con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el
30 disolvente después se evaporó para obtener 4,86 g de 5-(hidroximetil)tiofen-3-carboxilato de metilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 17

35 A un líquido mezcla de 4,86 g de 5-(hidroximetil)tiofen-3-carboxilato de metilo y 50 ml de diclorometano se le añadieron 4,12 ml de cloruro de tionilo en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró, se añadió con acetato de etilo, y después se calentó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó después para obtener 4,90 g de 5-(clorometil)tiofen-3-carboxilato de metilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 18

40 A una solución de 3,69 g de imidodicarbonato de di-*terc*-butilo en 54 ml de DMF se le añadieron 1,91 g de *terc*-butóxido potásico a 0 °C en argón, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Una solución de 2,7 g de 5-(clorometil)tiofen-3-carboxilato de metilo en 8,1 ml de DMF se añadió lentamente a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron agua y acetato de etilo a la solución de reacción,
45 seguido de llevar a cabo una operación de extracción, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 4,394 g de 5-[[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]metil]tiofen-3-carboxilato de metilo.

Ejemplo de producción 19

50 A un líquido mezcla de 400 mg de difluoro(3-metilfenilo) acetato de etilo y 10 ml de tetracloruro de carbono se le añadieron 349 mg de N-bromosuccinimida y 15 mg de 2,2'-azobis(isobutironitrilo), seguido de calentamiento a reflujo durante 2 horas. Después de enfriarse la solución de reacción, el material insoluble se separó por filtración, y el filtrado se concentró. El residuo se añadió con hexano, se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio
55 anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

silíce (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 458 mg de [3-(bromometil)fenil](difluoro) acetato de etilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 20

5 A un líquido mezcla de 2,89 g de 2-metil-2-(3-metilfenilo)propionato de etilo y 90 ml de tetracloruro de carbono se le añadieron 4,98 g de N-bromosuccinimida y 115 mg de 2,2'-azobis(isobutironitrilo), seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas, y se añadieron adicionalmente 4,98 g de N-bromosuccinimida y 115 mg de 2,2'-azobis(isobutironitrilo) a la misma, seguido de agitación a 80 °C durante 14 horas. Después de enfriarse la solución de reacción, el material insoluble se separó por filtración, y el disolvente se evaporó. Al residuo se le añadió hexano y seguido del lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente después se evaporó para obtener 6,0 g de una sustancia oleosa de color amarillo pálido. La sustancia oleosa obtenida se disolvió en 30 ml de THF, y se añadieron 21,7 ml de fosfito de dietilo y 29,3 ml de diisopropiletilamina a la misma en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 13 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo, seguido de la extracción con hexano. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de silíce (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 2,95 g de 2-[3-(dibromometil)fenil]-2-metilpropionato de etilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 21

20 A un líquido mezcla de 2,95 g de 2-[3-(dibromometil)fenil]-2-metilpropionato de etilo y 30 ml de ácido acético se le añadieron 4,77 g de acetato potásico, seguido de agitación a 100 °C durante 6 horas. Después de enfriarse la solución de reacción, se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico 6 M a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, seguida de la extracción con hexano, y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente después se evaporó para obtener 1,74 g de 2-(3-formilfenil)-2-metilpropionato de etilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 22

30 A un líquido mezcla de 1,00 g de piperidin-4-ilcarbamato de *terc*-butilo y 20 ml de piridina se le añadieron 0,77 ml de cloruro de metanosulfonilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de la evaporación de la piridina a presión reducida, se añadió acetato de etilo a la misma, seguido del lavado con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado de la fase orgánica sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó y el sólido obtenido se lavó con éter dietílico para obtener 1,19 g de [1-(metilsulfonil)piperidin-4-il]carbamato de *t*-butilo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de producción 23

40 A una solución de 1 g de [3-(cianometil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo en 20 ml de THF y 10 ml de metanol se le añadió gota a gota una suspensión de 1,31 g de cloruro de cobalto y 20 ml de agua, y después se añadió en porciones a la misma 459 mg de borohidruro sódico a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 minutos, el material insoluble se separó por filtración sobre Celite, se lavó con metanol y después se concentró. El residuo obtenido se extrajo con cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de silíce (eluyente: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso saturado) para obtener 632 mg de [3-(2-aminoetil)fenoxi]acetato de *terc*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 24

45 A un líquido mezcla de 5,16 g de [3-(azidometil)fenoxi]acetato de *t*-butilo y 50 ml de THF se le añadieron 6,17 g de trifenilfosfina y 1,04 ml de agua, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 días. El disolvente se evaporó y se añadió éter diisopropílico a la misma. El sólido precipitado se separó por filtración y el disolvente se evaporó de nuevo. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de silíce (eluyente: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso saturado) para obtener 4,10 g de [3-(aminometil)fenoxi]acetato de *t*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 25

55 A un líquido mezcla de 2,00 g de ácido (1R,2SR)-2-[(*terc*-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxílico y 40 ml de diclorometano se le añadieron 1,41 ml de 2-(trimetilsilil)etanol, 0,40 g de DMAP y 2,21 g de WSC en este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 60 horas. Después de la evaporación del disolvente, se añadió acetato de etilo a la misma, seguido del lavado con agua, una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden. La

fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente después se evaporó para obtener 2,82 g de (1RS,2SR)-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 26

5 A una solución de 2,82 g de (1RS,2SR)-2-[(*t*-butoxicarbonil)amino]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo en 10 ml de acetato de etilo, se le añadieron 20 ml de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se evaporó para obtener 2,30 g de (1RS,2SR)-2-aminociclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de una sustancia amorfa incolora.

10 Ejemplo de producción 27

A un líquido mezcla de 4,40 g de éster metílico de N-[(benciloxi)carbonil]-3-[(metilsulfonil)amino]-D-alanina, 100 ml de THF y 50 ml de etanol se le añadieron 1,13 g de cloruro de litio, y se le añadieron adicionalmente 1,01 g de borohidruro sódico a la misma en refrigeración con hielo. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas, y el disolvente después se evaporó a presión reducida. Después de la adición de 150 ml de agua, se añadió ácido clorhídrico concentrado a la misma hasta que el pH alcanzó de 2 a 3. La solución se extrajo con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se evaporó para obtener 3,10 g de [(1R)-2-hidroxi-1-[(metilsulfonil)amino]metil]etil]carbamato de bencilo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de producción 28

20 A un líquido mezcla de 3,10 g de [(1R)-2-hidroxi-1-[(metilsulfonil)amino]metil]etil]carbamato de bencilo y 50 ml de etanol se le añadieron 500 mg de paladio al 5%/carbono, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas en una atmósfera de hidrógeno. El paladio/carbono se separó por filtración y el disolvente después se evaporó para obtener 1,72 g de N-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropil]metanosulfonamida en forma de una sustancia oleosa incolora.

25 Ejemplo de producción 29

A 700 mg de 2-(6-metoxipiridin-2-il)etilamina se le añadieron 10 ml de una solución acuosa al 47 % de bromuro de hidrógeno, seguido de agitación a 80 °C durante 60 horas. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se lavó con éter dietílico para obtener 1,21 g de un hidrobromuro de 6-(2-aminoetil)piridin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color pardo pálido.

30 Ejemplo de producción 30

Una mezcla de 3980 mg de 2-[2-(1H-tetrazol-1-il)etil]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona, 0,90 g de hidrazina monohidrato y 80 ml de etanol se agitó a 70 °C durante 12 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y el material insoluble después se recogió por filtración. El material filtrado se suspendió en dioxano y se añadieron 3,57 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo a la misma a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo como disolvente eluyente para obtener 2210 mg de [2-(1H-tetrazol-1-il)etil]carbamato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 31

40 A una solución de 2,62 g de 1H-pirrol-3-carboxilato de *tert*-butilo y 7,96 g de N-(2-bromoetil)ftalimida en DMF (100 ml) se le añadieron 10,2 g de carbonato de cesio a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/cloroformo como disolvente eluyente y se lavó con éter dietílico para obtener 670 mg de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 32

50 Una mezcla de 660 mg de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirrol-3-carboxilato de *tert*-butilo, 194 mg de hidrazina monohidrato y 19 ml de etanol se agitó a 70 °C durante 12 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y el material insoluble después se separó por filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 430 mg de 1-(2-aminoetil)-1H-pirrol-3-carboxilato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo de producción 33

A una solución de 8,75 g de 2,4-diclorobenzaldehído en 100 ml de cloroformo se le añadieron 5,11 g de ciclopentilamina y 5 g de tamices moleculares de 4Å, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la retirada de los tamices moleculares de 4Å por filtración, se añadieron 6,48 g de anhídrido homoftálico a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche y después reflujo durante 5 horas. Después de la concentración a presión reducida, se añadieron a la misma acetato de etilo y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, seguido de la extracción con cloroformo-alcohol isopropílico (3:1). La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro y el disolvente después se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se añadió con éter y se recogió por filtración para obtener 4,48 g de ácido 3,4-*cis*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo de producción 33-1) en forma de un cristal incoloro. Las aguas madre se concentraron para obtener 6,46 g de ácido 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo de producción 33-2) en forma de una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo de producción 34

A una solución mezcla de 2,4-diclorobenzaldehído en cloroformo-metanol se le añadieron *trans*-2-aminociclohexanol, trietilamina y sulfato sódico anhidro a temperatura ambiente, la solución de reacción se agitó a 50 °C durante una noche, y después se añadió homoftálico anhídrido a la misma a temperatura ambiente, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de retirar el sulfato sódico por filtración, se añadieron cloroformo y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida y la fase acuosa se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, y se añadió acetato de etilo a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió éter dietílico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. El cristal precipitado se recogió por filtración para obtener 7655 mg de ácido 3RS,4RS-3-(2,4-diclorofenil)-2-(1SR,2SR-2-hidroxiciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo de producción 34-1) en forma de un cristal incoloro. Después de la concentración del líquido madre, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol) para obtener 6600 mg de ácido 3SR,4SR-3-(2,4-diclorofenil)-2-(1RS,2RS-2-hidroxiciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (Ejemplo de producción 34-2) en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo de producción 35

A 4,33 g de ácido (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-aminociclohexil]-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico se le añadieron 50 ml de etanol y 2 ml de ácido sulfúrico concentrado, seguido de calentamiento a reflujo durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 2,3 g de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-aminociclohexil]-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en forma de una espuma de color amarillo.

Ejemplo de producción 36

A una solución de 2,25 g de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-aminociclohexil]-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en 30 ml de acetonitrilo se le añadieron 0,75 ml de cloruro de metanosulfonilo y 1,6 ml de diisopropilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se añadió con éter dietílico para la cristalización y se recogió por filtración para obtener 2,02 g de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo de producción 37

A una solución de 1,4 g de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en 20 ml de DMF se le añadió 229 mg de hidruro sódico en refrigeración con hielo, seguido de agitación a la misma temperatura durante 10 minutos, y después se añadieron 0,17 ml de yoduro de metilo a la misma, seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 30 minutos. Se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 545 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en forma de una sustancia amorfa incolora.

Ejemplo de producción 38

5 A una mezcla de 2,0 g de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo, 10 ml de metanol y 10 ml de THF se le añadieron 10 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se acidificó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M y después se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato sódico anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida para obtener 1,9 g de ácido (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico en forma de un cristal de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 39

Una mezcla de 8 g de ácido 4-(benciloxi)-2-(carboximetil)benzoico y 30 ml de cloruro de acetilo se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, añadida con éter y se recogió por filtración para obtener 7,50 g de 6-(benciloxi)-1H-isocromen-1,3(4H)-diona en forma de un sólido de color pardo oscuro.

15 Ejemplo de producción 40

A 612 mg de 6-[(aminooxi)metil]piridin-2(1H)-ona, que ha sido preparada sometiendo 2-[(6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-il)metoxi-1H-isoindol-1,3(2H)diona a la retirada de ftalimida según el Ejemplo de producción 9, se le añadieron 1,6 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 263 mg de hidrocloreto de 6-[(aminooxi)metil]piridin-2(1H)-ona en forma de un sólido incoloro.

20 Ejemplo de producción 41

A 2,04 g de hidrocloreto de (4-metil-1H-imidazol-5-il)metanol se le añadieron 20 ml de acetonitrilo, y se añadieron a la misma 2,1 ml de trietilamina, 3,14 g de dicarbonato de di-*tert*-butilo y 0,17 g de DMAP en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente. Después de la concentración de la solución de reacción a presión reducida, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se hizo reaccionar con N-hidroxiftalimida según el Ejemplo de producción 14, se hizo reaccionar con metilamina según el Ejemplo de producción 9 y después se sometió a desprotección de un grupo Boc según el Ejemplo de producción 26 para obtener 0,53 g de dihidrocloreto de 5-[(aminooxi)metil]-4-metil-1H-imidazol en forma de un sólido incoloro.

30 Ejemplo de producción 42

A una solución de 529 mg de (5-fluoropiridin-2-il)metanol y 0,64 ml de trietilamina en 8 ml de diclorometano se le añadieron 0,35 ml de cloruro de metanosulfonylo en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo. La solución de reacción se vertió en agua, seguida de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se hizo reaccionar con N-hidroxiftalimida según el Ejemplo de producción 14 para obtener 522 mg de 2-[(5-fluoropiridin-2-il)metoxi]-1H-isoindol-1,3(2H)-diona en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de producción 43

40 A una mezcla de 2,97 g de 4-(hidroximetil)fenol, 4,90 g de bromoacetato de *tert*-butilo y 25 ml de DMF se le añadieron 4,96 g de carbonato potásico a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera saturada, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetato de etilo-hexano) para obtener una sustancia oleosa de color amarillo pálido. Esta sustancia oleosa se sometió a metanosulfonylación según el Ejemplo de producción 15 y después se hizo reaccionar con azida sódica para obtener 4,03 g de [4-(azidometil)fenoxi]acetato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo pálido.

Ejemplo de producción 44

50 A una solución de 1,63 g de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-[(3-cloropropilo)sulfonyl]amino]ciclohexil]-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en 20 ml de THF se le añadieron 142 mg de hidruro sódico, seguido de agitación a 50 °C durante una noche. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 466 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)ciclohexil]-1-oxo-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo de producción 45

Una solución de 5,0 g de 4-bromotiofen-2-carbaldehído, 11,4 ml de viniltributilestano, y 3,6 g de tetraquitrifenilfosfina paladio en 100 ml de tolueno se calentó a 110 °C durante 4 horas en una condición de tubo cerrado herméticamente. La fase orgánica se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua. Además, la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 3,4 g de 4-vinitiofen-2-carbaldehído en forma de un líquido de color pardo.

Ejemplo de producción 46

Una solución de 5 g de 1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo y 22,5 g de paraformaldehído en 50 ml de metanol se calentó a 140 °C durante 60 horas en una condición de tubo cerrado herméticamente. El precipitado se retiró por filtración y la solución se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 4 g de 2-(hidroximetil)-1-metil-1H-imidazol-5-carboxilato de metilo en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo de producción 47

Se añadieron gota a gota 7,4 ml de oxiclورو de fósforo a 8,1 ml de DMF a 0 °C, seguido de calentamiento a temperatura ambiente. A la solución se le añadió 3-furanato de etilo, seguido de calentamiento a 126 °C y agitación durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo. La fase orgánica se extrajo con éter dietílico y se lavó con una solución acuosa saturada de carbonato sódico. Además, la fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 850 mg de 5-formil-3-furanato de etilo en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo de producción 48

A un líquido mezcla de 1,51 g de cianuro potásico y 70 ml de acetonitrilo, se le añadieron 6,12 g de 1,4,7,10,13,16-hexaoxociclooctadecano, seguido de agitación durante 2 horas. A partir de entonces, se añadió a la misma una solución de 5,00 g de 3-(clorometil)benzoato de *tert*-butilo en 30 ml de acetonitrilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se concentró, se diluyó con éter dietílico-hexano (1:1), y después se calentó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 3,86 g de 3-(cianometil)benzoato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 49

Una solución de 2 g de ácido (benciloxi)acético en 30 ml de DMF se enfrió a 0 °C, y se añadieron a la misma 2,44 g de 1-(4-aminofenil)etanona, 294 mg de DMAP y 3,73 g de WSC/hidrocloruro, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La separación líquida se realizó con acetato de etilo-ácido clorhídrico 1 M. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 3,12 g de N-(4-acetilfenil)-2-(benciloxi)acetamida.

Ejemplo de producción 50

A una solución de 1,64 g de 2-(hidroximetil)isonicotinato de etilo en 32,8 ml de diclorometano se le añadieron 1,24 ml de dihidropirano y 2,32 g de p-toluenosulfonato de piridinio, seguido de agitación durante una noche. Se añadió acetato de etilo a la misma, seguido del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 2,4 g de 2-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]isonicotinato de etilo.

Ejemplo de producción 51

A una solución de 1,8 g de 1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etanona oxima en 36 ml de metanol se le añadieron 500 mg de paladio al 10 %-carbono (húmedo al 50 %) en una atmósfera de argón, seguido de agitación durante 7 horas en un flujo de gas de hidrógeno. Después de la filtración a través de Celite, el filtrado se evaporó a presión reducida para obtener 1,5 g de [6-(1-aminoetil)piridin-2-il]metanol.

Ejemplo de producción 52

A una solución de 2,06 g de ácido 3-amino-4-hidroxibenzoico en 20,6 ml de THF se le añadieron 4,81 g de CDI, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se añadió gota a gota a un líquido mezcla de 3,06 g de borohidruro sódico en 20,6 ml de THF y 8,26 ml de agua, se enfrió a 0 °C, que había sido preparado separadamente, seguido de agitación durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma, seguido de la extracción con acetato de etilo y el lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico.

La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,2 g de 5-(hidroximetil)-1,3-benzoxazol-2(3H)-ona.

Ejemplo de producción 53

5 A 5 g de dietilpiridin-2,4-dicarboxilato se añadieron 50 ml de etanol y 50 ml de dicloroetano, seguido de refrigeración con hielo. Se añadieron en porciones 932 mg de borohidruro sódico a la misma, seguido de agitación durante 1 hora en refrigeración con hielo y además a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de la refrigeración con hielo, la solución de reacción, se añadieron 5 ml de ácido clorhídrico 6 M a la misma, seguido de agitación durante 5 minutos y concentración. Se añadió a la misma una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo-isopropanol (10:1) y el secado sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de concentración a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 0,7 g de 4-(hidroximetil)piridin-2-carboxilato de etilo (Ejemplo de producción 53-1) y 1,6 g de 2-(hidroximetil)isonicotinato de etilo (Ejemplo de producción 53-2), respectivamente.

Ejemplo de producción 54

15 A 1,6 g de 1-(6-metoxipiridin-2-il)etanamina se le añadió 23,7 ml de una solución acuosa al 47 % ácido bromhídrico, seguido de agitación a 80 °C durante 60 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, el residuo se lavó con éter dietílico para obtener 2,95 g de hidrobromuro de 6-(1-aminoetil)piridin-2(1H)-ona en forma de un sólido de color pardo pálido.

Ejemplo de producción 55

20 A una solución de 2,31 g de 1H-pirazol-3-carboxilato de *tert*-butilo y 6,98 g de N-(2-bromoetil)ftalimida en DMF (65 ml) se le añadieron 8,95 g de carbonato de cesio a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-hexano) para obtener 1,51 g de 1-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)etil]-1H-pirazol-3-carboxilato de *tert*-butilo en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 56

25 A una mezcla de 2,92 g de (2-hidroxifenilo)acetoniitrilo, 4,71 g de bromoacetato de *tert*-butilo y 110 ml de DMF se le añadieron 6,06 g de carbonato potásico a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando hexano/acetato de etilo como disolvente eluyente para obtener 5,29 g de [2-(cianometil)fenoxi]acetato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo de producción 57

35 Una mezcla de 1,38 g de 6-(hidroximetil)piridin-2(1H)-ona, 2,15 g de bromoacetato de *tert*-butilo, 3,07 g de óxido de plata y 33 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y después a 60 °C durante 12 horas. El material insoluble se separó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, seguido del lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 1,92 g de {[6-(hidroximetil)piridin-2-il]oxi}acetato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo de producción 58

40 A una mezcla de 1,00 g de 3-hidroxibenzaldehído, 1,80 g de (R)-lactato de *tert*-butilo, 2,58 g de trifenilfosfina, y 40 ml de THF se le añadieron 1,71 g de azodicarboxilato de dietilo a temperatura ambiente, seguida de agitación durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, seguido del lavado con una solución acuosa al de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 1,49 g de (2S)-2-(3-formilfenoxi)propanoato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

50 A una solución de 1,48 g de (2S)-2-(3-formilfenoxi)propanoato de *tert*-butilo en metanol(30 ml) se le añadieron 0,48 g de borohidruro sódico en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo, añadido con agua, se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M, y se extrajo con acetato de etilo. El extracto se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 1,38 g de (2S)-2-[3-(hidroximetil)fenoxi]propanoato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de producción 59

Una solución de 2,90 g de ácido 1,3-fenilen diacético, 3,00 g de 4-metoxibencilbromuro y 2,99 g de hidrogenocarbonato potásico en 15 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 36 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de neutralización con ácido clorhídrico 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la concentración a presión reducida, se obtuvieron 4,72 g de una sustancia oleosa incolora. Una mezcla de la sustancia oleosa incolora obtenida (4,72 g), 2,42 g de HOBt, 2,78 g de hidrocloreuro de WSC, 3,99 g de cloruro de amonio, 7,55 g de trietilamina y 18 ml de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener [3-(2-amino-2-oxoetil)fenil]acetato de 4-metoxibencilo en forma de un sólido incoloro.

A una solución de 1,31 g de [3-(2-amino-2-oxoetil)fenil]acetato de 4-metoxibencilo en piridina (20 ml) se le añadieron 718 mg de cloruro de metanosulfonilo en refrigeración con hielo, seguido de agitación durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico, una solución acuosa saturada al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y después una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 1,25 g de [3-(cianometil)fenil]acetato de 4-metoxibencilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo de producción 60

Una mezcla de 5,05 g de ácido 5-metil-2-furancarboxílico, 7,14 g de CDI y 40 ml de DMF se agitó a 50 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadieron 6,71 g de DBU y 6,53 g de 2-metil-2-propanol a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50 °C durante 48 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se diluyó con éter dietílico y se lavó con una solución acuosa al 5 % de cloruro de amonio, una solución acuosa saturada al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y después una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo) para obtener 2,82 g de 5-metil-2-furancarboxilato de *tert*-butilo en forma de una sustancia oleosa de color amarillo.

Ejemplo de producción 61

A una solución de 1643 mg de 1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etanona en 25 ml de etanol se le añadieron 0,72 ml de una solución acuosa al 50 % de hidroxilamina, seguido de agitación durante una noche. La solución de reacción se concentró a presión reducida para obtener 1806 mg de 1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etanona oxima en forma de una sustancia amorfa.

Ejemplo de producción 62

A una mezcla de 2,06 g de {[6-[(hidroximetil)piridin-2-il]oxi]acetato de *tert*-butilo, 2,60 g de trifenilfosfina, 2,70 g de ftalimida y 40 ml de THF se le añadieron 1,73 g de azodicarboxilato de dietilo a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 36 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido del lavado con una solución acuosa al 5 % de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 2,33 g de ácido {[6-[(1,3-dioxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)metil]piridin-2-il]oxi}acético en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo de producción 63

A una mezcla de 1266 mg de benzoato de {2-[(tetrahidro-2H-piran-2-iloxi)metil]piridin-4-il}metilo y 25 ml de metanol se le añadieron 1166 mg de p-toluenosulfonato de piridinio, seguido de agitación durante 2 horas. Una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo se añadieron a la misma para la extracción, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener 941 mg de benzoato de [2-(hidroximetil)piridin-4-il]metilo en forma de una sustancia amorfa.

Los Compuestos de los Ejemplos de producción 64 a 371 se prepararon de la misma manera que en los métodos de los Ejemplos de producción 1 a 63 y los métodos de los Ejemplos que se describirán posteriormente, usando cada uno de los correspondientes materiales de partida. Las estructuras y los datos fisicoquímicos de los Compuestos de los Ejemplos de producción se muestran en las Tablas 14 a 69.

Ejemplo 1 (no forma parte de la invención)

A una solución de 808 mg de ácido 3,4-*cis*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico, 0,3 ml de feniletilamina y 405 mg de HOBt en diclorometano (20 ml) se le añadieron 576 mg de hidrocloreuro de WSC a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 2 horas. A la solución de reacción se le

añadió cloroformo y la fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo) para obtener 902 mg de 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 2 (no forma parte de la invención)

A una mezcla de 202 mg de ácido 3,4-*cis*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico y 5 ml de diclorometano se le añadieron 0,055 ml de cloruro de oxalilo y una gota de DMF en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y el residuo obtenido se disolvió en 5 ml de THF, y se añadieron al mismo 0,13 ml de feniletilamina y 0,07 ml de trietilamina, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, añadida con acetato de etilo y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo) y después el producto en bruto obtenido se recogió por filtración usando éter dietílico para obtener 127 mg de 3,4-*cis*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-feniletíl-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 3 (no forma parte de la invención)

A una mezcla de 254 mg de 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-[2-(2-piridinilo)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 5 ml de diclorometano se le añadieron 173 mg de ácido *m*-cloroperbenzoico en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, se lavó con una solución acuosa al 10 % de hidrogenosulfito sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y después se recristalizó a partir de etanol para obtener 138 mg de 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-N-[2-(1-oxidopiridin-2-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 4 (no forma parte de la invención)

A 654 mg del éster etílico de N-[[3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]-β-alanina se le añadieron 5 ml de THF, 2 ml de metanol y 5 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50 °C durante 3 horas. Después de la neutralización mediante la adición de ácido clorhídrico 1 M, se añadió acetato de etilo para la extracción. La fase orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico en este orden, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El sólido de color blanco obtenido se recristalizó en acetato de etilo para obtener 294 mg de N-[[3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]-β-alanina en forma de un cristal en polvo incoloro.

Ejemplo 5 (no forma parte de la invención)

A 410 mg de {2-[3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(2-feniletíl)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]etil}carbamato de *tert*-butilo se le añadieron 4 ml de una solución 4 M de cloruro de hidrógeno/acetato de etilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y después se añadieron cloroformo y una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se recristalizó en acetato de etilo-hexano para obtener 192 mg de 2-(2-aminoetil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo incoloro.

Ejemplo 6 (no forma parte de la invención)

A una solución de 537 mg de 3,4-*trans*-2-(*trans*-4-aminociclohexil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 10 ml de diclorometano se le añadieron 0,33 ml de una solución acuosa de formalina y 893 mg de triacetoxiborohidruro sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato sódico anhidro, y el disolvente se evaporó. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol), y el sólido de color blanco obtenido se recristalizó en acetato de etilo para obtener 82 mg de 3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-2-[*trans*-4-(dimetilamino)ciclohexil]-1-oxo-N-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 7 (no forma parte de la invención)

A una solución de 2,03 g de ácido 3,4-*trans*-2-ciclopentil-1-oxo-4-[(2-feniletíl)carbamoíl]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico en 20 ml de THF se le añadieron 810 mg de CDI, seguido de agitación en calentamiento a 50 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, una mezcla de 200 mg de borohidruro sódico y 10 ml de agua se añadió a la misma, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico, y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo), y el sólido obtenido se recristalizó en acetato de etilo para obtener 255 mg de 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(hidroximetil)-1-oxo-N-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 8 (no forma parte de la invención)

A 304 mg de (3RS,4RS)-N-(benciloxi)-3-(4-metil-3-nitrofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida se añadieron 10 ml de ácido acético y 560 mg de hierro reducido, seguido de agitación a 50 °C durante una noche. A la solución de reacción se le añadió metanol, seguido de filtración a través de Celite, y después de la concentración se añadieron a la misma licor madre, acetato de etilo y agua para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo:metanol). El sólido obtenido se hizo en hidrocioruro usando una solución 4 M de hidrógeno cloruro/acetato de etilo y se recristalizó a partir de alcohol isopropílico para obtener 180 mg de hidrocioruro de (3RS,4RS)-3-(3-amino-4-metilfenil)-N-(benciloxi)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo de color amarillo pálido.

Ejemplo 9 (no forma parte de la invención)

A 393 mg de 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(hidroximetil)-1-oxo-N-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida se le añadieron 10 ml de THF y 44 mg de hidruro sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió 161 mg de 4-clorobencilbromuro, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadieron acetato de etilo y agua para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo) y el sólido obtenido se cristalizó en éter-hexano y se recogió por filtración para obtener 134 mg de 3,4-*trans*-3-[(4-clorobencil)oxi]metil]-2-ciclopentil-1-oxo-N-(2-feniletíl)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo incoloro.

Ejemplo 10 (no forma parte de la invención)

A una solución de 573 mg de (3RS,4RS)-N-(2-cloroetil)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 10 ml de DMF se le añadieron 150 mg de yoduro sódico y 340 mg de 1H-pirazol, seguido de agitación a 100 °C durante 24 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener un cristal incoloro. El cristal se recristalizó en etanol para obtener 176 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-[2-(1H-pirazol-1-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo incoloro.

Ejemplo 11

A una mezcla de 270 mg de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-aminociclohexil]-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 5 ml de piridina se le añadieron 0,11 ml de anhídrido acético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro, y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener un cristal incoloro. El cristal obtenido se añadió con éter dietílico y se recogió por filtración para obtener 55 mg de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-acetamidaciclohexil]-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo incoloro.

Ejemplo 12

A una mezcla de 538 mg de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-aminociclohexil]-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 2,5 ml de piridina se le añadieron 0,15 ml de cloruro de metanosulfonilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución

acuosa 1 M de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo) y después se recrystalizó a partir de acetato de etilo-hexano para obtener 206 mg de (3RS,4RS)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo incoloro.

Ejemplo 13

A un líquido mezcla de 200 mg de (3RS,4RS)-2-((1SR,2SR)-2-aminociclohexil)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 40 ml de dimetoxietano se le añadieron 357 mg de sulfamida, seguido de agitación a 80 °C durante 2 días. La solución de reacción se concentró, añadida con cloroformo y después se calentó con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol), se cristalizó a partir de acetato de etilo y se recogió por filtración para obtener 62 mg de (3RS,4RS)-2-((1SR,2SR)-2-[(aminosulfonil)amino]ciclohexil)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 14 (no forma parte de la invención)

A un líquido mezcla de 269 mg de (3RS,4RS)-2-((1SR,2SR)-2-aminociclohexil)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 5 ml de cloroformo se le añadieron 0,21 ml de cloruro dimetilsulfamóilo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 horas, y adicionalmente a 60 °C durante 24 horas. Además, se añadieron 500 mg de carbonato sódico a la misma, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. Además, se añadieron 0,21 ml de cloruro dimetilsulfamóilo cloruro a la misma, seguido de agitación a 60 °C durante 5 horas. Después de enfriarse la solución de reacción, después se llevó a cabo una operación de separación líquida usando agua y cloroformo. La fase orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 M, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener una sustancia amorfa incolora. La sustancia amorfa obtenida se cristalizó con acetato de etilo para obtener 99 mg de (3RS,4RS)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-((dimetilamino)sulfonilamino)amino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 15 (no forma parte de la invención)

A un líquido mezcla de 269 mg de (3RS,4RS)-2-((1SR,2SR)-2-aminociclohexil)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 20 ml de etanol se le añadieron 53 mg de nitrourea, seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se enfrió y después se concentró, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol), después se cristalizó con acetonitrilo y se recogió por filtración para obtener 155 mg de (3RS,4RS)-N-(benciloxi)-2-((1SR,2SR)-2-(carbamoilamino)ciclohexil)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 16 (no forma parte de la invención)

A un líquido mezcla de 269 mg de (3RS,4RS)-2-((1SR,2SR)-2-aminociclohexil)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 5 ml de DMF se le añadieron 58 mg de carbonato sódico y 119 mg de hidrocloreto etanimidotoato de metilo, seguido de agitación a 60 °C durante 1 hora. A partir de entonces, mientras se agitaba a 60 °C, se añadieron 233 mg más de carbonato sódico y 478 mg de hidrocloreto de etanimidotoato de metilo en cuatro porciones divididas cada hora. Después de enfriarse la solución de reacción, se añadió agua a la misma, seguido de la extracción con cloroformo-alcohol isopropílico (5:1). La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol-amoniaco acuoso) y después se cristalizó con acetato de etilo para obtener 113 mg de (3RS,4RS)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-(etanimidoilamino)ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 17 (no forma parte de la invención)

Se mezclaron 644 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-hidroxiciclohexil)-N-[2-(2-metoxi-6-metilpiridin-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 1,92 g de hidrocloreto de piridina, seguido de calentamiento de temperatura ambiente a 200 °C durante 15 minutos. La mezcla fundida se dejó enfriar y después se sometió a una operación de separación líquida usando agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 480 mg de un producto de polaridad baja y 146 mg de un producto de polaridad alta. El producto de polaridad baja se cristalizó con acetato de etilo para obtener 277 mg de (3RS,4RS)-2-((1SR)-ciclohex-2-en-1-il)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[2-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida (Ejemplo 17-1) en forma de un cristal de color blanco. El producto de polaridad alta se recrystalizó con acetato de

etilo-etanol para obtener 85 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-hidroxiciclohexil]-N-[2-(6-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-il)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida (Ejemplo 17-2) en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 18

5 A un líquido mezcla de 456 mg de (3RS,4RS)-N-[(3-cianobencil)oxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-
 [(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 15 ml de DMF se le añadieron
 139 mg de azida sódica y posteriormente 114 mg de cloruro de amonio a temperatura ambiente, seguido de
 calentamiento a 100 °C y agitación durante 12 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente,
 después se añadió con agua y se extrajo con cloroformo. Después del secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el
 10 disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-
 metanol). El producto en bruto purificado obtenido de este modo se recrystalizó con etanol-agua para obtener 171 mg
 de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-[[3-(2H-tetrazol-5-il)bencil]
 oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 19

15 Una mezcla de 730 mg de 3-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-
 oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)oxi]metil]fenoxi]acetato de *tert*-butilo, 5 ml de dicloroetano y 5 ml
 de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a
 presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente:
 cloroformo-metanol). El producto en bruto purificado obtenido de este modo se recrystalizó en acetato de etilo para
 20 obtener 184 mg de ácido 3-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-
 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)oxi]metil]fenoxi]acético en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 20

A una solución de 330 mg de ácido 3-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)
 amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)oxi]metil]benzoico en 5 ml de DMF se le
 25 añadieron 122 mg de CDI, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de
 reacción se le añadieron 71 mg de metano sulfonamida y 0,11 ml de DBU, seguido de agitación a temperatura
 ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido del lavado con ácido
 clorhídrico 1 M y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de
 magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel
 30 de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener un producto en bruto purificado. Este se recrystalizó con
 acetonitrilo-agua para obtener 273 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]
 ciclohexil]-N-[[3-[(metilsulfonil)carbamoil]bencil]oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de
 un cristal de color blanco.

Ejemplo 21 (no forma parte de la invención)

35 A una solución de 128 mg de (3RS,4RS)-N-(cianometoxi)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]
 ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 1,92 ml de metanol se le añadieron 0,018 ml de una
 solución de hidroxilamina a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 40 °C y agitación durante una noche.
 La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el cristal precipitado se recogió después por filtración
 para obtener 26 mg de (3RS,4RS)-N-[2-amino-2-(hidroxiimino)etoxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)
 40 amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 22

A un líquido mezcla de 300 mg de (3RS,4RS)-N-[[3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil]oxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-
 [(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 30 ml de
 45 acetonitrilo se le añadieron 132 mg de 1,1'-carbonotioilo de bis(1H-imidazol) y 0,27 ml de DBU en refrigeración con
 hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró y después
 se añadió con 50 ml de agua y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma hasta que el pH alcanzó de 4 a 5.
 Después de la extracción con acetato de etilo, el lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y el
 secado sobre sulfato de magnesio anhidro, el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en
 columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol). El producto en bruto purificado obtenido de este modo se
 50 añadió con acetato de etilo y se recogió por filtración para obtener 61 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-
 [(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-[[3-(5-tioxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]oxi]-1,2,3,4-
 tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 23

A un líquido mezcla de 280 mg de (3RS,4RS)-N-[[3-[amino(hidroxiimino)metil]bencil]oxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-
 [(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 10 ml de DMF se
 55 añadieron 0,037 ml de piridina y posteriormente 0,084 ml de 2-etilhexilo cloroformato en refrigeración con hielo,

seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 30 minutos. A la solución de reacción se añadió acetato de etilo, seguido de lavado con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 305 mg de (3RS,4RS)-N-[(3-{amino}[[[(2-etilohexil)oxi]carbonil]oxi]imino]metil]benciloxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de una sustancia de color blanco. A 290 mg del presente compuesto se le añadieron 6 ml de NMP, seguido de agitación a 140 °C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió y después se añadieron 50 ml de agua a la misma, seguido de agitación. El sólido precipitado se recogió por filtración. Este sólido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol), después se cristalizó con acetonitrilo-agua y se recogió por filtración para obtener 101 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-[(3-(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)bencil]oxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 24

A una solución de 500 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-[(1-tritil-1H-1,2,4-triazol-3-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 7,5 ml de metanol se le añadieron gota a gota 0,25 ml de ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, seguido de la extracción con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 282 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-(1H-1,2,4-triazol-3-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 25

Una solución de 400 mg de (3RS,4RS)-6-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 245 mg de pentametilbenceno en 15 ml de ácido trifluoroacético se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El ácido trifluoroacético se evaporó a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato sódico anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se solidificó con acetato de etilo-alcohol isopropílico y se recogió por filtración para obtener 350 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-6-hidroxi-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 26 (no forma parte de la invención)

A una solución de 644 mg de (3RS,4RS)-N-[(4-*terc*-butoxibencil)oxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 8,4 ml de diclorometano se le añadieron 0,94 ml de ácido trifluoroacético en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución se concentró a presión reducida y después se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 363 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-hidroxi-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 27 (no forma parte de la invención)

A un líquido mezcla de 350 mg de 1,2-*cis*-2-[3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(2-feniletil)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]ciclohexanocarboxilato de etilo, 25 ml de THF y 25 ml de etanol se le añadió 1 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 60 horas y adicionalmente a 60 °C durante 8 horas. Después de la evaporación del disolvente, se realizó una operación de separación líquida usando ácido clorhídrico 1 M y cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol). El residuo obtenido se lavó con éter diisopropílico-acetato de etilo para obtener 144 mg de etilo 1,2-*trans*-2-[3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(2-feniletil)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]ciclohexanocarboxilato en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 28 (no forma parte de la invención)

A un líquido mezcla de 334 mg de 1,2-*cis*-2-[3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(piridin-2-ilmetoxi)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]ciclohexanocarboxilato de 2-(trimetilsililetilo) y 5 ml de THF se le añadieron 0,60 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadieron 20 ml de DMF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas, después la evaporación de THF a presión reducida y de nuevo agitación a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se calentó a 60 °C y se agitó durante 2 horas, y después se añadieron adicionalmente a la misma 0,30 ml de una solución de fluoruro de tetrabutilamonio 1 M en THF, seguido de agitación

a 60 °C durante 2 horas. Después de la evaporación del disolvente a presión reducida, se añadió ácido clorhídrico 1 M y se añadió a la misma una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico hasta que el pH alcanzó 2. La solución se extrajo con acetato de etilo y cloroformo, y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y después el residuo obtenido se lavó con acetato de etilo para obtener 156 mg de ácido 1,2-*cis*-2-[3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[[piridin-2-ilmetoxi]carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]ciclohexanocarboxílico en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 29

A una solución de 1000 mg de (3RS,4RS)-N-[2-amino-2-(hidroxiimino)etoxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 26 ml de dicloroetano se le añadieron gota a gota 0,4 ml de piridina, y después se añadieron gota a gota a la misma 0,23 ml de cloro(oxo)acetato de metilo en refrigeración con hielo, seguido de agitación a 0 °C durante 10 minutos, a temperatura ambiente durante 20 minutos y a 80 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con ácido clorhídrico 0,1 M y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 670 mg de 3-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de metilo en forma de una sustancia amorfa de color blanco.

Ejemplo 30

A 400 mg de ácido (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico se le añadieron 8 ml de DMF, 243 mg de O-[3-(tetrahydro-2H-piran-2-ilo oxi)bencil]hidroxilamina, 159 mg de HOBt y 243 mg de WSC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se añadió con acetato de etilo y agua para llevar a cabo una operación de separación líquida, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadió metanol, y se añadió gota a gota al mismo ácido clorhídrico concentrado en refrigeración con hielo, seguido de agitación en refrigeración con hielo durante 1 hora. El cristal precipitado se recogió por filtración para obtener 275 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[(3-hidroxibencil)oxi]-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 31

A una solución de 323 mg de 3-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]oxi]metil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]macetato de etilo en 6,5 ml de metanol se le añadieron 66 mg de carbonato potásico, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, seguido de lavado con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y después se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 157 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[[5-(hidroximetil)-1,2,4-oxadiazol-3-il]metoxi]-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 32 (no forma parte de la invención)

Mediante condensación de ácido 4-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]butanoico y etilamina usando WSC y HOBt según el Ejemplo 1, se obtuvo (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[4-(etilamino)-4-oxobutil]-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 33 (no forma parte de la invención)

Mediante condensación de ácido 3,4-*trans*-2-ciclopentil-1-oxo-4-[(2-feniletil)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico y bencilamina usando WSC y HOBt según el Ejemplo 1, se obtuvo 3,4-*trans*-3-bencilcarbamoil-2-ciclopentil-1-oxo-N-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 34 (no forma parte de la invención)

Mediante condensación de ácido *cis*-4-[3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(2-feniletil)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-il]ciclohexanocarboxílico y 1-metilpiperazina usando WSC y HOBt según el Ejemplo 1, se obtuvo 3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-2-*cis*-4-[(4-metilpiperazin-1-il)carbonil]ciclohexil)-1-oxo-N-(2-feniletil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 35

Mediante condensación de (3RS,4RS)-2-[(1SR,2SR)-2-aminociclohexil]-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y ácido hidroxiaacético usando WSC y HOBt según el Ejemplo 1, se obtuvo (3RS,4RS)-N-(benciloxi)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-(glicolilamino)ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 36 (no forma parte de la invención)

Mediante tratamiento de 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(3-piridinil)-1-oxo-N-feniletal-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida con ácido m-cloroperbenzoico según el Ejemplo 3, se obtuvo 3,4-*trans*-2-ciclopentil-3-(1-oxidopiridin-3-il)-1-oxo-N-feniletal-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 37 (no forma parte de la invención)

Mediante tratamiento de 3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-feniletal-2-[2-(3-piridinilo)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida con ácido m-cloroperbenzoico según el Ejemplo 3, se obtuvo 3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-N-feniletal-2-[2-(1-oxidopiridin-3-il)etil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 38 (no forma parte de la invención)

Mediante tratamiento de 4-{3,4-*trans*-2-ciclopentil-1-oxo-4-[(2-feniletal)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}benzoato de metilo con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico según el Ejemplo 4, se obtuvo ácido 4-{3,4-*trans*-2-ciclopentil-1-oxo-4-[(2-feniletal)carbamoil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il}benzoico en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 39 (no forma parte de la invención)

Mediante tratamiento de 4-{3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(2-feniletal)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)}propanoato de etilo con una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico según el Ejemplo 4, se obtuvo ácido 4-{3,4-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-1-oxo-4-[(2-feniletal)carbamoil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H-il)}propanoico en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 40

Mediante tratamiento de ácido 4-{{{[(3RS,4RS)-*trans*-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-*trans*-2-hidroxiciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil}amino}oxi}metil}benzoico con CDI y después con borohidruro sódico según el Ejemplo 7, se obtuvo (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-1,2-*trans*-2-hidroxiciclohexil]-N-[[4-(hidroximetil)bencil]oxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 41

A un líquido mezcla de 400 mg de (3RS,4RS)-N-[2-amino-2-(hidroxiimino)etoxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida y 40 ml de acetonitrilo se le añadieron 108 mg de CDI y 0,4 ml de DBU en refrigeración con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de la concentración de la solución de reacción, se añadieron a la misma acuosa saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo, seguido de extracción. La fase orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el disolvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 40 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil]-1-oxo-N-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazol-3-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 42

A una mezcla de 300 mg de ácido (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico y 6 ml de DMF se le añadieron dihidrocloruro de acetato de {5-[(aminooxi)metil]pirazin-2-il}metilo, 0,16 ml de trietilamina, 119 mg de HOBt y 200 mg de WSC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera saturada, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó a presión reducida. Al residuo se le añadieron 4,5 ml de metanol y 2,4 ml de una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas y después se añadió a la misma ácido clorhídrico 1 M para la neutralización. Se añadió cloroformo a la misma para la extracción, y la fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y después se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 73 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[[5-(hidroximetil)pirazin-2-il]metoxi]-2-[(1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal incoloro.

Ejemplo 43

A una solución de 350 mg de (3RS,4RS)-N-[2-amino-2-(hidroxiimino)etoxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 9,2 ml de dicloroetano se le añadieron gota a gota 0,15 ml de piridina. A la solución de reacción se le añadieron gota a gota 0,095 ml de 2-cloro-2-oxoacetato de etilo en refrigeración con hielo, seguido de 10 minutos a 0 °C, 20 minutos a temperatura ambiente y después calentamiento a reflujo durante 8 horas. La solución se enfrió a temperatura ambiente y acetato de etilo se añadió a la misma, seguido de lavado con ácido clorhídrico 0,1 M y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 323 mg de (3-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(mesil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]oxi]metil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)macetato de etilo.

Ejemplo 44

A una solución de 600 mg de 5-[[[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]oxi]metil]tiofen-3-carboxilato de metilo en 40 ml de THF se le añadió 45 mg de hidruro de litio y aluminio a -78 °C. La solución se calentó a 0 °C, seguido de agitación durante 3 horas. Se añadió sulfato sódico decahidratado a la misma, seguido de agitación durante 1 hora. Después de la retirada del sulfato sódico por filtración, la fase orgánica se secó añadiendo sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 162 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[[4-(hidroximetil)-2-tienil]metoxi]-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 45

A una solución de 500 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-6-nitro-l-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 10 ml de metanol-dioxano(1:1) se le añadieron 500 mg de níquel Raney, seguido de agitación durante 30 minutos en una atmósfera de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 300 mg de (3RS,4RS)-6-amino-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color negro.

Ejemplo 46

A una solución de 300 mg de (3RS,4RS)-6-amino-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida, 213 mg de formaldehído y 11 mg de ácido sulfúrico en 5 ml de THF se le añadieron 125 mg de borohidruro sódico a 0 °C, seguido de agitación durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua enfriada con hielo y la fase orgánica se extrajo con acetato de etilo. La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en columna sobre gel de sílice (eluyente: acetonitrilo-agua) para obtener 10 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-6-(dimetilamino)-2-((1R,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 47

Una solución de 343 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-(2-hidrazino-2-oxoetoxi)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 6,9 ml de THF se enfrió a 0 °C, y se añadieron a la misma 116 mg de 1,1'-carbonildiimidazol y 0,12 ml de trietilamina, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas y después agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la misma ácido clorhídrico 0,1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La solución se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se recristalizó en acetato de etilo para obtener 221 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-N-[(5-oxo-4,5-dihidro-1,3,4-oxadiazol-2-il)metoxi]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo de color blanco.

Ejemplo 48 (no forma parte de la invención)

A un líquido mezcla de 420 mg de ((6-[2-(((3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)etil]piridin-2-il)oxi)acetato de bencilo, 5 ml de DMF y 5 ml de etanol se le añadieron 84 mg de paladio al 5 %/carbono, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 15 minutos en una atmósfera de hidrógeno. Después de la separación del paladio/carbono por filtración, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 78 mg de ácido ((6-[2-(((3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)etil]piridin-2-il)oxi)acético en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 49 (no forma parte de la invención)

Una solución de 480 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[[6-(hidroximetil)piridin-2-il]metoxi]-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 4,8 ml de diclorometano se enfrió a 0 °C, se añadieron 4,5 mg de DMAP y 0,13 ml de piridina y después se añadieron gota a gota 0,7 ml de acético anhídrido, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. A la mezcla de reacción se le añadió agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener acetato de (6-[[acetil[[3-(2,4-diclorofenil)-2-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)oxi]metil]piridin-2-il)etilo.

Ejemplo 50 (no forma parte de la invención)

Una solución de 714 mg de (3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-N-{1-[6-(hidroximetil)piridin-2-il]etil}-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 14,3 ml de cloroformo se enfrió a 0 °C, y se añadieron a la misma 0,23 ml de trietilamina, 0,16 ml de anhídrido acético y 6,8 mg de DMAP en este orden, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, y se añadieron a la misma acetato de etilo-agua para separación líquida, seguido de lavado con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida para obtener acetato de {6-[1-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)etil]piridin-2-il)etilo.

Ejemplo 51 (no forma parte de la invención)

A 591 mg de ácido [(((3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)oxi]acético se le añadieron 8 ml de DMF, 200 mg de hidrazinacarboxilato de *tert*-butilo, 205 mg de HOBT y 388 mg de hidrocloreuro de WSC, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para llevar a cabo una operación de separación líquida. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó a presión reducida. Se añadieron a la misma 7,7 ml de diclorometano, seguido de refrigeración a 0 °C, y se añadieron a la misma 1,2 ml de ácido trifluoroacético, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 5 horas. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y se recristalizó a partir de acetato de etilo para obtener 417 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-(2-hidrazino-2-oxoetoxi)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal en polvo de color blanco.

Ejemplo 52

Una solución de 153 mg de benzoato de (6-[[(((3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino)oxi]metil]-1-oxidopiridin-3-il)metilo en 3 ml de etanol se enfrió a 0 °C, y se añadieron a la misma 32 mg de hidróxido sódico, seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas. La solución se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M y se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y cloroformo para la separación líquida. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 24 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[[5-(hidroximetil)-1-oxidopiridin-2-il]metoxi]-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida.

Ejemplo 53 (no forma parte de la invención)

A una solución de 700 mg de ácido (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico, 351 mg de 1-fenilmetanosulfonamida y 334 mg de DMAP en 10,5 ml de DMF se le añadieron 525 mg de WSC/hidrocloreuro, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió a la misma ácido clorhídrico 0,1 M, seguido de la extracción con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y después se añadieron a la misma acetato de etilo y una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico para la separación líquida. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. Se añadieron a la misma acetato de etilo y éter diisopropílico y el sólido precipitado se recogió por filtración para obtener 33 mg de (3RS,4RS)-N-(bencilsulfonyl)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1SR,2SR)-2-[(metilsulfonyl)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 54

A una solución de 566 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[(2,2-dimetil-4H-[1.3]dioxino[5,4-b]piridin-6-il)metoxi]-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en 11,3 ml de THF se le añadieron 3,2 ml de ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 1,6 ml más de ácido clorhídrico 1 M, seguido de agitación durante 2 días. La solución se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y después se extrajo con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y se recrystalizó a partir de acetato de etilo para obtener 196 mg de rel-(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[[5-hidroxi-6-(hidroximetil)piridin-2-il]metoxi]-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un cristal de color blanco.

Ejemplo 55

A una solución de 433 mg de acetato de 6-[(acetil{[3-(2,4-diclorofenil)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil}amino)oxi]metil]-1-oxidopiridin-2-il)etilo en 8,7 ml de metanol se le añadieron 160 mg de carbonato potásico, seguido de agitación. La solución se añadió con ácido clorhídrico 1 M y después con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se extrajo con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, y después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol). Se añadieron a la misma acetato de etilo, etanol y éter diisopropílico para la solidificación para obtener 164 mg de 3-(2,4-diclorofenil)-N-[[6-(hidroximetil)-1-oxidopiridin-2-il]metoxi]-2-[(2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 56 (no forma parte de la invención)

A una solución de 777 mg de acetato de {6-[1-[[[3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil}amino]etil]-1-oxidopiridin-2-il]etil} en 17 ml de metanol se le añadieron 0,21 ml de hidrazina monohidrato, seguido de agitación durante una semana. Se añadió a la misma acetato de etilo, seguido de agitación durante un tiempo y concentración, y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol). Se usaron acetato de etilo y éter diisopropílico para hacer un polvo, obteniendo de ese modo 501 mg de (3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-N-[1-[6-(hidroximetil)-1-oxidopiridin-2-il]etil]-2-[(1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 57

Una mezcla de 590 mg de ácido 3-[[[3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil}amino]oxi]metil]benzoico, 217 mg de CDI y 9 ml de DMF se agitó a 50 °C durante 1 hora, y después se añadieron a la misma 241 mg de carbonato de guanidina, seguido de agitación a la misma temperatura durante 3 horas. La solución de reacción se dejó enfriar y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo, y se lavó con una solución acuosa saturada al 5 % de hidrogenocarbonato sódico y después con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) y se recrystalizó a partir de acetonitrilo para obtener 348 mg de (3RS,4RS)-N-[(3-[(diaminometileno)carbamoil]bencil)oxi]-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-[(metilsulfonil)amino]ciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 58 (no forma parte de la invención)

A una mezcla de 990 mg de (3-{2-[[[3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-hidroxiciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil}amino]etil]fenilo)acetato 4-metoxibencilo y 10 ml de cloruro de etileno se le añadieron 10 ml de ácido trifluoroacético a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 4 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en 20 ml de metanol, y se añadieron al mismo 20 ml de una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 30 minutos. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida, y el residuo se diluyó con acetato de etilo y se neutralizó con ácido clorhídrico 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo, y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. La fase orgánica se concentró a presión reducida y el residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 339 mg de ácido (3-{2-[[[3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-hidroxiciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil}amino]etil]fenilo)acético en forma de un sólido incoloro.

Ejemplo 59 (no forma parte de la invención)

A una mezcla de 980 mg de (3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-hidroxiciclohexil]-N-[2-(3-hidroxifenilo)etil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida, 1160 mg de trifenilfosfina, 1080 mg de (2R)-2-

5 hidroxipropanato de *terc*-butilo y 30 ml de THF, se le añadieron 770 mg de azodicarboxilato de dietilo a temperatura ambiente, seguido de agitación durante 12 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución acuosa saturada al 5 % de hidrogenocarbonato sódico. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después se concentró a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (eluyente: cloroformo-metanol) para obtener 1460 mg de (2S)-2-(3-{2-[(3RS,4RS)-3-(2,4-diclorofenil)-2-[(1SR,2SR)-2-hidroxiciclohexil]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil)amino]etil)fenoxi)propanato de *terc*-butilo en forma de un sólido de color amarillo.

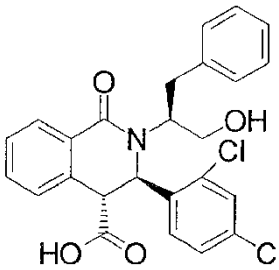
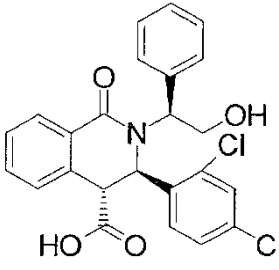
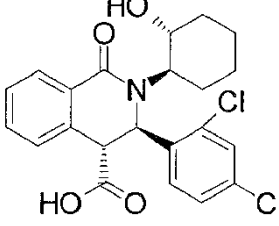
10 Los compuestos de los Ejemplos 60 a 899 como se muestran en las Tablas a continuación se prepararon de la misma manera que en los métodos de los Ejemplos 1 a 59, usando cada uno de los correspondientes materiales de partida. Las estructuras de cada uno de los Compuestos de los Ejemplos se muestran en las Tablas 70 a 275, y los procesos de producción y los datos fisicoquímicos de cada uno de los Compuestos de los Ejemplos se muestran en las Tablas 276 a 300.

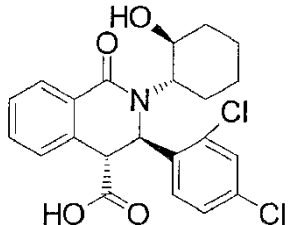
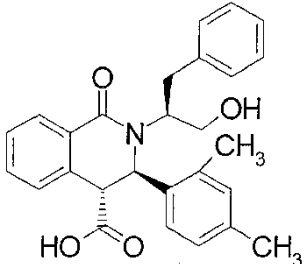
15 Además, las estructuras de los otros compuestos de la presente invención se muestran en las Tablas 301 a 302. Estos pueden sintetizarse fácilmente usando los procesos de producción como se han descrito anteriormente, los métodos descritos en los Ejemplos, métodos obvios para un experto en la materia o métodos modificados de los mismos.

Los compuestos descritos en los ejemplos que no son parte de la invención se marcan en las siguientes tablas 70 a 275 y 301 y 302 con "N.º". Tales marcas no se hicieron en las tablas 276 a 300.

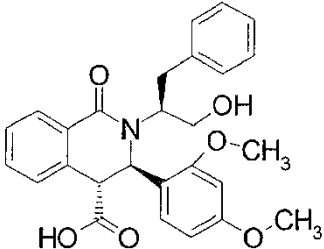
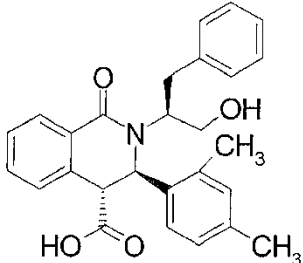
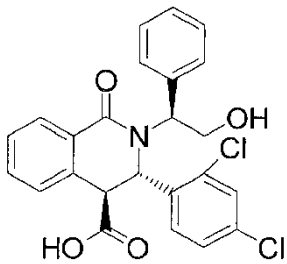
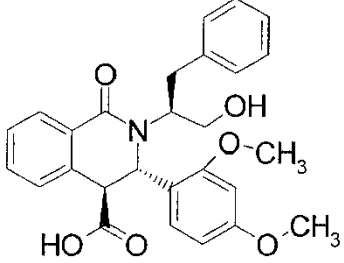
20 Las composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto que no es parte de la invención pueden ser parte de la invención ellas mismas según una realización adicional de la invención. En esta situación los compuestos en los ejemplos se marcan con el símbolo adicional "*" además del marcado "N.º".

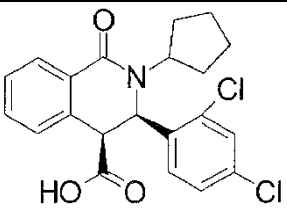
[Tabla 14]

Ejp.	Sin.	Estructura	Datos	Nota
64	P34		IEN+:471	
65	P34		IEN+:456	
34-2	P34		IEN-:434	mezcla racémica

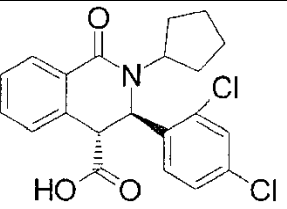
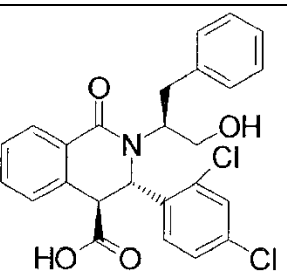
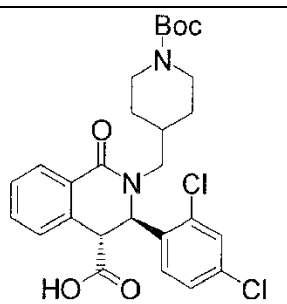
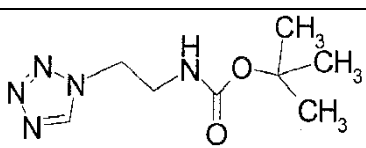
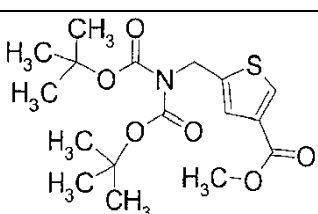
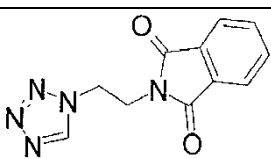
Ejp.	Sin.	Estructura	Datos	Nota
34-1	P34		IEN-:434	mezcla racémica
66	P34		IEN+:430	

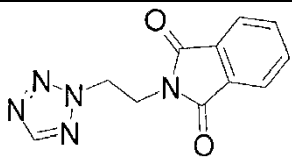
[Tabla 15]

67	P34		IEN+:462	
68	P34		IEN+:430	
69	P34		IEN+:456	
70	P34		IEN+:462	

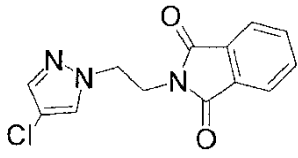
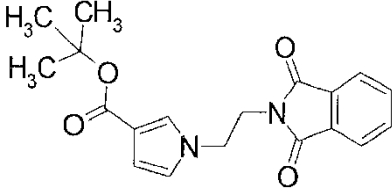
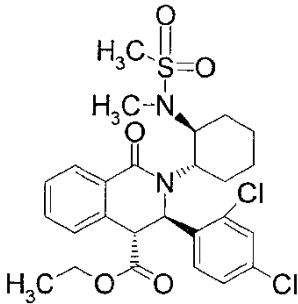
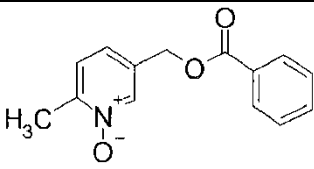
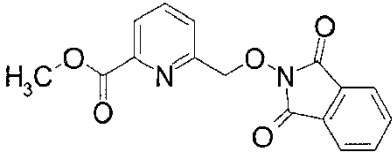
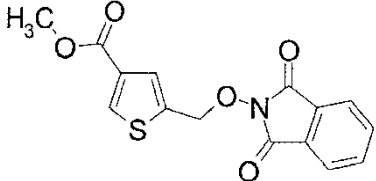
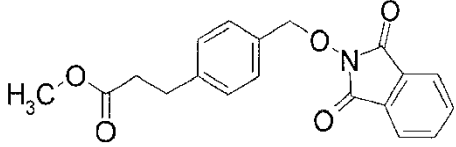
33-1	P33		IEN+:404	mezcla racémica
------	-----	---	----------	-----------------

[Tabla 16]

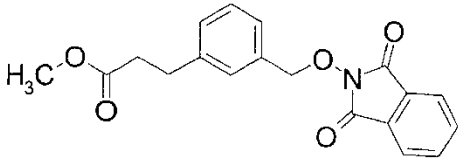
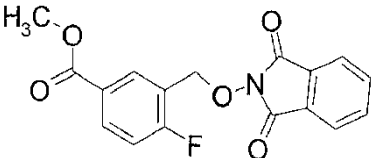
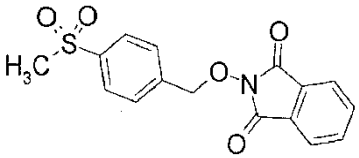
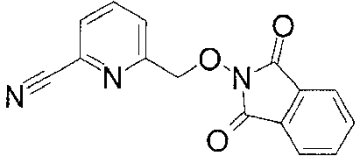
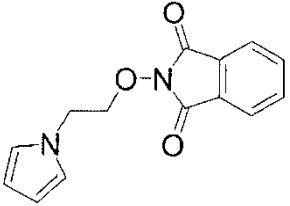
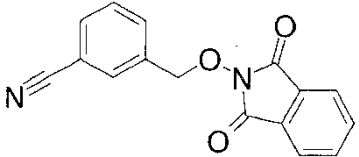
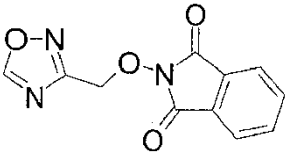
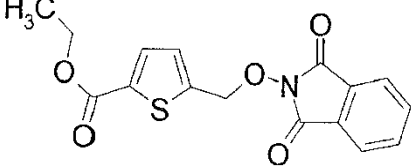
33-2	P33		IEN+:404	mezcla racémica
71	P34		IEN+:471	
72	P33		FAB+: 532	mezcla racémica
30	P30		IEN+: 214	
18	P18		FAB+: 372	
73	P31		IEN+: 244	

74	P31		IEN+: 244	
----	-----	---	-----------	--

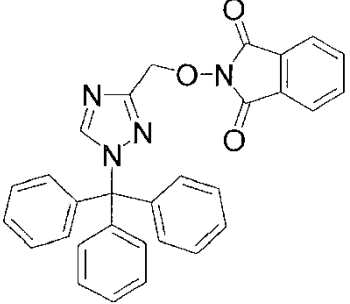
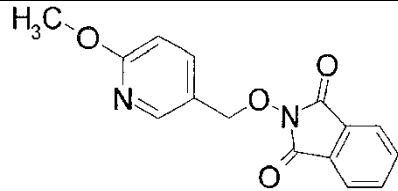
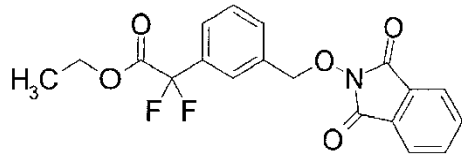
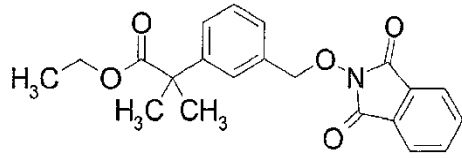
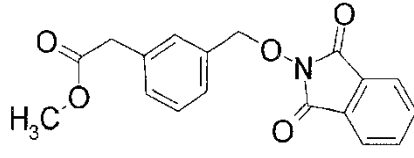
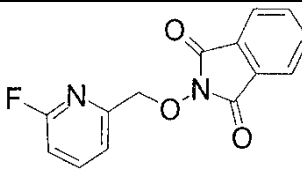
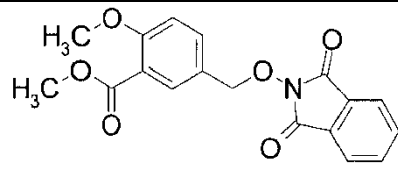
[Tabla 17]

75	P31		IEN+: 276	
31	P31		FAB+: 340	
37	P37		IEN+: 553	mezcla racémica
5	P5		FAB+: 244	
76	P17 P14		FAB+: 313	
77	P14		FAB+: 318	
78	P42		FAB+: 340	

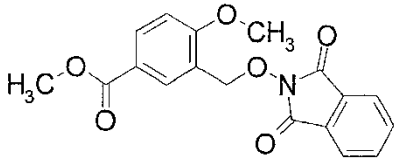
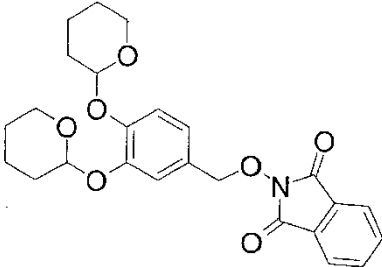
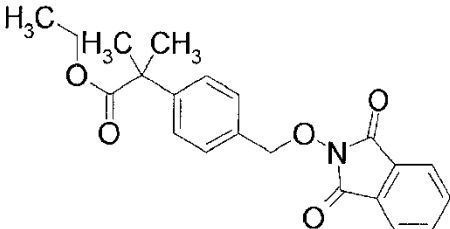
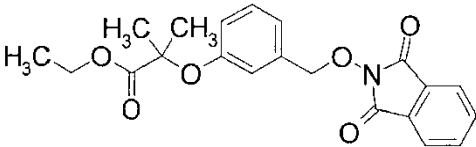
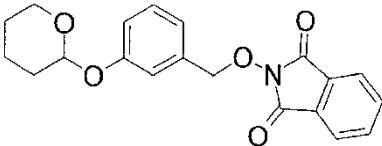
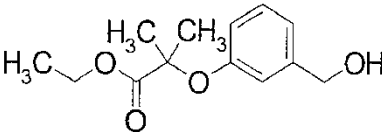
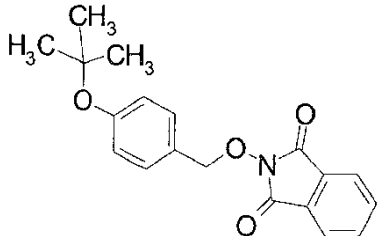
[Tabla 18]

79	P42		FAB+: 340
80	P14		IEN+: 330
14	P14		FAB+: 332
81	P14		FAB+: 280
82	P14		FAB+: 257
83	P14		FAB+: 279
84	P14		FAB+: 246
85	P14		FAB+: 332

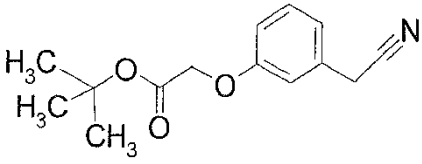
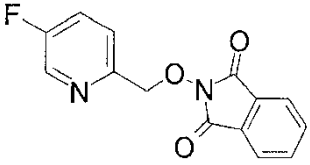
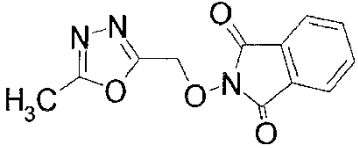
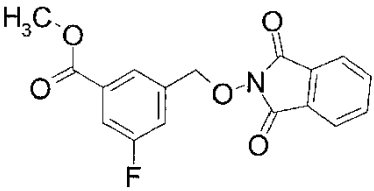
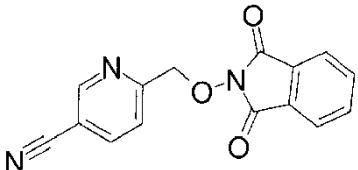
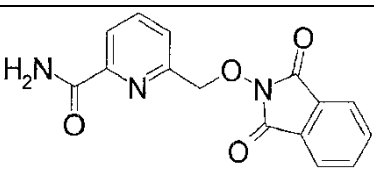
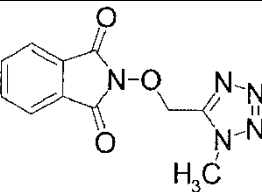
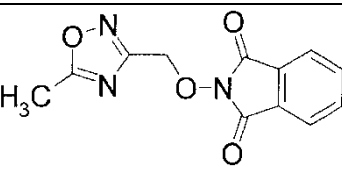
[Tabla 19]

86	P14		FAB+: 487
87	P14		FAB+: 285
88	P14		FAB+: 376
89	P42		FAB+: 368
90	P14		FAB+: 326
91	P14		FAB+: 273
92	P14		IEN+: 342

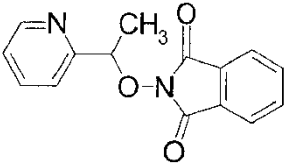
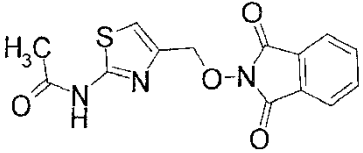
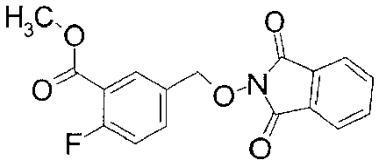
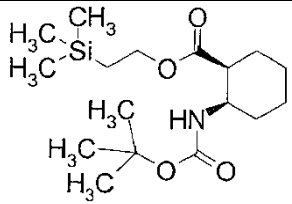
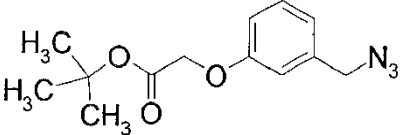
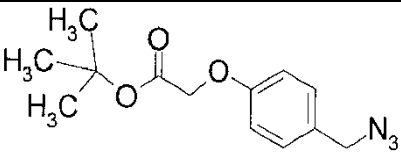
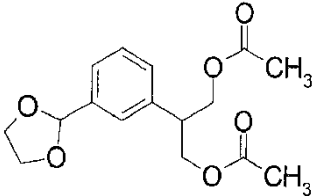
[Tabla 20]

93	P14		IEN+: 342
94	P42		FAB+: 454
95	P14		FAB+: 368
96	P42		FAB+: 384
97	P42		FAB+: 354
98	P14		EI+:238
99	P42		FAB+: 326

[Tabla 21]

100	P14		EI+: 247
42	P42		FAB+: 273
101	P14		FAB+: 260
102	P14		IEN+: 330
103	P14		IEN+: 280
104	P14		FAB+: 298
105	P14		FAB+: 260
106	P14		FAB+: 260

[Tabla 22]

107	P14		FAB+: 269	
108	P14		IEN+: 318	
109	P14		IEN+: 330	
25	P25		FAB+: 344	mezcla racémica
15	P15		FAB+: 263	
43	P43		FAB+: 263	
110	11		IEN+: 309	

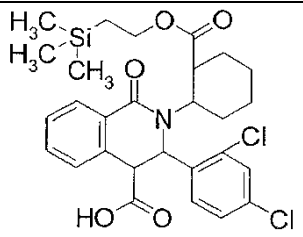
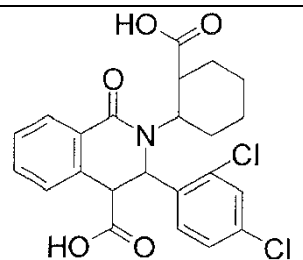
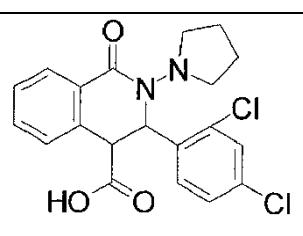
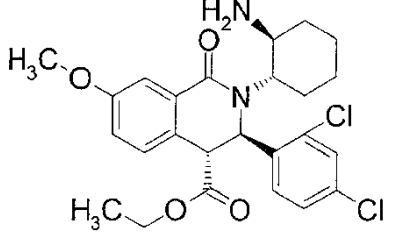
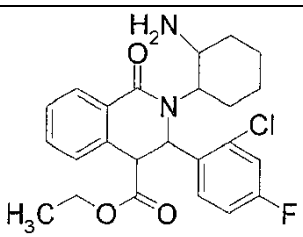
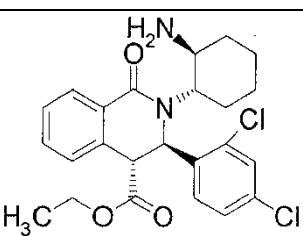
[Tabla 23]

111	11		FAB+: 503	mezcla racémica
112	P34		FAB+: 539	mezcla racémica
113	P34		IEN+: 433	
114	P34		FAB+: 463	mezcla racémica
115	P34		FAB+: 451	mezcla racémica
116	P34		FAB+: 447	mezcla racémica

[Tabla 24]

117	P34		IEN+: 463	mezcla racémica
118	P34		IEN+: 463	mezcla racémica
119	P34		FAB+: 451	mezcla racémica
120	P34		IEN+: 465	mezcla racémica
121	P33		FAB+: 491	
122	P33		FAB+: 488	1',2'-trans

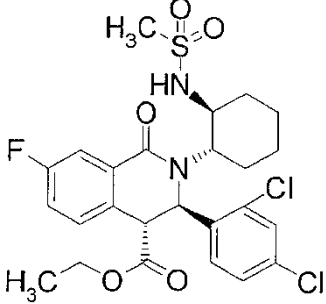
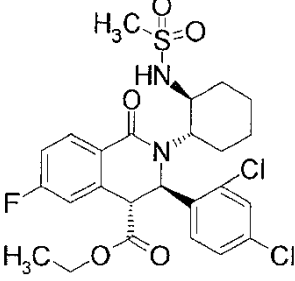
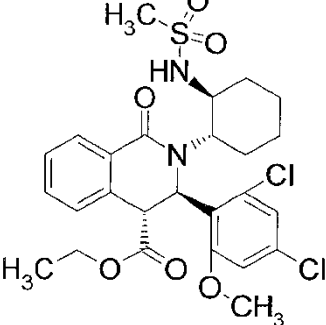
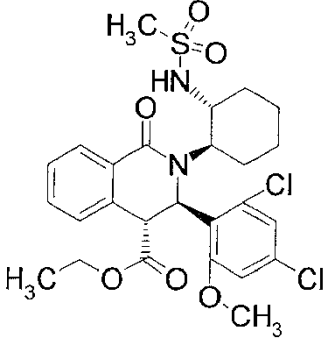
[Tabla 25]

123	P33		FAB+: 562	1',2'- <i>trans</i>
124	P33		FAB+: 462	1',2'- <i>trans</i>
125	P33		FAB+: 405	
126	P35		IEN+: 491	mezcla racémica
127	P34 P35		IEN+: 445	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
35	P35		IEN+: 461	mezcla racémica

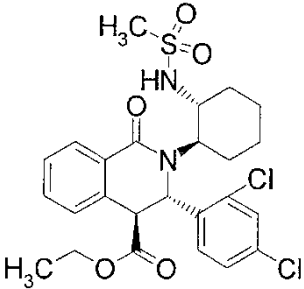
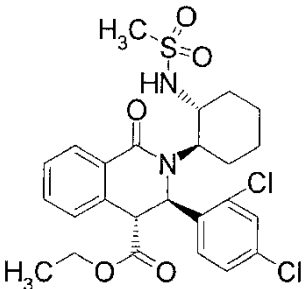
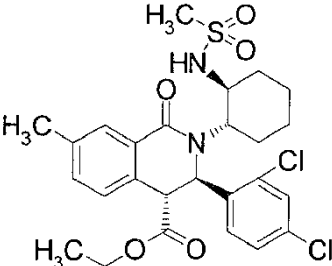
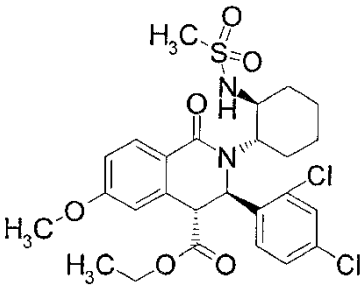
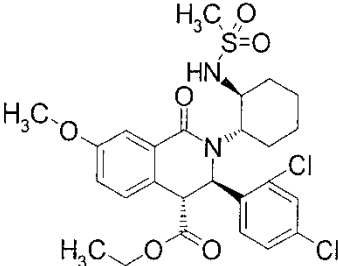
[Tabla 26]

128	P35		IEN+: 461	
11	P11		Cl+: 210	
17	P17		EI+: 190	
20	P20		Cl+: 365	
19	P19		EI+: 292	
4	P4		Cl+: 228	
21	P21		Cl+: 221	
129	P36		FAB+: 569	mezcla racémica

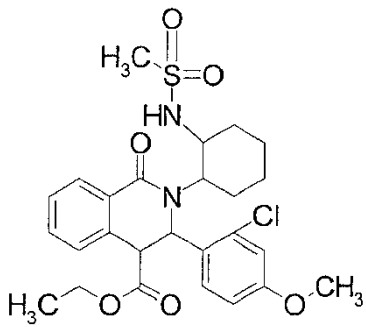
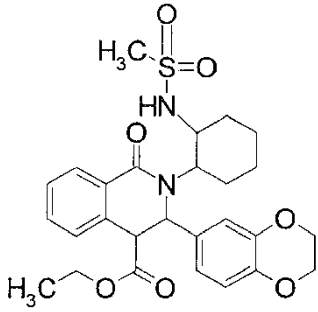
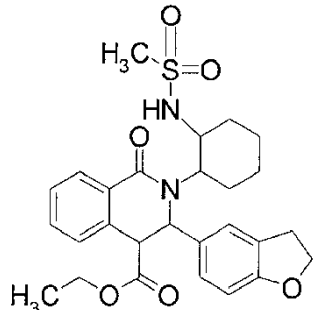
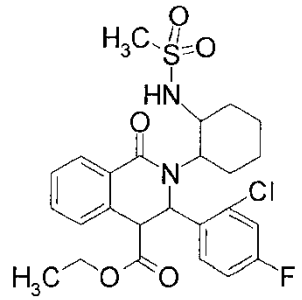
[Tabla 27]

130	P36		FAB+: 557	mezcla racémica
131	P36		FAB+: 557	mezcla racémica
132	P34 P35 P36		FAB+: 569	mezcla racémica
133	P34 P35 P36		FAB+: 569	mezcla racémica

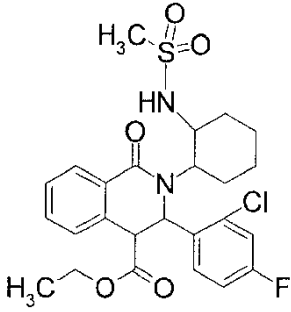
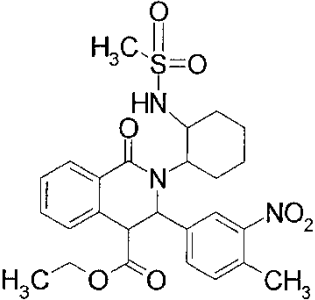
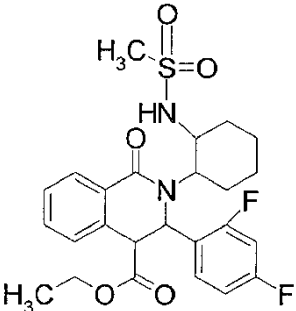
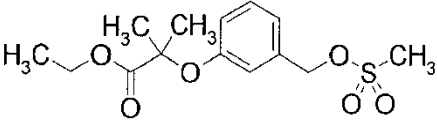
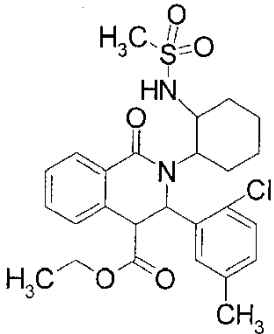
[Tabla 28]

134	P34 P35 P36		FAB+: 539	mezcla racémica
135	P34 P35 P36		FAB+: 539	mezcla racémica
136	P36		IEN+: 553	mezcla racémica
137	P36		FAB+: 569	mezcla racémica
138	P36		IEN+: 569	mezcla racémica

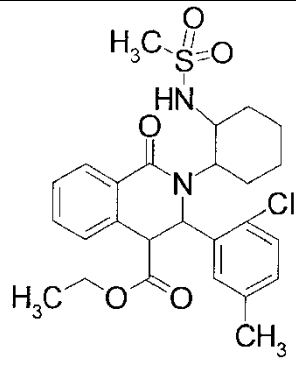
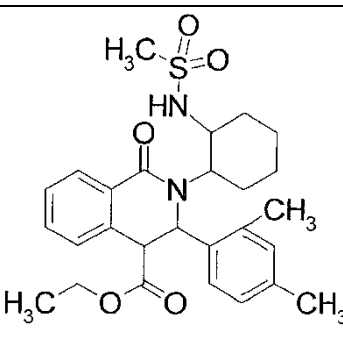
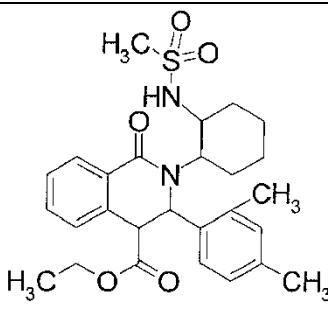
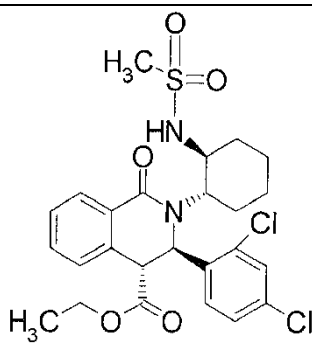
[Tabla 29]

139	P34 P35 P36		IEN+: 535	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
140	P34 P35 P36		FAB+: 529	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
141	P34 P35 P36		FAB+: 513	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
142	P36		IEN+: 523	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica

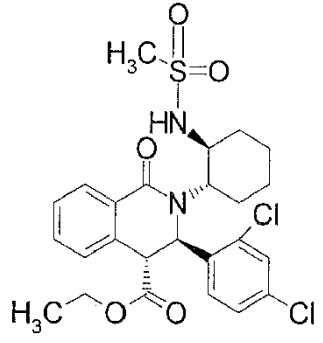
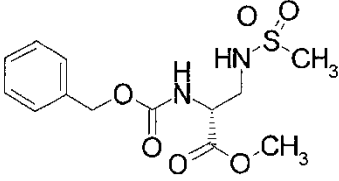
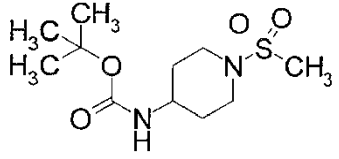
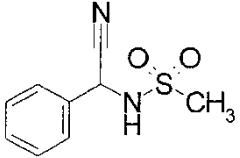
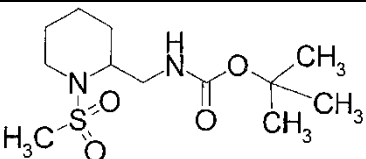
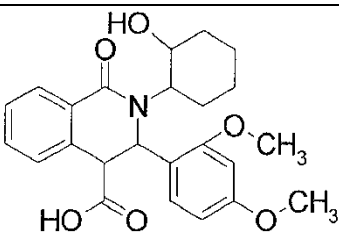
[Tabla 30]

143	P36		IEN+: 523	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
144	P35 P36		IEN+: 530	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
145	P34 P35 P36		FAB+: 507	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
146	P36		IEN+: 316	
147	P36		IEN+: 519	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar

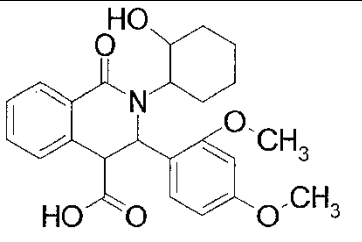
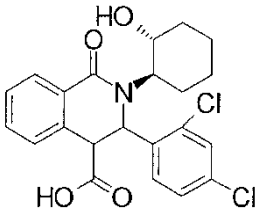
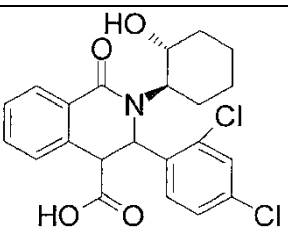
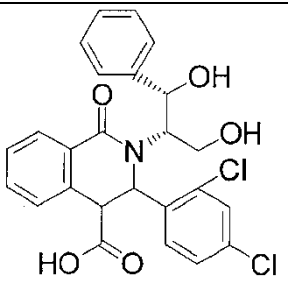
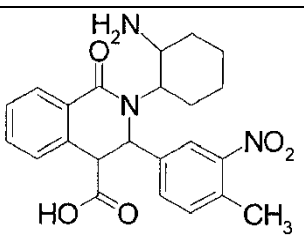
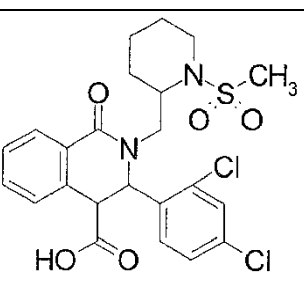
[Tabla 31]

148	P36		IEN+: 519	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar
149	P36		IEN+: 499	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar
150	P36		IEN+: 499	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar
36	P36		IEN+: 539	mezcla racémica

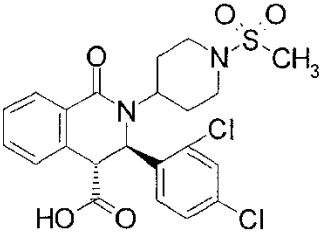
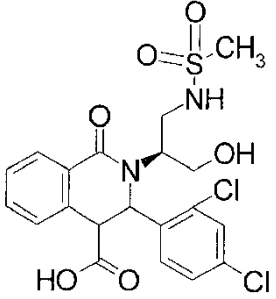
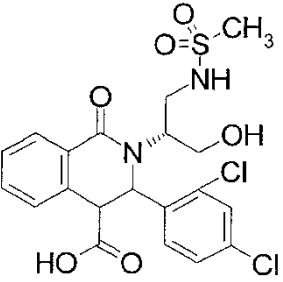
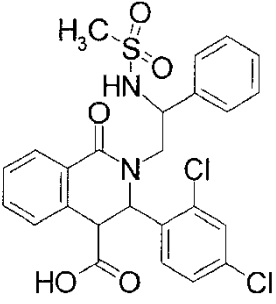
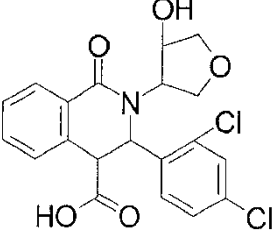
[Tabla 32]

151	P36		IEN+: 539	
152	P22		FAB+: 331	
22	P22		FAB+: 279	
153	P22		FAB-: 209	
154	P22		FAB+: 293	
155	P34		FAB+: 426	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar

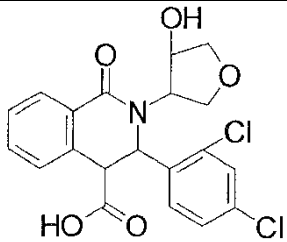
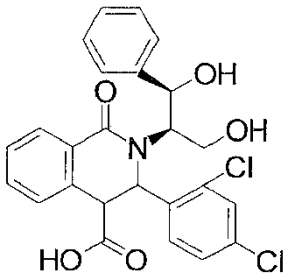
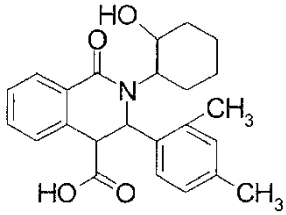
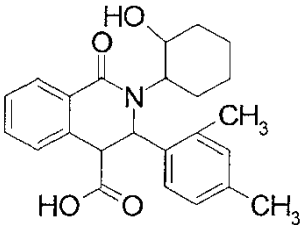
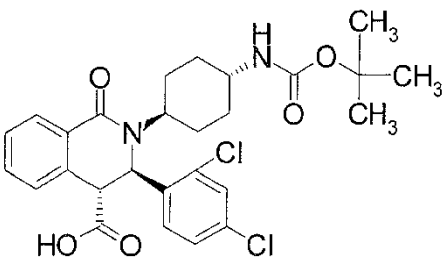
[Tabla 33]

156	P34		FAB+: 426	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar
157	P34		FAB+: 434	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar
158	P34		FAB+: 434	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar
159	P34		FAB+: 486	
160	P34		IEN+: 424	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> ,
161	P34		IEN+: 511	3,4- <i>trans</i> , mezcla diasterómera

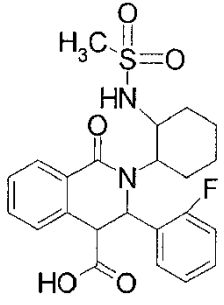
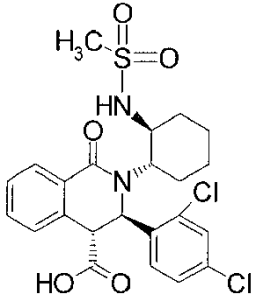
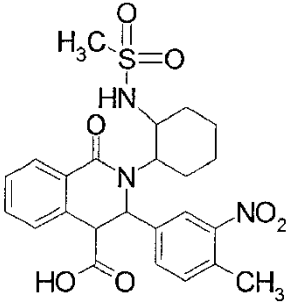
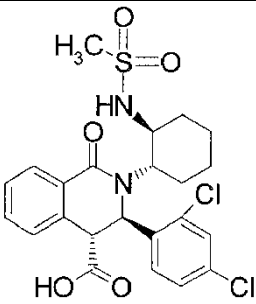
[Tabla 34]

162	P34		FAB+: 497	mezcla racémica
163	P34		IEN-: 485	3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
164	P34		IEN-: 485	3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
165	P34		FAB+: 533	3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
166	P34		IEN+: 422	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar

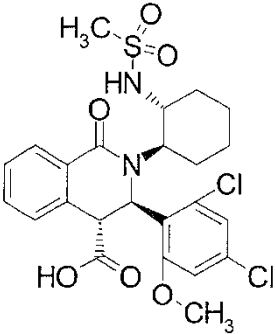
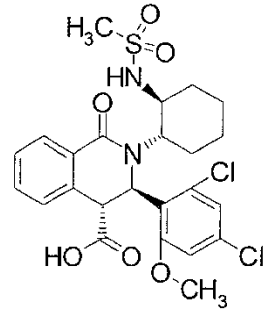
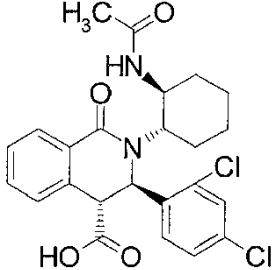
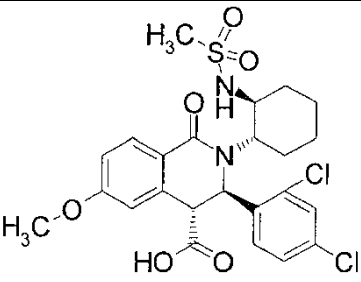
[Tabla 35]

167	P34		IEN+: 422	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar
168	P34		FAB+: 486	
169	P34		FAB+: 394	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar
170	P34		FAB+: 394	1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar
171	P34		FAB-: 531	mezcla racémica

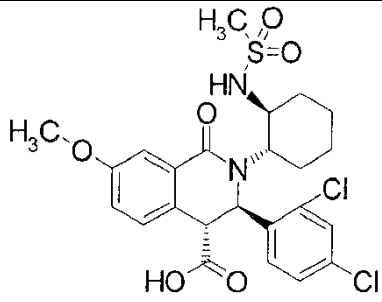
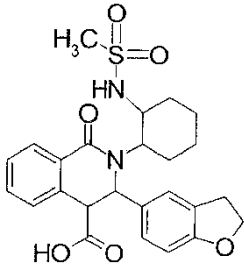
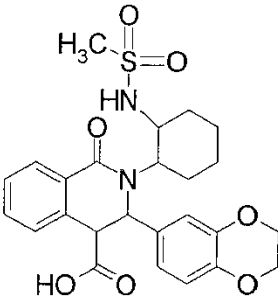
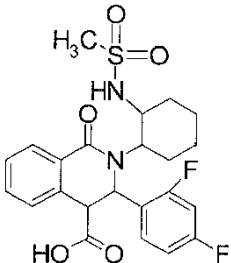
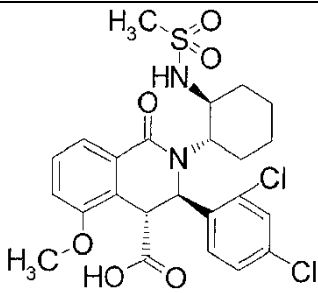
[Tabla 36]

<p>172</p>	<p>P34 P35 P36 P38</p>		<p>IEN+: 461</p>	<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, mezcla racémica</p>
<p>38</p>	<p>P38</p>		<p>IEN+: 512</p>	<p>mezcla racémica</p>
<p>173</p>	<p>P38</p>		<p>IEN+: 502</p>	<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, mezcla racémica</p>
<p>174</p>	<p>P38</p>		<p>IEN+: 511</p>	

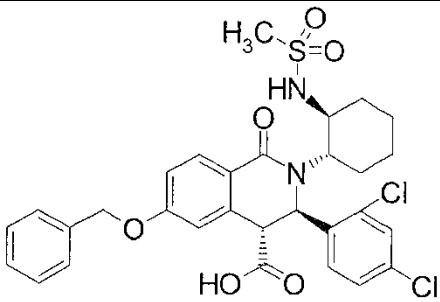
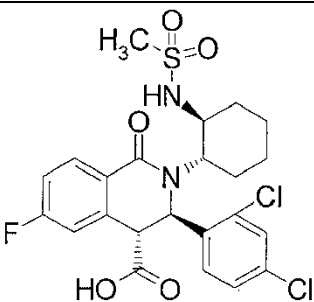
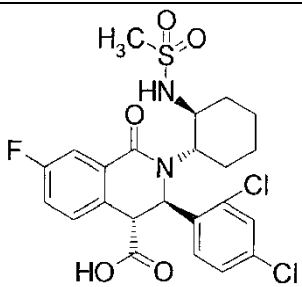
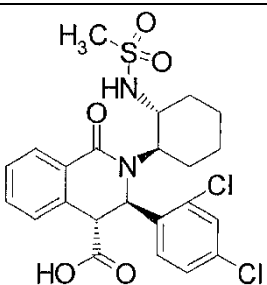
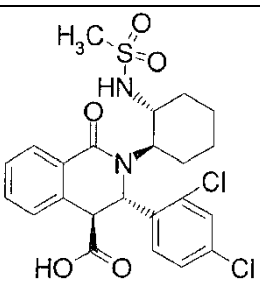
[Tabla 37]

175	P38		FAB+: 541	mezcla racémica
176	P38		FAB+: 541	mezcla racémica
177	P38		IEN+: 475	mezcla racémica
178	P38		FAB+: 541	mezcla racémica

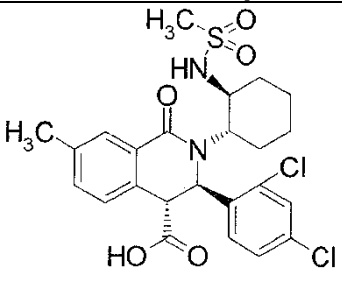
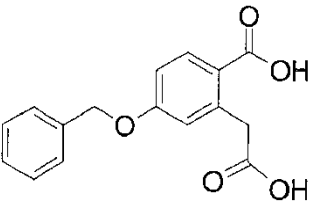
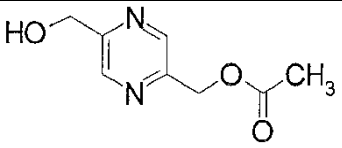
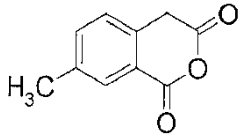
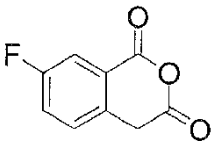
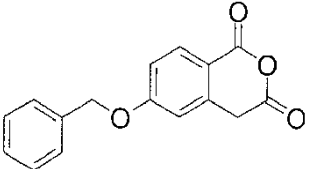
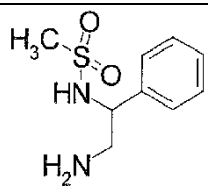
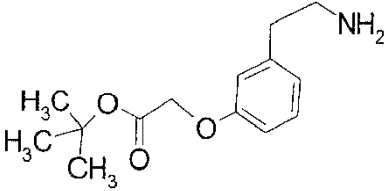
[Tabla 38]

179	P38		IEN+: 541	mezcla racémica
180	P38		IEN+: 485	1',2'-trans, 3,4-trans, mezcla racémica
181	P38		IEN+: 501	1',2'-trans, 3,4-trans, mezcla racémica
182	P38		IEN+: 479	1',2'-trans, 3,4-trans, mezcla racémica
183	P38		FAB+: 541	mezcla racémica

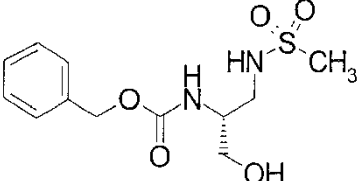
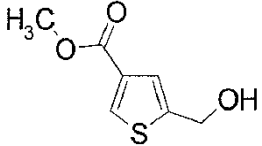
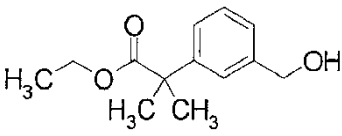
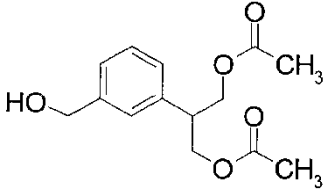
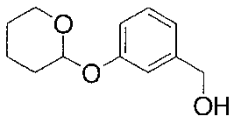
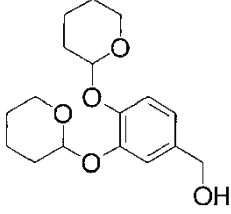
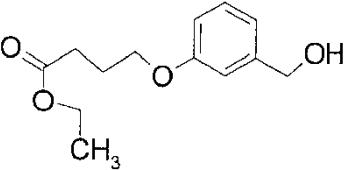
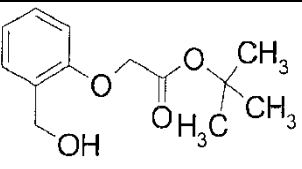
[Tabla 39]

184	P34 P35 P36 P38		IEN-: 617	mezcla racémica
185	P38		FAB+: 529	mezcla racémica
186	P38		FAB+: 529	mezcla racémica
187	P38		FAB+: 511	
188	P38		FAB+: 511	

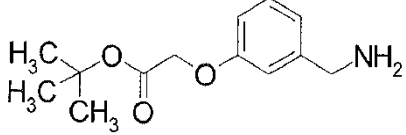
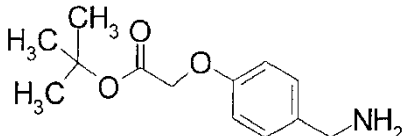
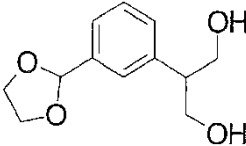
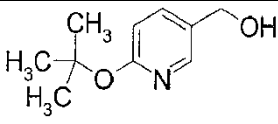
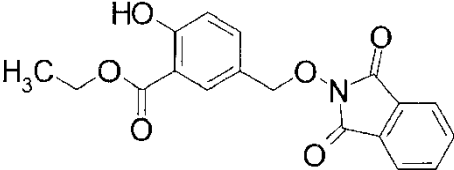
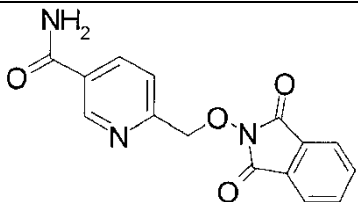
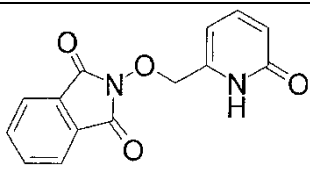
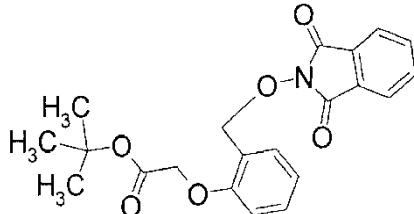
[Tabla 40]

189	P38		FAB+: 525	mezcla racémica
1	P1		IEN-: 285	
7	P7		Cl+: 183	
190	P39		IEN+: 177	
191	P39		EI+: 180	
39	P39		FAB+: 269	
192	P23		FAB+: 215	
23	P23		EI+: 251	

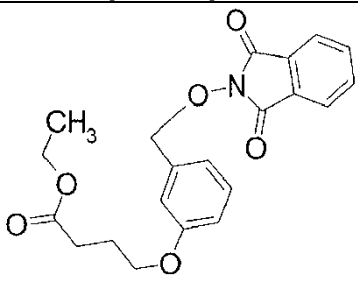
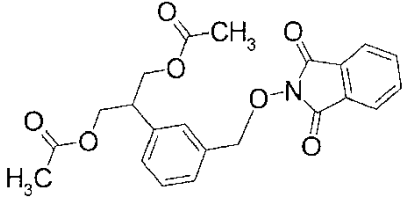
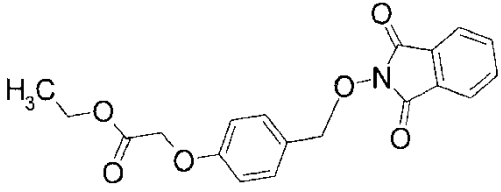
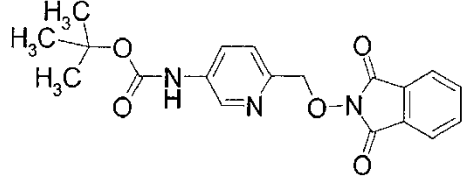
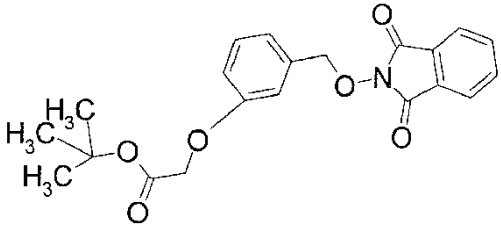
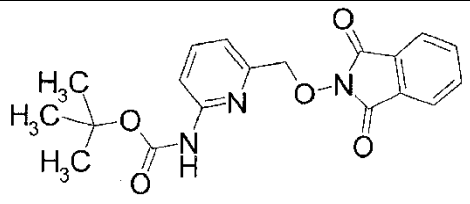
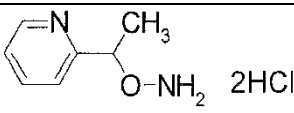
[Tabla 41]

27	P27		FAB+: 303
16	P16		EI+: 172
193	P16		EI+: 222
194	P16		FAB+: 267
195	P16		FAB+: 209
196	P16		FAB-: 307
197	P16		IEN+: 261 [M+Na]
198	P16		IEN+: 239

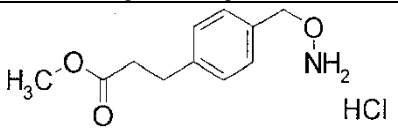
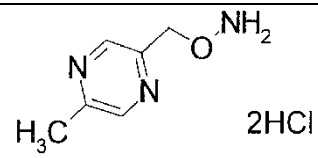
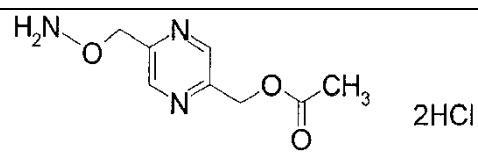
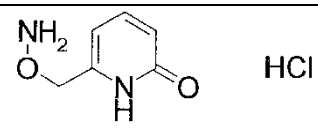
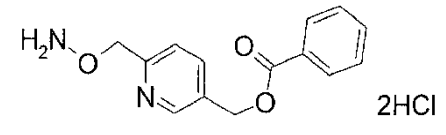
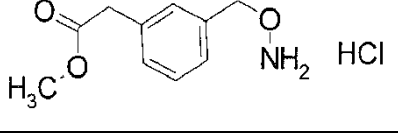
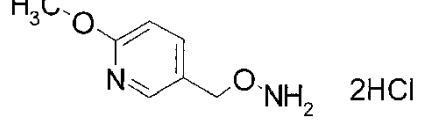
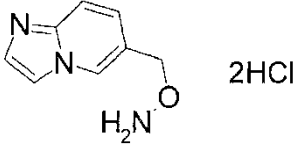
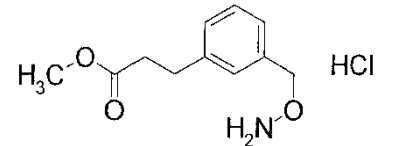
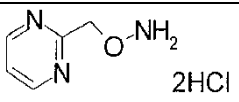
[Tabla 42]

24	P24		EI+: 237
199	P24		EI+:237
2	P2		IEN+: 225
12	P12		EI+: 181
200	P8		FAB+: 342
8	P8		FAB+: 298
201	P8		FAB+: 271
202	P8		APCI+: 384

[Tabla 43]

203	P8		IEN+: 384
204	P8		IEN+: 412
205	P8		FAB+: 356
206	P8		IEN-: 368
207	P56 P8		FAB+: 383
208	P8		IEN+: 370
209	P40		Cl+:139

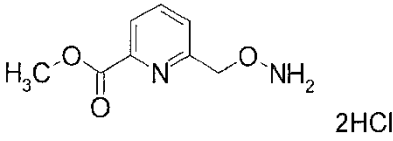
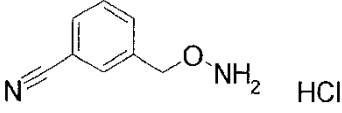
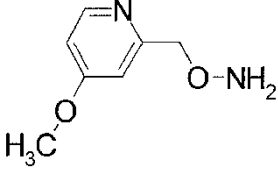
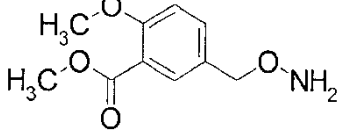
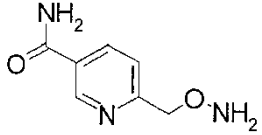
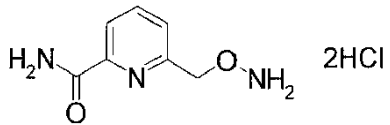
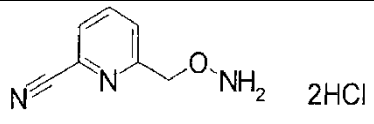
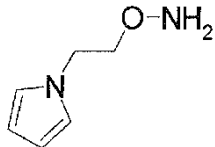
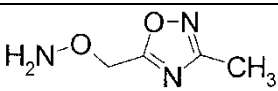
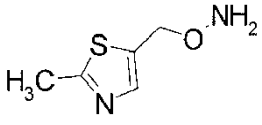
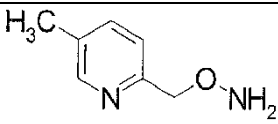
[Tabla 44]

210	P40	 HCl	FAB+: 210
211	P8 P40	 2HCl	CI+: 140
212	P8 P40	 2HCl	FAB+: 198
40	P40	 HCl	FAB+: 141
213	P8 P40	 2HCl	FAB+: 259
214	P40	 HCl	FAB+: 196
215	P40	 2HCl	FAB+: 155
216	P8 P40	 2HCl	FAB+: 164
217	P40	 HCl	FAB+: 210
218	P8 P40	 2HCl	FAB+: 126

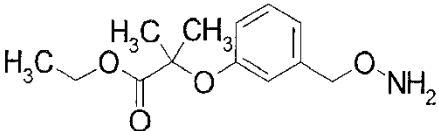
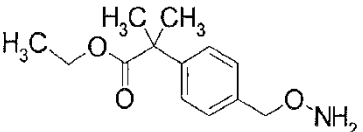
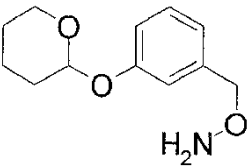
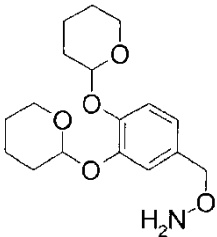
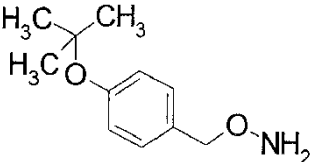
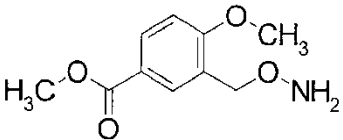
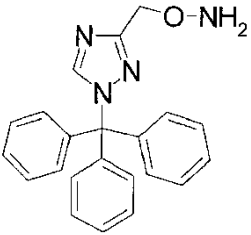
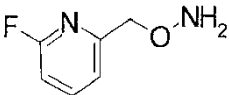
[Tabla 45]

26	P26		FAB+: 244	mezcla racémica
219	P25 P26		FAB+: 244	mezcla racémica
220	P26		IEN+: 179	
221	P26		FAB+: 172	
222	P26		FAB+: 193	
41	P41		FAB+: 128	
28	P28		FAB+: 169	
3	P3		Cl+: 265	
223	P40		FAB+: 202	

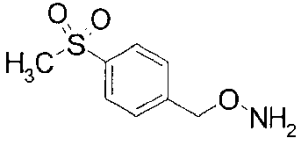
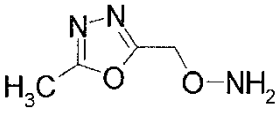
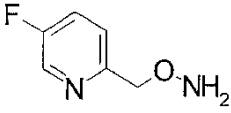
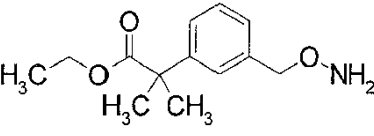
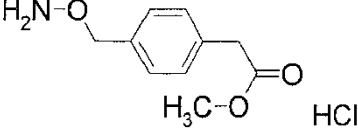
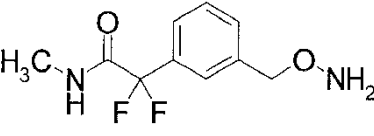
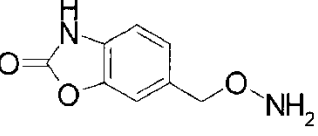
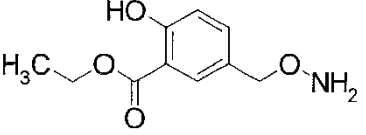
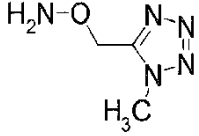
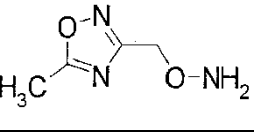
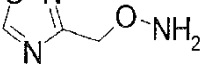
[Tabla 46]

224	P40	 2HCl	FAB+: 183
225	P40	 HCl	EI+: 148
226	P14 P9		FAB+: 155
227	P9		CI+: 212
9	P9		CI+: 168
228	P40	 2HCl	IEN+: 168
229	P40	 2HCl	FAB+: 150
230	P9		EI+: 126
231	28 P9		CI+:130
232	P8 P9		CI+: 145
233	P8 P9		EI+:138

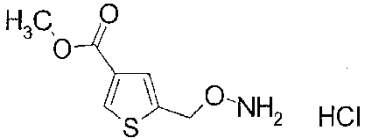
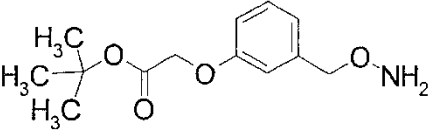
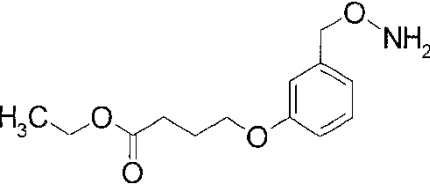
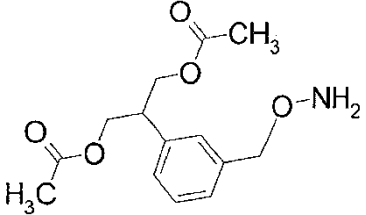
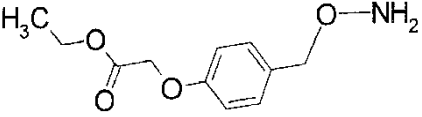
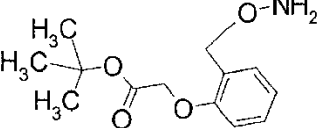
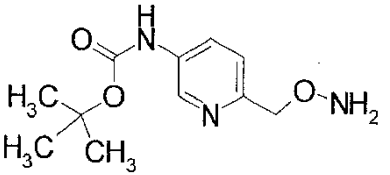
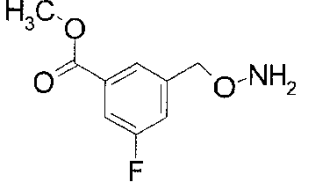
[Tabla 47]

234	P9		EI+: 253
235	P9		CI+: 238
236	P9		EI+: 223
237	P9		FAB+: 324
238	P9		CI+: 196
239	P9		CI+: 212
240	P9		FAB+: 357
241	P9		CI+: 143

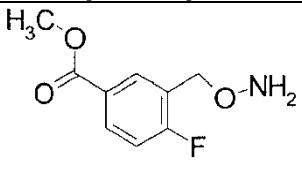
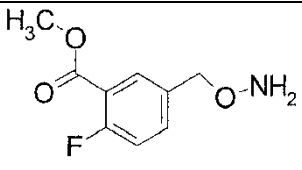
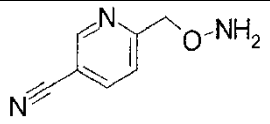
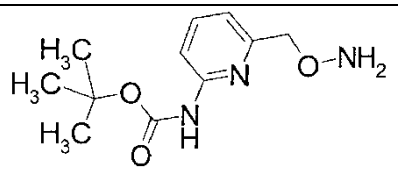
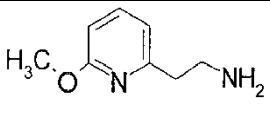
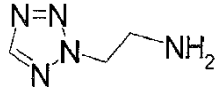
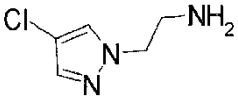
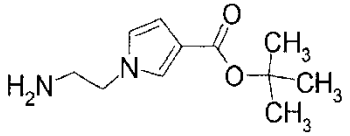
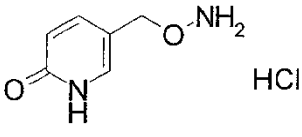
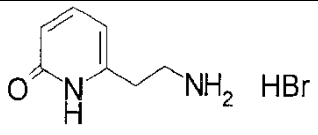
[Tabla 48]

242	P9		FAB+: 202
243	P9		CI+:130
244	P9		CI+: 143
245	P9		FAB+: 238
246	P14 P40		FAB+: 196
247	P9		CI+: 231
248	P8 P9		CI+: 180
249	P9		CI+: 212
250	P9		CI+: 130
251	P9		CI+:130
252	P9		EI+: 115

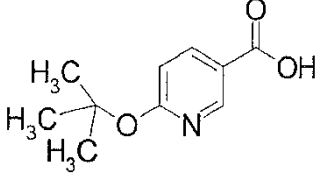
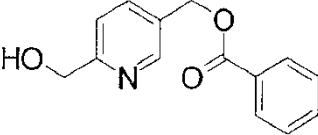
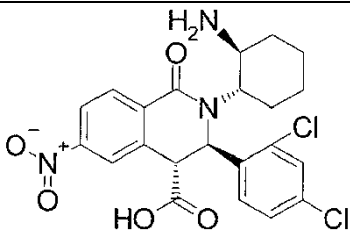
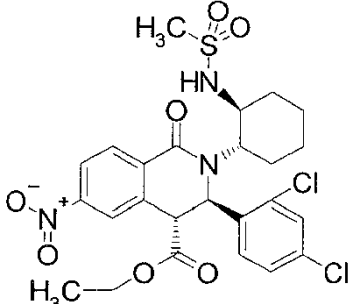
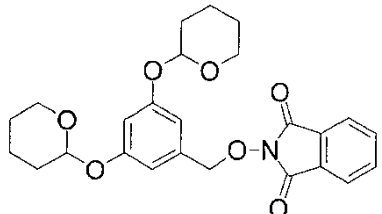
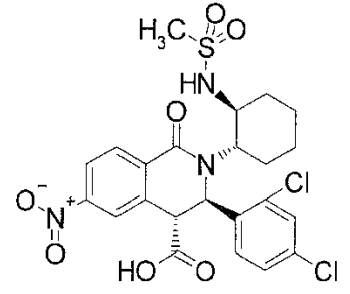
[Tabla 49]

253	P40		FAB+: 188
254	P9		IEN+: 254
255	P9		IEN+: 254
256	P9		IEN+: 282
257	P9		Cl+: 226
258	P9		IEN+: 254
259	P9		IEN+: 240
260	P9		IEN+: 200

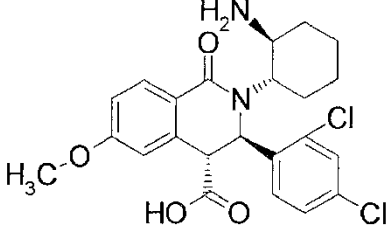
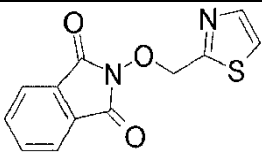
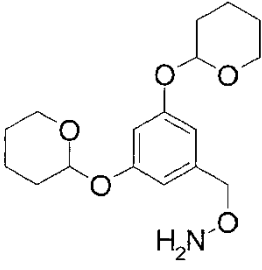
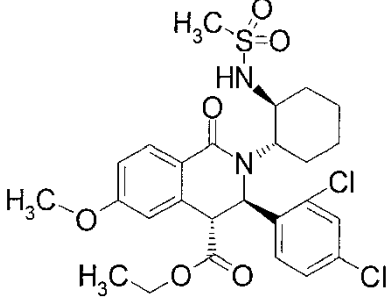
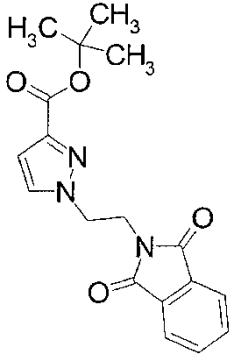
[Tabla 50]

261	P9		IEN+: 200
262	P9		IEN+: 200
263	P9		IEN+: 150
264	P9		IEN+: 240
265	P32		EI+: 152
266	P32		IEN+: 114
267	P32		IEN+: 146
32	P32		IEN+: 211
13	P13		FAB+: 141
29	P29		FAB+: 139

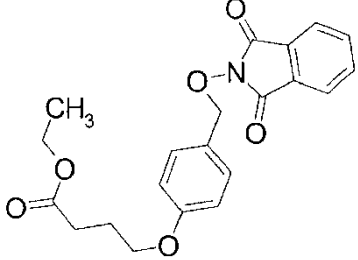
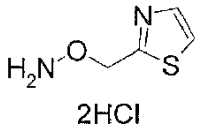
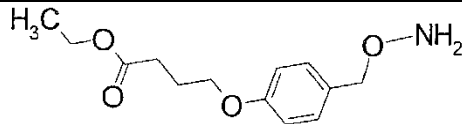
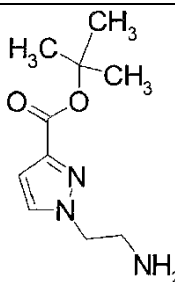
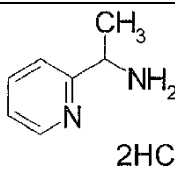
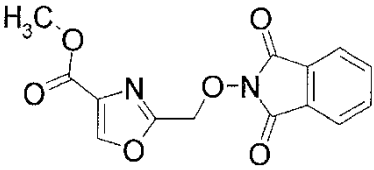
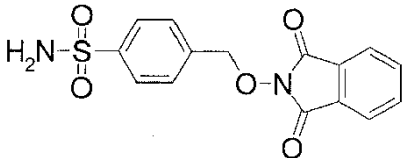
[Tabla 51]

10	P10		FAB+: 196	
6	P6		IEN-: 242	
268	P33		IEN+: 478	mezcla racémica
269	P35 P36		IEN+: 584	mezcla racémica
270	P42		FAB+: 454	
271	P38		IEN+: 556	mezcla racémica

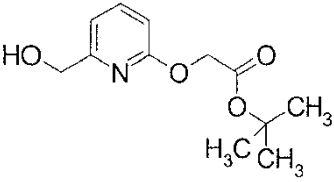
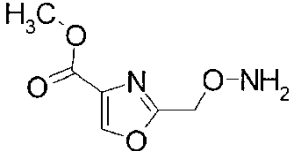
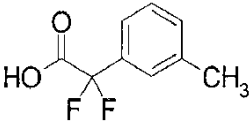
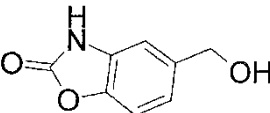
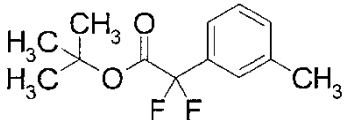
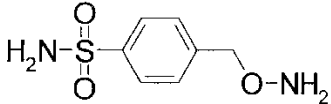
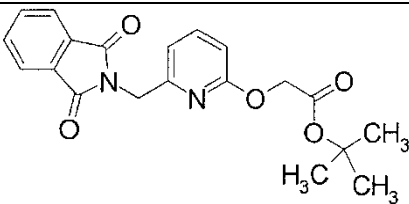
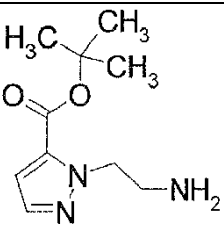
[Tabla 52]

272	P33		IEN+: 464
273	P42		FAB+: 261
274	P9		FAB+: 324
275	P35 P36		IEN+: 569
55	P55		IEN+: 342

[Tabla 53]

276	P8		IEN+: 342
277	P9 P40	 2HCl	FAB+: 131
278	P9		IEN+: 254
279	P32		IEN+: 212
280	P51 P40	 2HCl	IEN+: 123
281	P14		IEN+: 303
282	P8		IEN+: 333

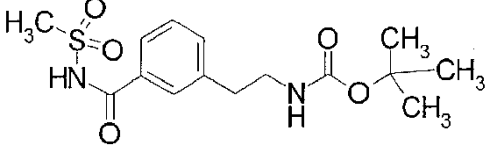
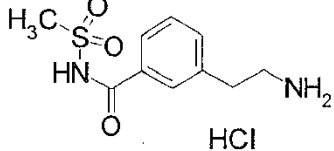
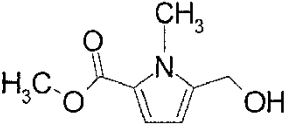
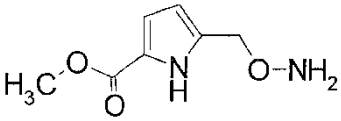
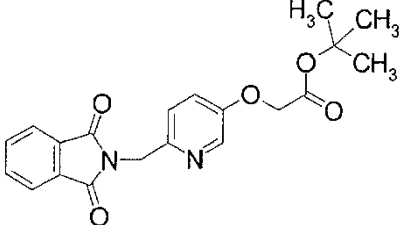
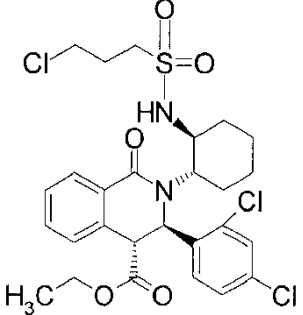
[Tabla 54]

57	P57		FAB+: 240
283	P9		IEN+: 173
284	P38		EI+: 186
52	P52		EI+: 165
285	P60		CI+: 243
286	P9		FAB+: 203
62	P62		IEN+: 369
287	P32		IEN+: 212

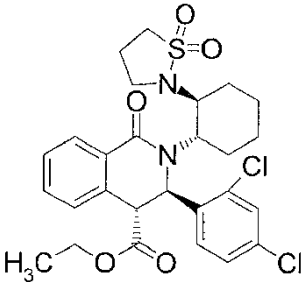
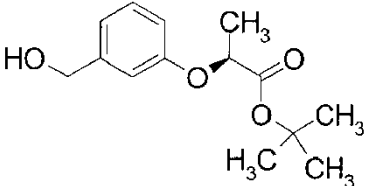
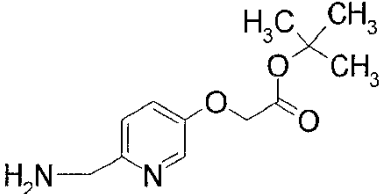
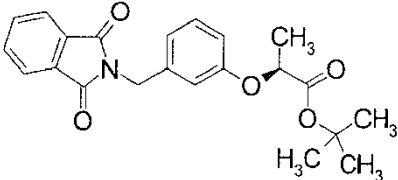
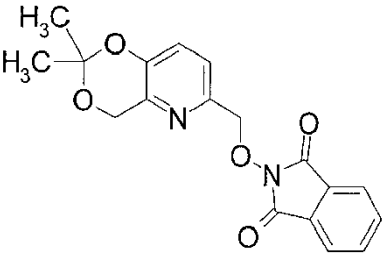
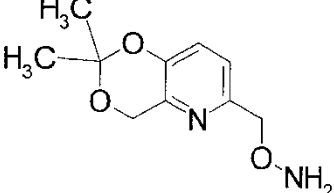
[Tabla 55]

288	20		IEN-:327
289	P8 P9		FAB+: 203
290	P8 P9		FAB+: 181
291	P19		Cl+: 321
292	P8		IEN+: 310
293	P26		FAB+: 229
294	P14		IEN+: 402
295	P9		Cl+: 274
296	P9		FAB+: 180

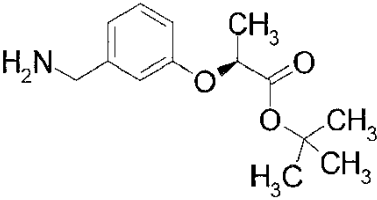
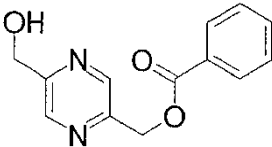
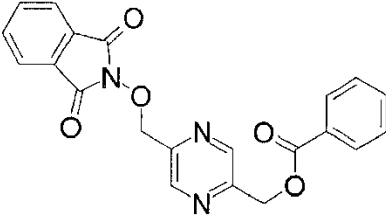
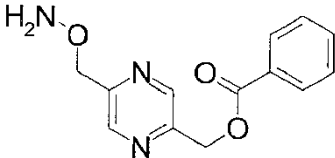
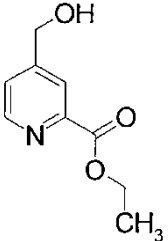
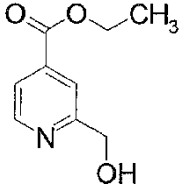
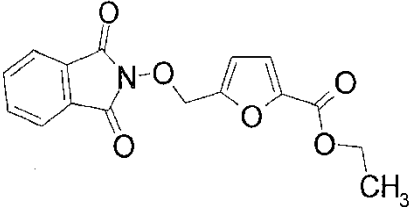
[Tabla 56]

297	20		FAB-: 341	
298	P26	 HCl	FAB+: 243	
299	P16		IEN+: 170	
300	P8 P9		RMN ¹ : 2,50 (2H, s), 4,50 (3H, s), 6,00 (2H, s), 6,13-6,16 (1H, m), 6,71-6,73 (1H, m), 11,84 (1H, s)	
301	P62		IEN+: 269	
302	12		IEN+: 603	mezcla racémica

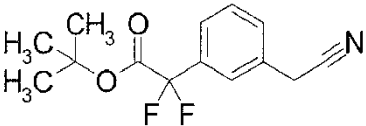
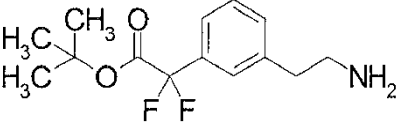
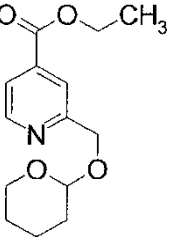
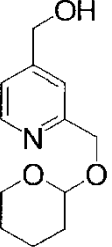
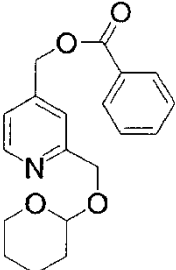
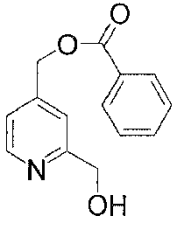
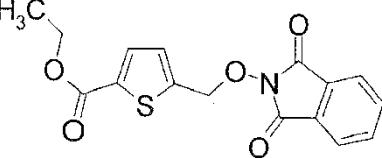
[Tabla 57]

44	P44		IEN+: 565	mezcla racémica
58	P58		EI+: 252	
303	P32		IEN+: 239	
304	P62		FAB+: 381	
305	P8		FAB+: 341	
306	P9		Cl+: 211	

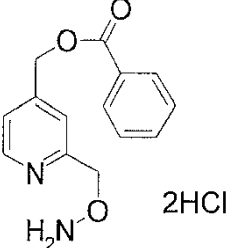
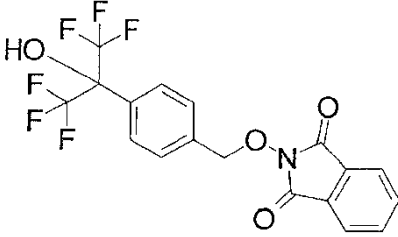
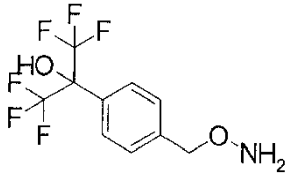
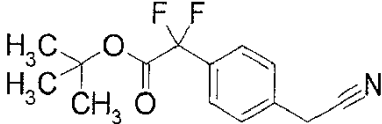
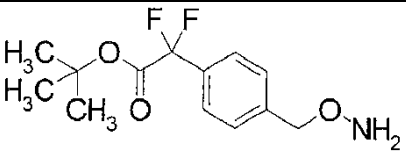
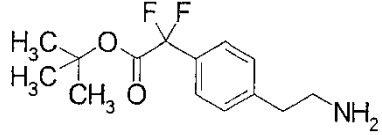
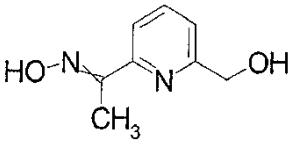
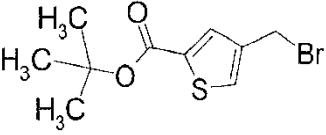
[Tabla 58]

307	P32		IEN+: 252
308	P4		FAB+: 245
309	P8		FAB+: 390
310	P9		FAB+: 260
53-1	P53		CI+: 182
53-2	P53		EI+: 180
311	P14		IEN+: 316

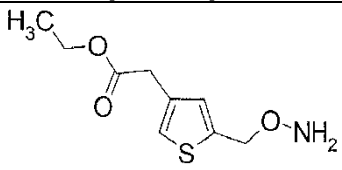
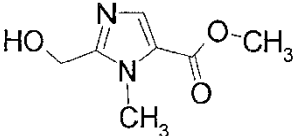
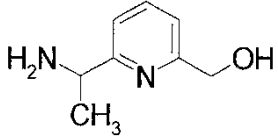
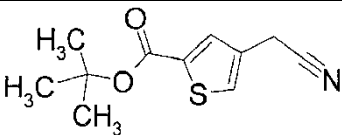
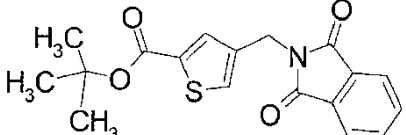
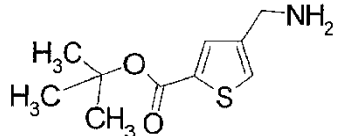
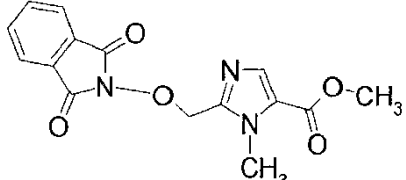
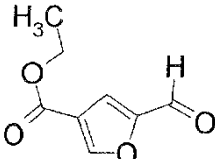
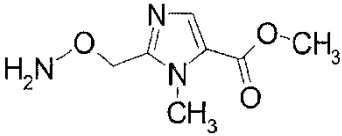
[Tabla 59]

312	P48		Cl+: 268
313	P23		FAB+: 272
50	P50		FAB+: 266
314	P12		FAB+: 244
315	P4		FAB+: 328
63	P63		FAB+: 244
316	P14		IEN+: 332

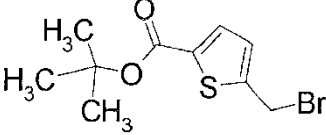
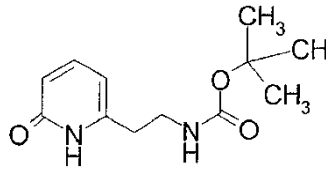
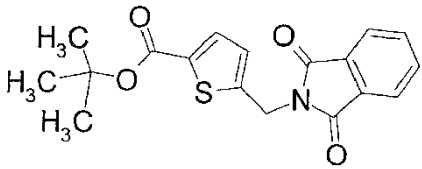
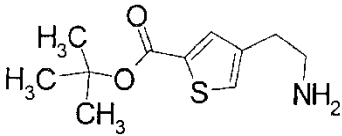
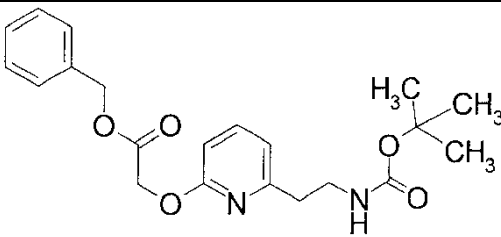
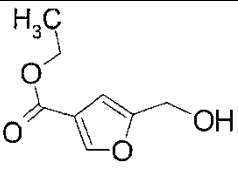
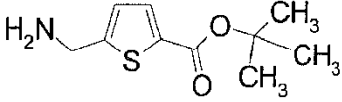
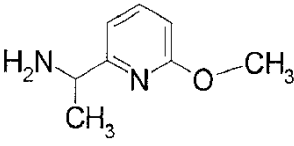
[Tabla 60]

317	P8 P9 P40	 <p>2HCl</p>	IEN+: 259
318	P14		FAB+: 420
319	P9		Cl+: 290
320	P48		FAB+: 268
321	P14 P9		Cl+: 274
322	P23		EI+: 271
61	P61		FAB+: 167
323	P19		Cl+: 275, 277

[Tabla 61]

324	P16 P8 P9		IEN+: 216
46	P46		IEN+: 171
51	P51		CI+: 153
325	P48		IEN-: 222
326	P55		IEN-: 222
327	P32		APCI+: 213
328	P8		IEN+: 316
47	P47		APCI+: 169
329	P9		IEN+: 186

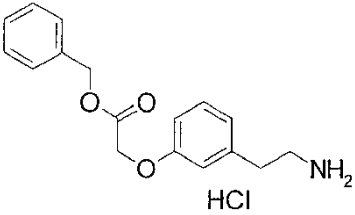
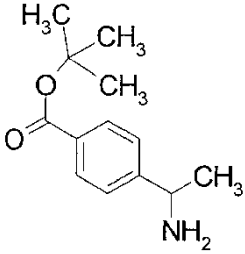
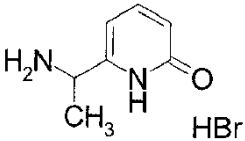
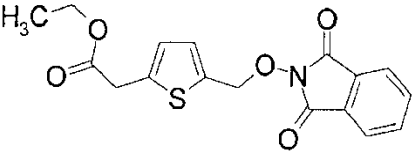
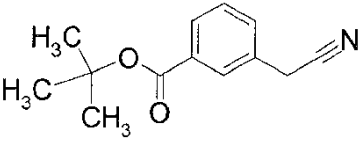
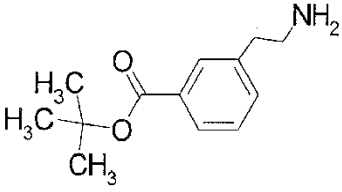
[Tabla 62]

330	P19		APCI+: 279
331	P30		FAB+: 239
332	P55		FAB+: 343
333	P23		IEN+: 228
334	P57		IEN+: 387
335	P16		FAB+: 171
336	P32		IEN+: 214
337	P61 P51		EI+: 152

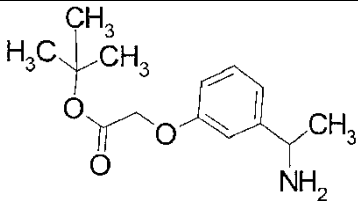
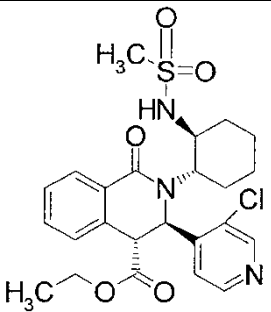
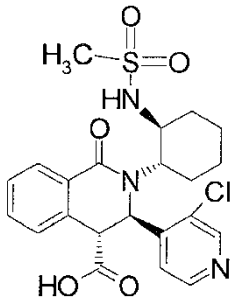
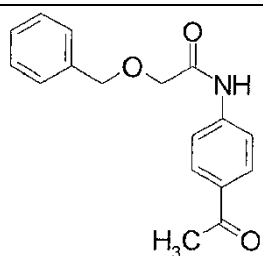
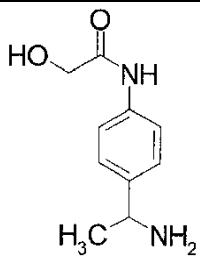
[Tabla 63]

338	P61		El+: 249
339	P26		IEN+: 287
340	P48		IEN+: 214
341	P8		APCI-: 314
342	P51		FAB+: 236
343	P16		FAB-: 199
344	P56		FAB+: 386

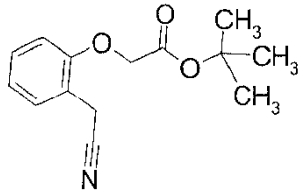
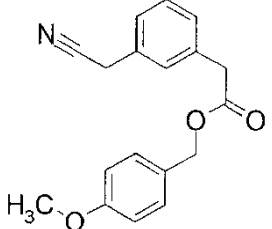
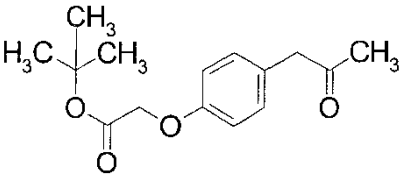
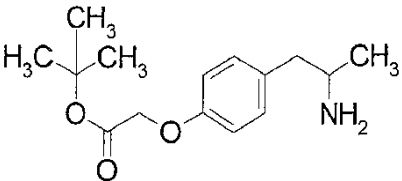
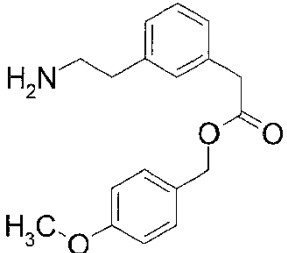
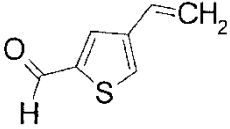
[Tabla 64]

345	P26	 <p>HCl</p>	IEN+: 286
346	P61 P51		Cl+: 222
54	P54	 <p>HBr</p>	FAB+: 139
347	P8		RMN ¹ : 1,19 (3H,t,J= 9,0 Hz), 3,90 (2H, s), 4,10 (2H, c, J = 9,0 Hz), 5,27 (2H, s), 6,87 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,10 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,82-7,93 (4H, m)
48	P48		Cl+: 218
348	P23		EI+: 221

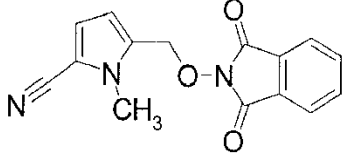
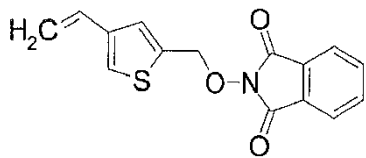
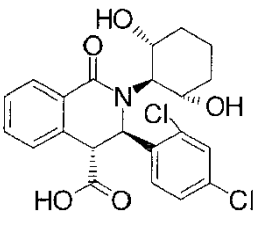
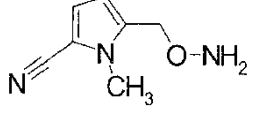
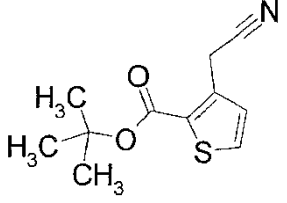
[Tabla 65]

349	P61 P51		FAB+: 252	
350	P36		IEN+: 506	mezcla racémica
351	P38		IEN+: 478	mezcla racémica
49	P49		Cl+: 184	
352	P61 P51		FAB+: 195	

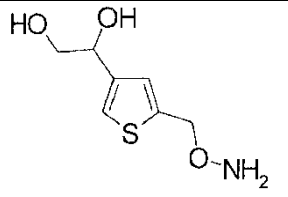
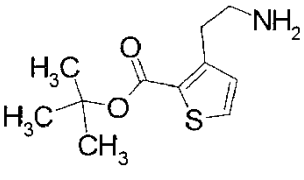
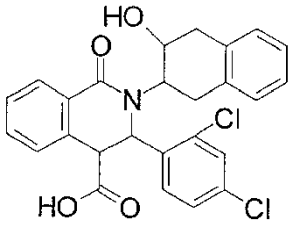
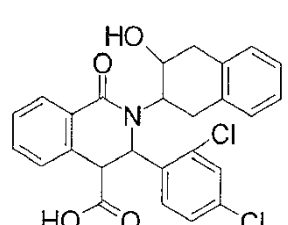
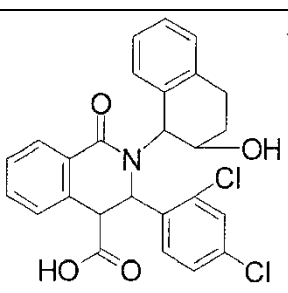
[Tabla 66]

56	P56		IEN+: 248	
59	P59		IEN+: 300	
353	P56		EI+: 264	
354	P61 P51		CI+: 266	
355	P23		IEN+: 296	
45	P45		RMN ¹ : 5,31 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 13,3 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,3, 8,2 Hz), 8,07 (1H, s), 8,25 (1 H, s), 9,92 (1H, s)	

[Tabla 67]

356	P8		RMN ¹ : 3,92 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,35 (1 H, d, J = 3,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,82-7,88 (4H, m)	
357	P16 P8		RMN ¹ : 5,17 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,62 (2H, d, J = 13,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 13,2, 8,1 Hz), 7,50 (1H, s), 7,58 (1H, s), 7,83-7,89 (4H, m)	
358	P33 P34		IEN+: 450	mezcla racémica
359	P9		IEN+: 152	
360	P48		IEN+: 224	

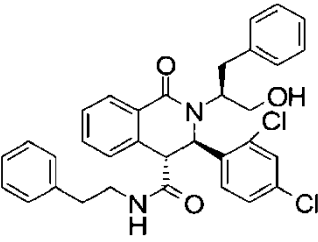
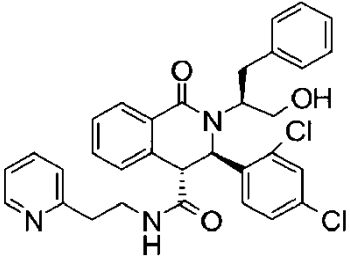
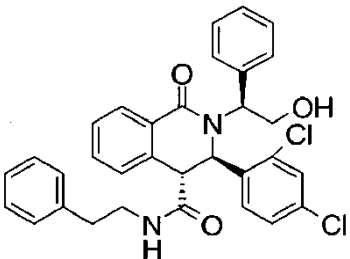
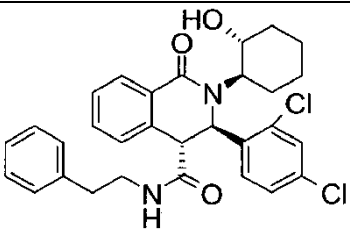
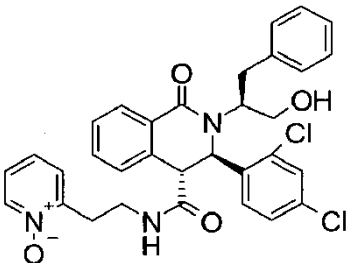
[Tabla 68]

361	P8 P9		RMN ¹ : 3,38-3,52 (2H, m), 4,48-4,55 (1H, m), 4,65 (2H, s), 4,66-4,71 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 3,9 Hz), 6,08 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,22 (1H, s)	
362	P23		IEN+: 228	
363	P33 P34		IEN-: 480	diastereómero de Ej. 364, mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
364	P33 P34		IEN+: 482	diastereómero de Ej. 363, mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
365	P33 P34		IEN-: 480	diastereómero de Ej. 366, mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>

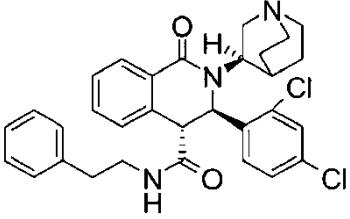
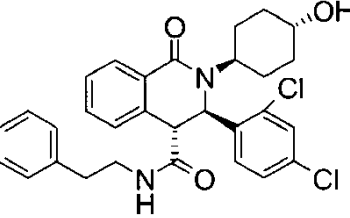
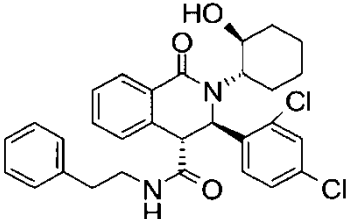
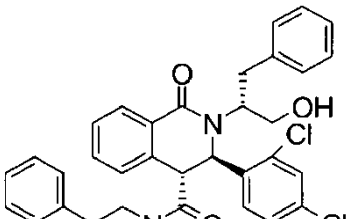
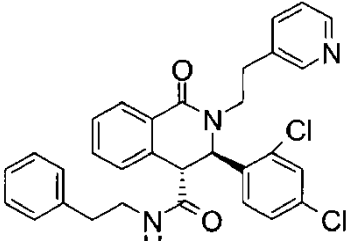
[Tabla 69]

366	P33 P34		IEN+: 482	diastereómero de Ejp. 365, mezcla racémica, 1',2'-trans, 3,4-trans
367	P33 P34		IEN+: 486	
368	P33 P34		IEN+: 511	mezcla racémica
60	P60		EI+: 182	
369	P19		EI+: 260, 262	
370	P48		IEN-: 206	
371	P23		IEN+: 212	

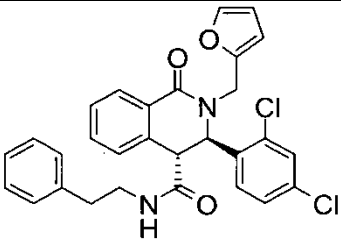
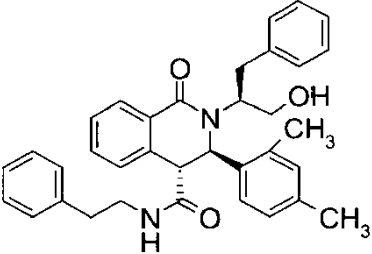
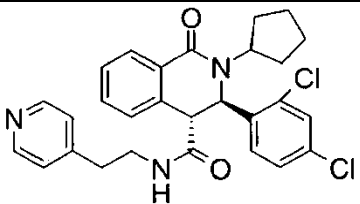
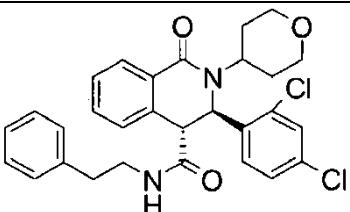
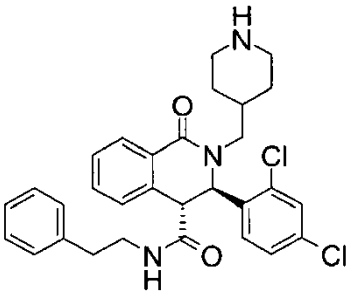
[Tabla 70]

Ej.	Estructura	Nota
N.º 60		
N.º 61		
N.º 62		
N.º 63		mezcla racémica
N.º 64		

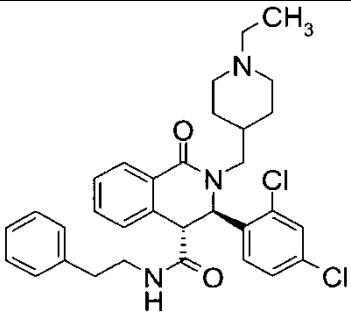
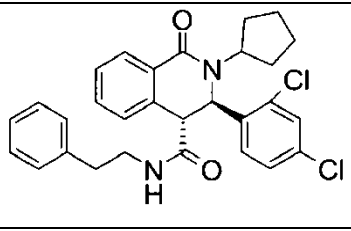
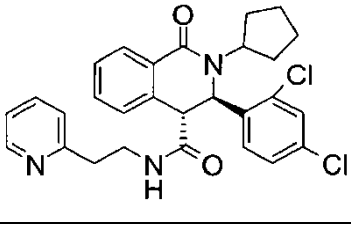
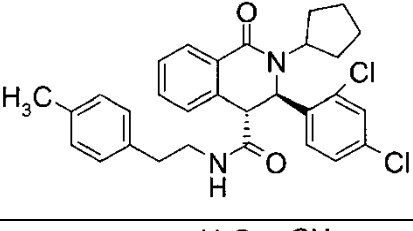
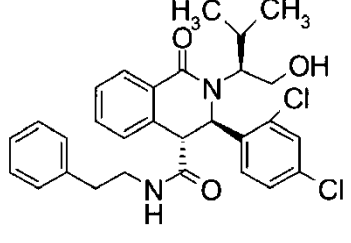
[Tabla 71]

N.º 65		
N.º 66		mezcla racémica
N.º 67		mezcla racémica
N.º 68		
N.º 69		mezcla racémica

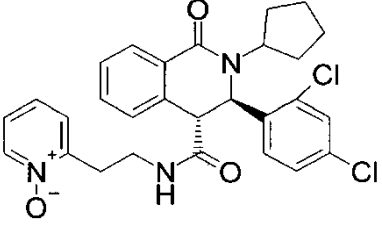
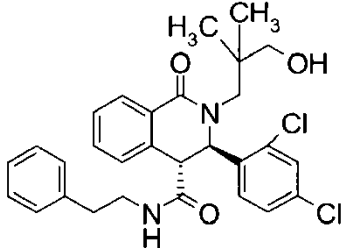
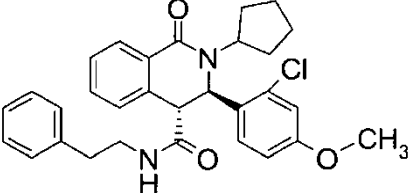
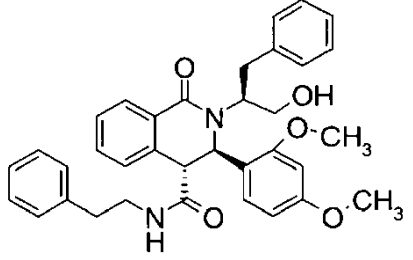
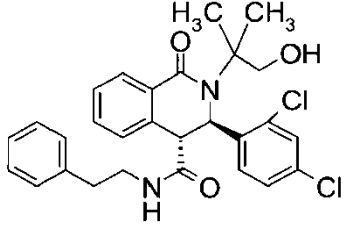
[Tabla 72]

N.º 70		mezcla racémica
N.º 71		
N.º 72		mezcla racémica
N.º 73		mezcla racémica
N.º 74		mezcla racémica

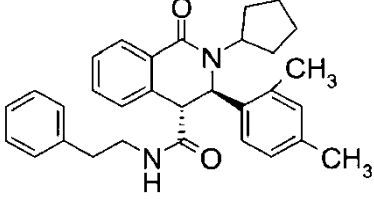
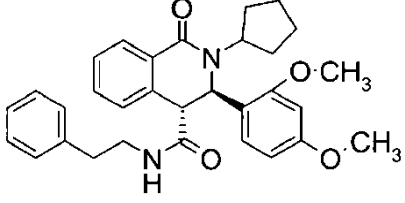
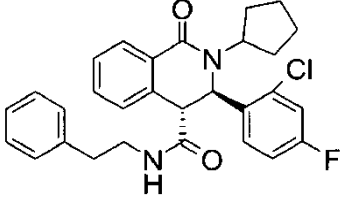
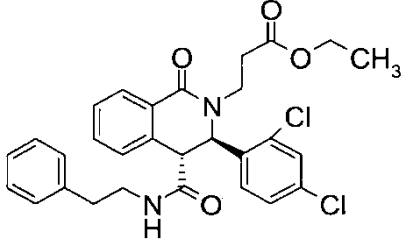
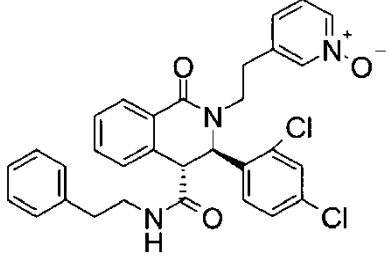
[Tabla 73]

N.º 75		mezcla racémica
N.º 1		mezcla racémica
N.º 76		mezcla racémica
N.º 77		mezcla racémica
N.º 78		

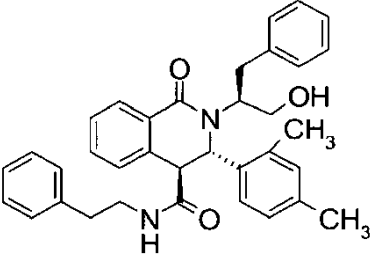
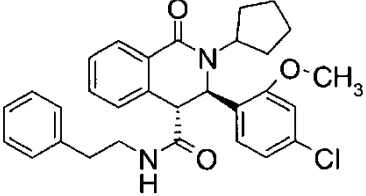
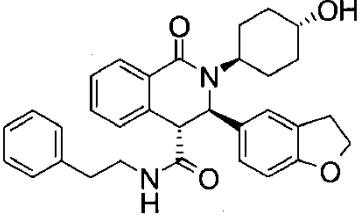
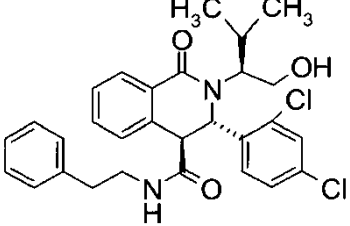
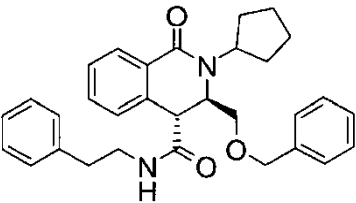
[Tabla 74]

N.º 3		mezcla racémica
N.º 79		mezcla racémica
N.º 80		mezcla racémica
N.º 81		
N.º 82		mezcla racémica

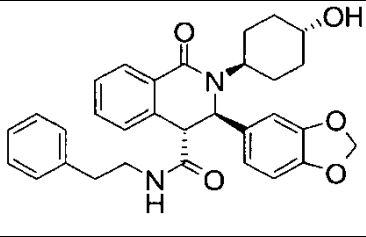
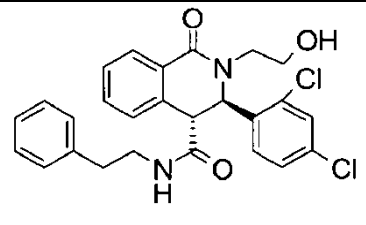
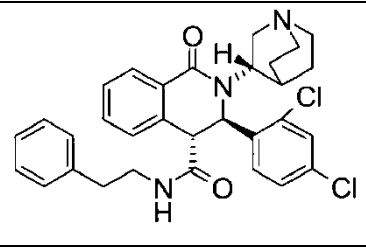
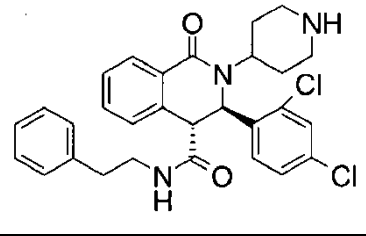
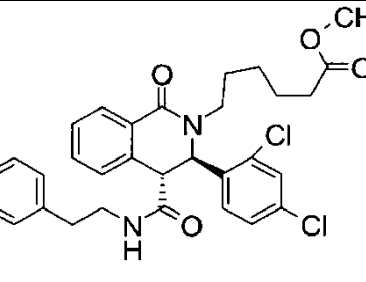
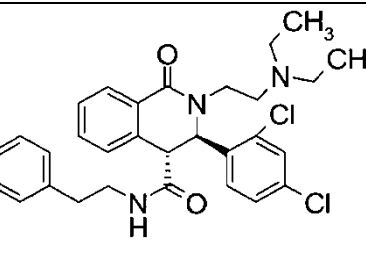
[Tabla 75]

N.º 83		mezcla racémica
N.º 84		mezcla racémica
N.º 85		mezcla racémica
N.º 86		mezcla racémica
N.º 37		mezcla racémica

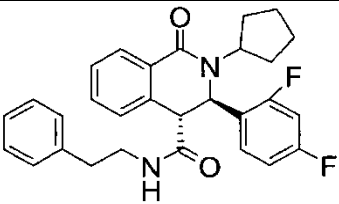
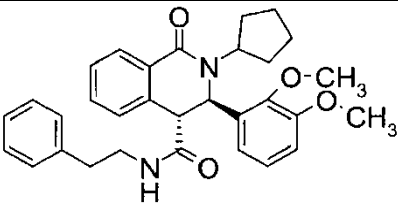
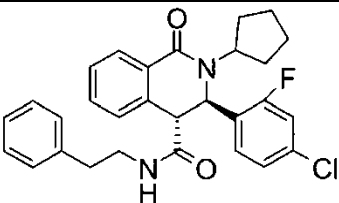
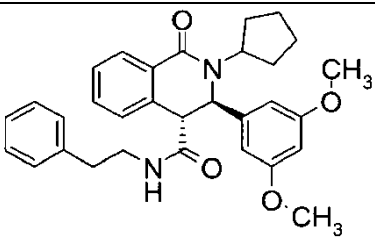
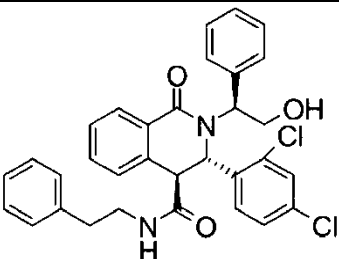
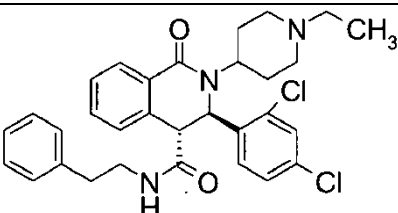
[Tabla 76]

N.º 87		
N.º 88		mezcla racémica
N.º 89		mezcla racémica
N.º 90		
N.º 91		mezcla racémica

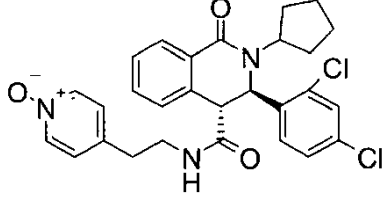
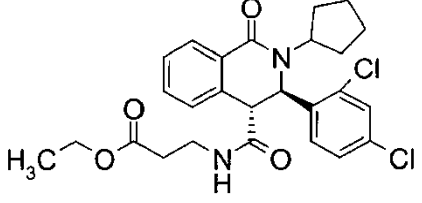
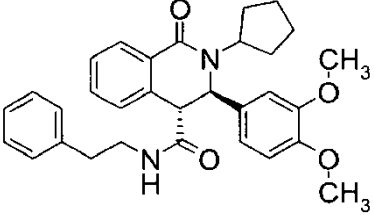
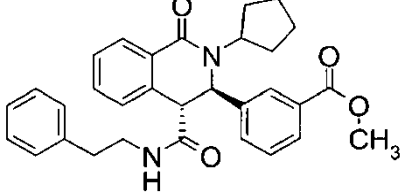
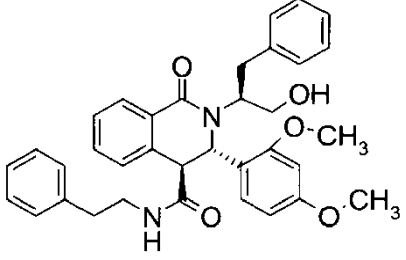
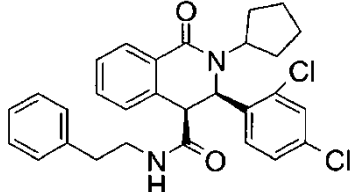
[Tabla 77]

N.º 92		mezcla racémica
N.º 93		mezcla racémica
N.º 94		
N.º 95		mezcla racémica
N.º 96		mezcla racémica
N.º 97		mezcla racémica

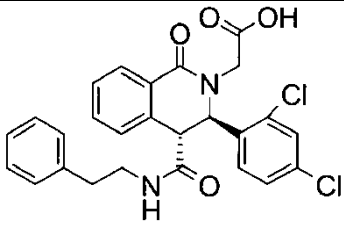
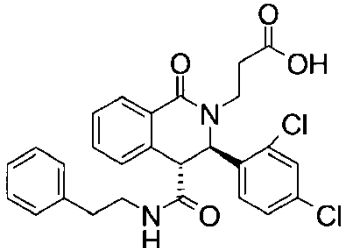
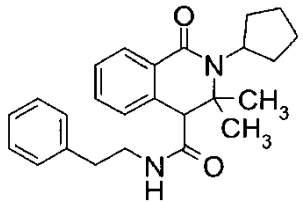
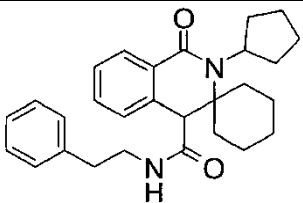
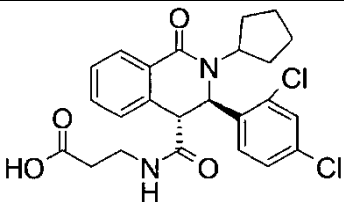
[Tabla 78]

N.º 98		mezcla racémica
N.º 99		mezcla racémica
N.º 100		mezcla racémica
N.º 101		mezcla racémica
N.º 102		
N.º 103		mezcla racémica

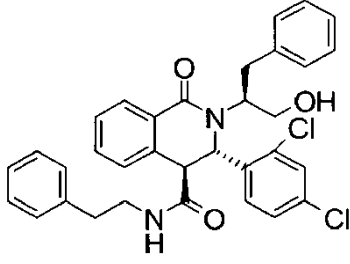
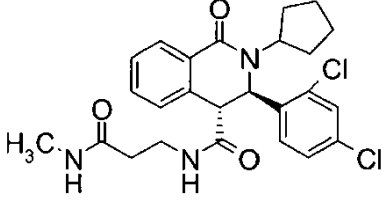
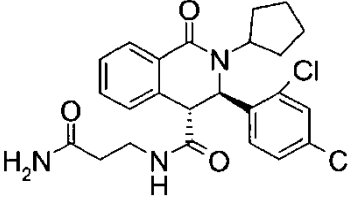
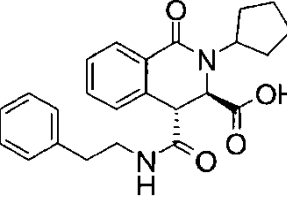
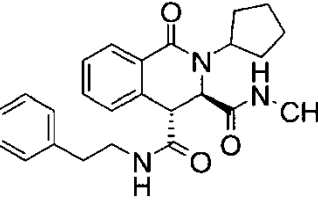
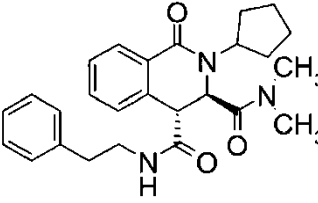
[Tabla 79]

N.º 104		mezcla racémica
N.º 105		mezcla racémica
N.º 106		mezcla racémica
N.º 107		mezcla racémica
N.º 108		
N.º 2		mezcla racémica

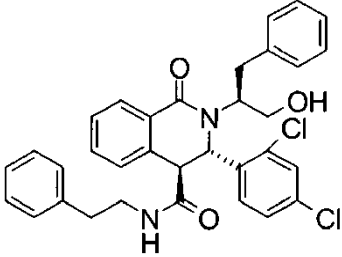
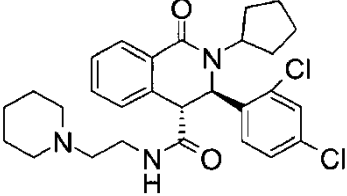
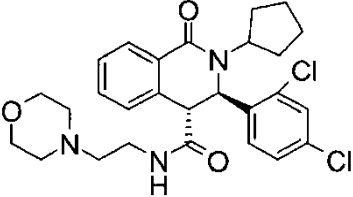
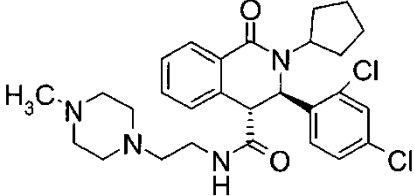
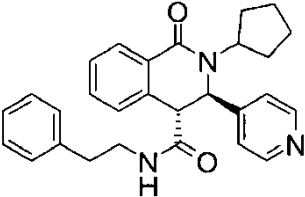
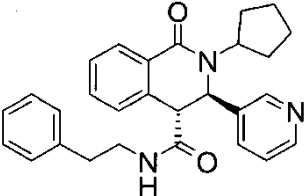
[Tabla 80]

<p>N.º 109</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 39</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 110</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 111</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 4</p>		<p>mezcla racémica</p>

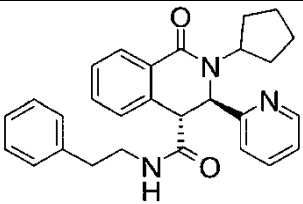
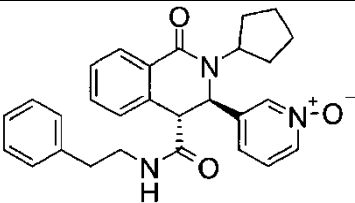
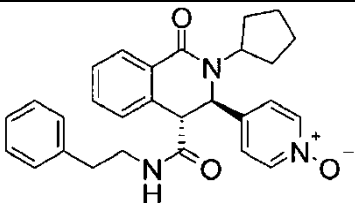
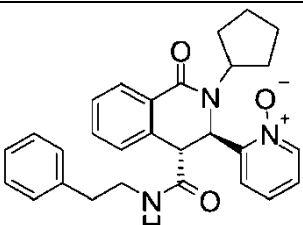
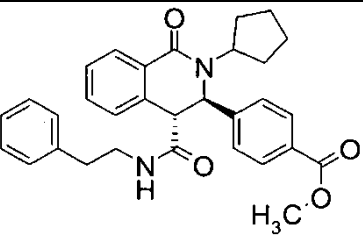
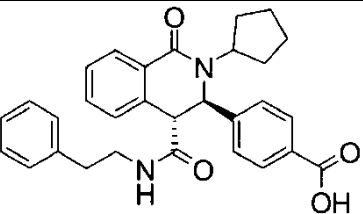
[Tabla 81]

N.º 112		
N.º 113		mezcla racémica
N.º 114		mezcla racémica
N.º 115		mezcla racémica
N.º 116		mezcla racémica
N.º 117		mezcla racémica

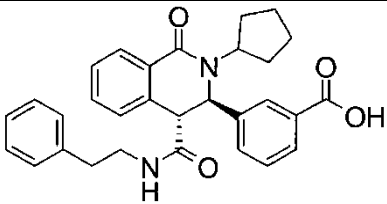
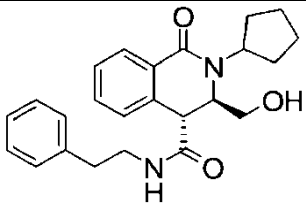
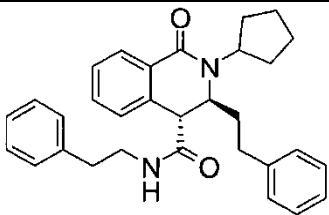
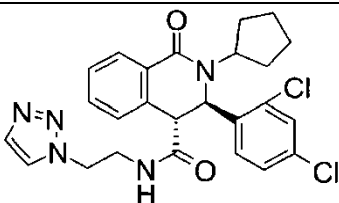
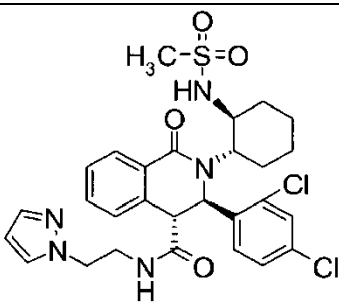
[Tabla 82]

N.º 118		
N.º 119		mezcla racémica
N.º 120		mezcla racémica
N.º 121		mezcla racémica
N.º 122		mezcla racémica
N.º 123		mezcla racémica

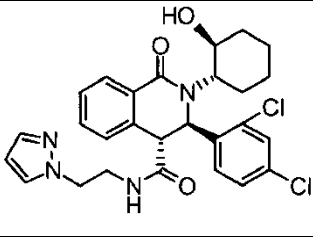
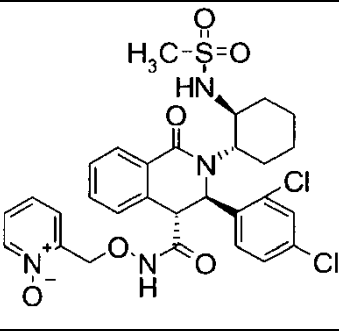
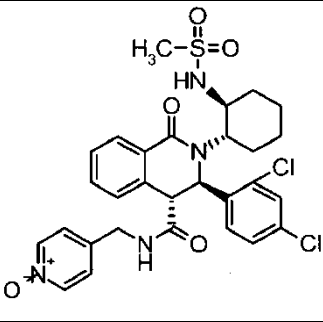
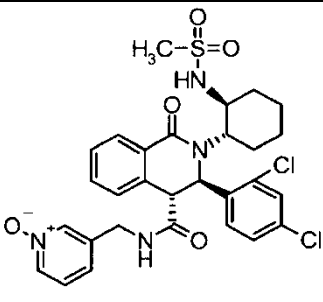
[Tabla 83]

N.º 124		mezcla racémica
N.º 36		mezcla racémica
N.º 125		mezcla racémica
N.º 126		mezcla racémica
N.º 127		mezcla racémica
N.º 38		mezcla racémica

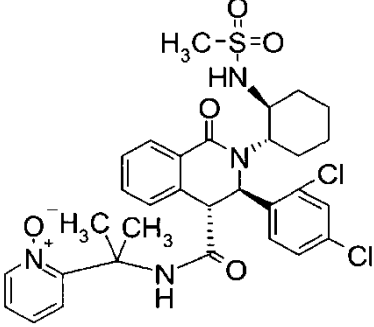
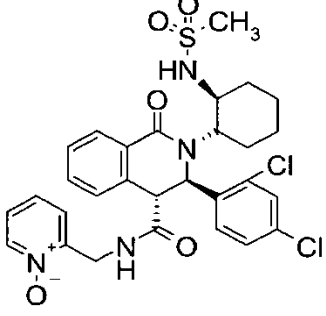
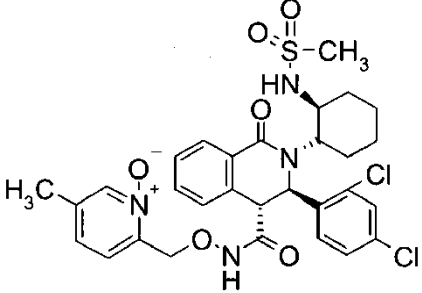
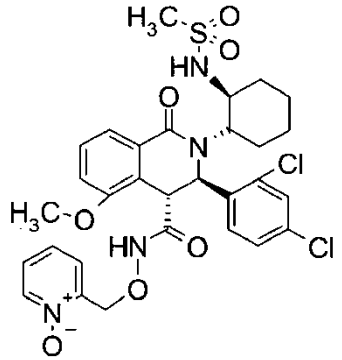
[Tabla 84]

N.º 128		mezcla racémica
N.º 7		mezcla racémica
N.º 129		mezcla racémica
N.º 130		mezcla racémica
N.º 10		mezcla racémica

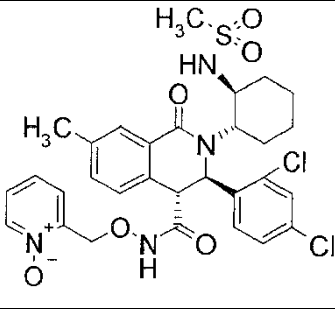
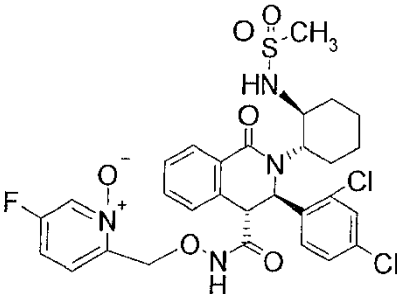
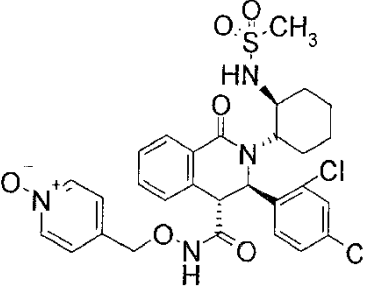
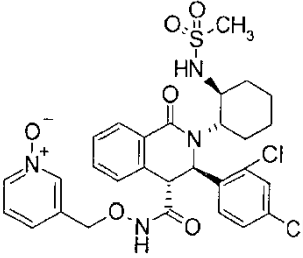
[Tabla 85]

N.º 131		mezcla racémica
132		mezcla racémica
N.º 133		mezcla racémica
N.º 134		mezcla racémica

[Tabla 86]

N.º 135		mezcla racémica
N.º 136		mezcla racémica
137		mezcla racémica
138		mezcla racémica

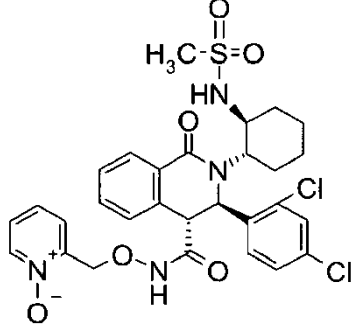
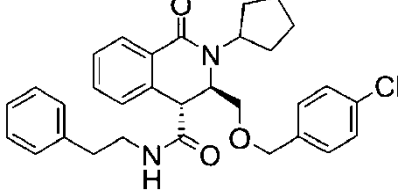
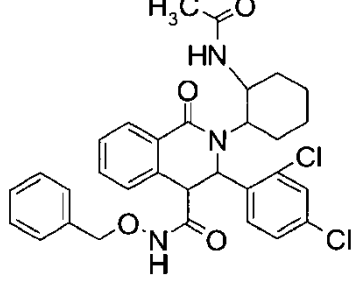
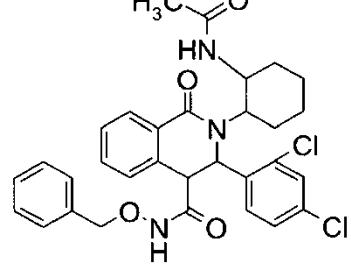
[Tabla 87]

139		mezcla racémica
140		mezcla racémica
141		mezcla racémica
142		mezcla racémica

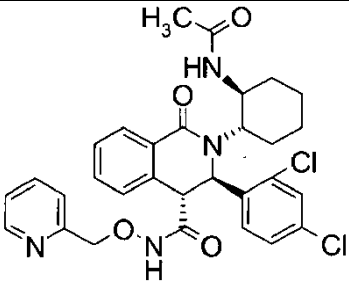
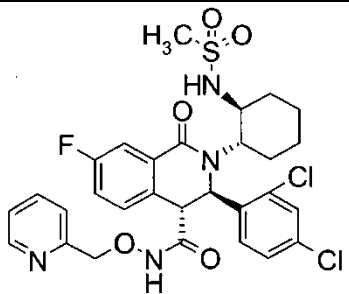
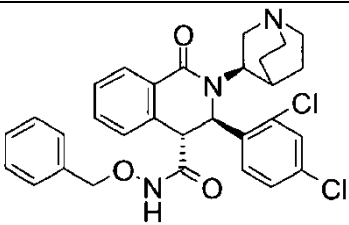
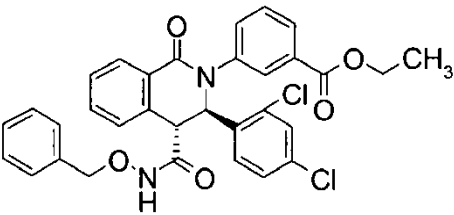
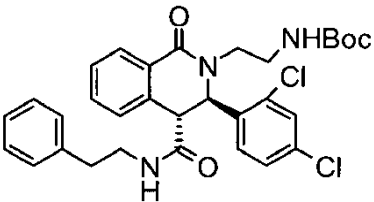
[Tabla 88]

N.º 143		mezcla racémica
144		mezcla racémica
N.º 145		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
N.º 146		mezcla racémica

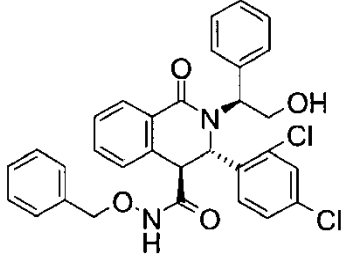
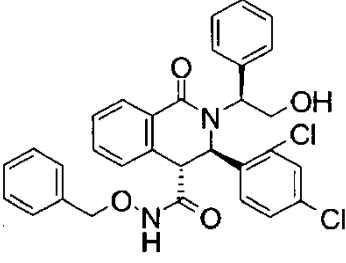
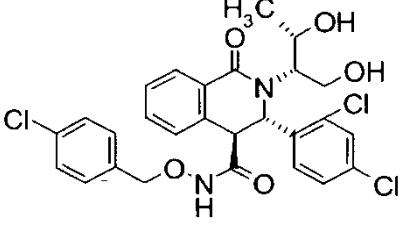
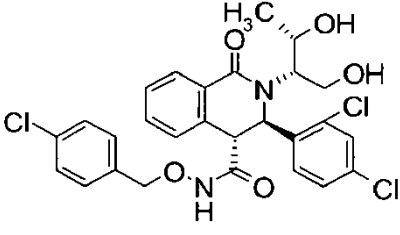
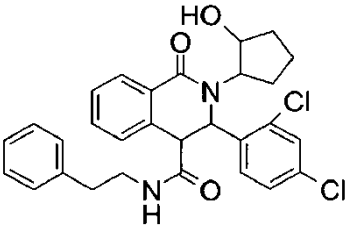
[Tabla 89]

147		
N.º 9		mezcla racémica
148		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 149, más polar
149		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 148, más polar

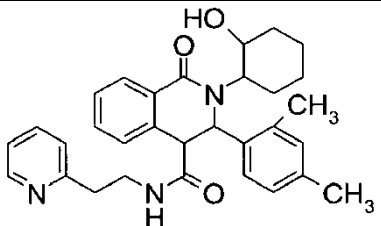
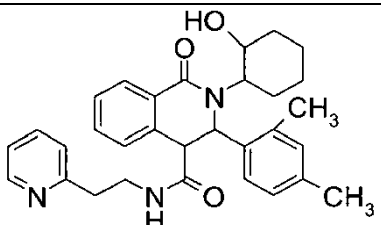
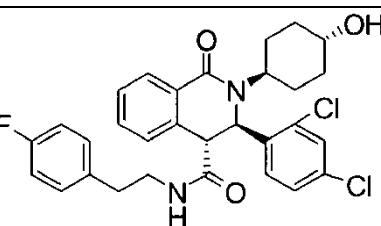
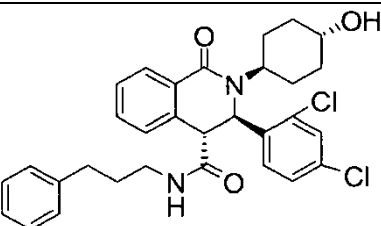
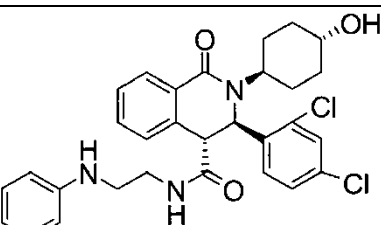
[Tabla 90]

11		mezcla racémica
150		mezcla racémica
N.º 151 *		
N.º 152		mezcla racémica
N.º 153		mezcla racémica

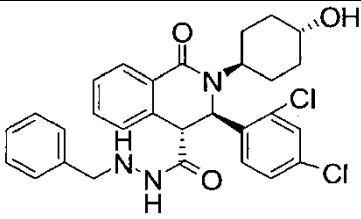
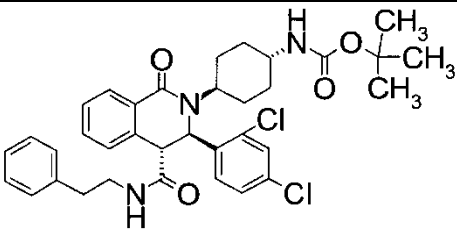
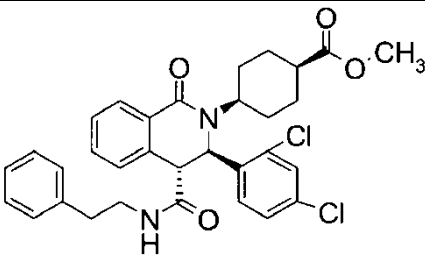
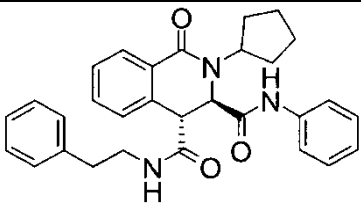
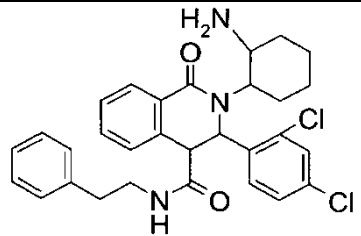
[Tabla 91]

154		
155		
156		
157		
N.º 158		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera

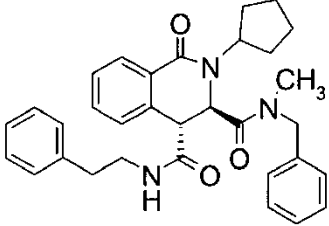
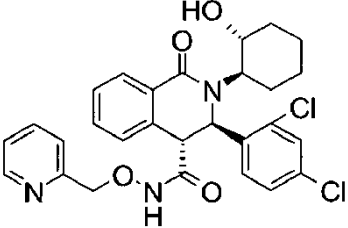
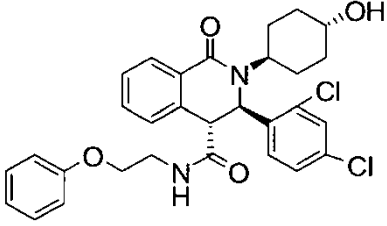
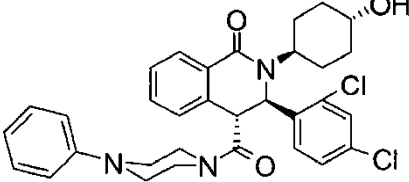
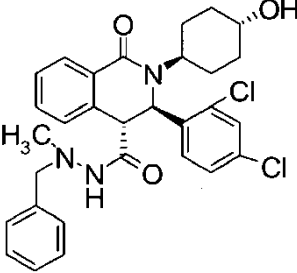
[Tabla 92]

N.º 159		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 160, menos polar
N.º 160		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 159, más polar
N.º 161		mezcla racémica
N.º 162		mezcla racémica
N.º 163		mezcla racémica

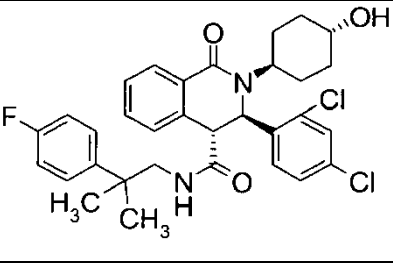
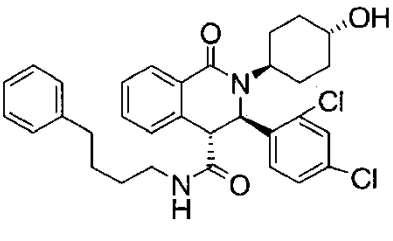
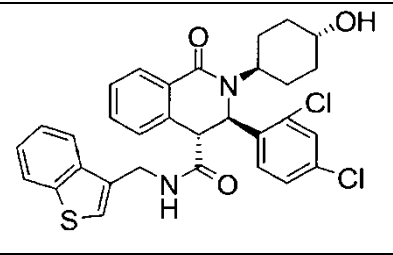
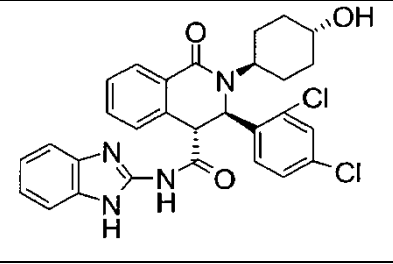
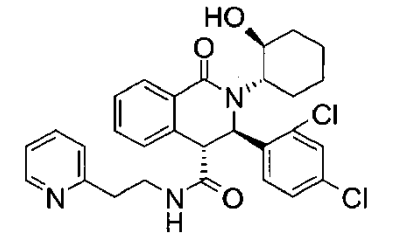
[Tabla 93]

N.º 164		mezcla racémica
N.º 165		mezcla racémica
N.º 166		mezcla racémica
N.º 167		mezcla racémica
N.º 168		1',2'-cis, 3,4-trans, mezcla racémica

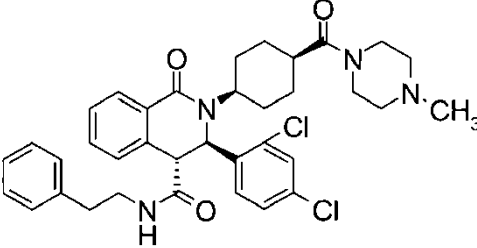
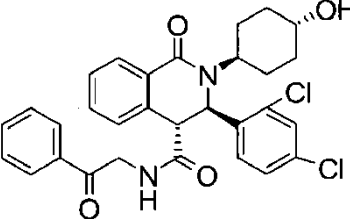
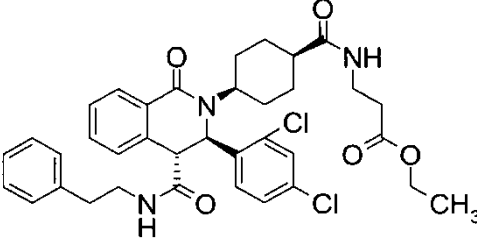
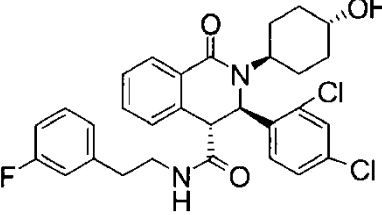
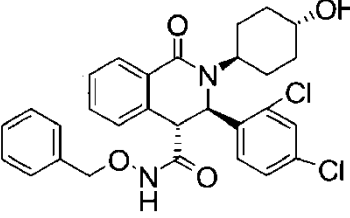
[Tabla 94]

N.º 169		mezcla racémica
170		mezcla racémica
N.º 171		mezcla racémica
N.º 172		mezcla racémica
N.º 173		mezcla racémica

[Tabla 95]

N.º 174		mezcla racémica
N.º 175		mezcla racémica
N.º 176		mezcla racémica
N.º 177		mezcla racémica
N.º 178		mezcla racémica

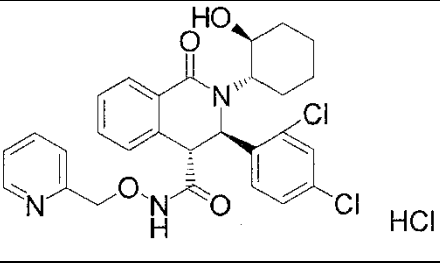
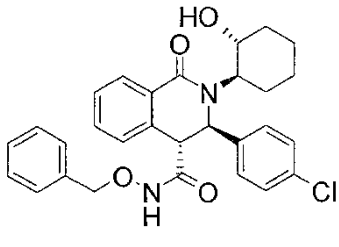
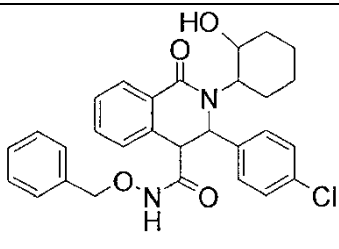
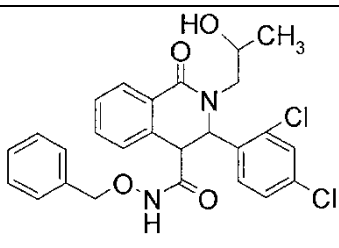
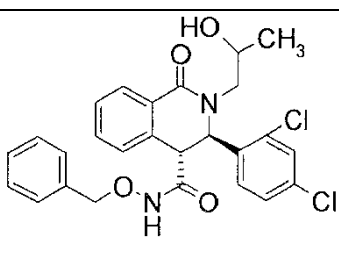
[Tabla 96]

N.º 34		mezcla racémica
N.º 179		mezcla racémica
N.º 180		mezcla racémica
N.º 181		mezcla racémica
182		mezcla racémica

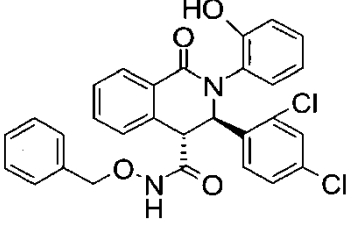
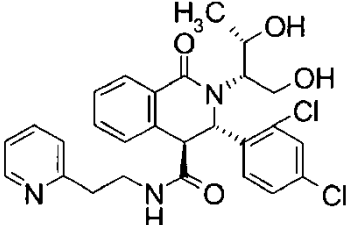
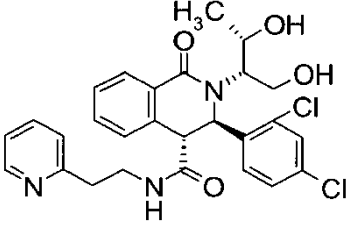
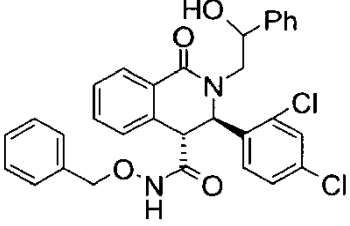
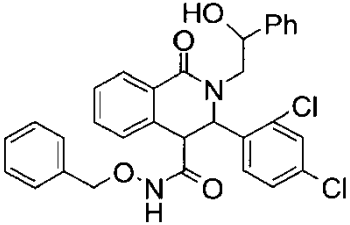
[Tabla 97]

N.º 183		mezcla racémica
184		
N.º 185 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 186, menos polar
N.º 186 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 185
N.º 187		mezcla racémica

[Tabla 98]

188	 <p>HCl</p>	
189		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 190, menos polar
190		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 189, más polar
191		3,4- <i>trans</i> , diastereómero de Ej. 192, menos polar
192		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 191, más polar

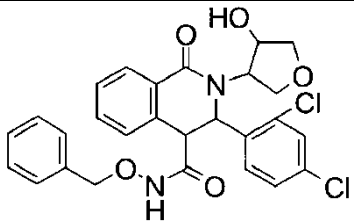
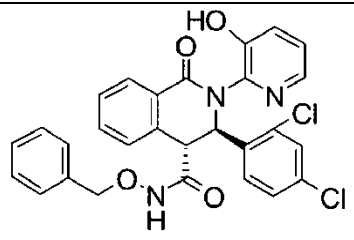
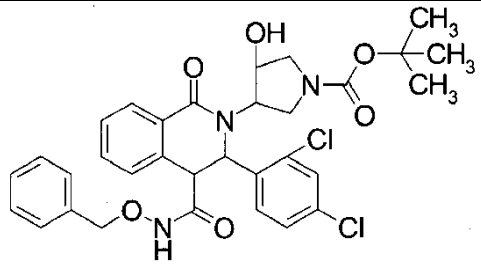
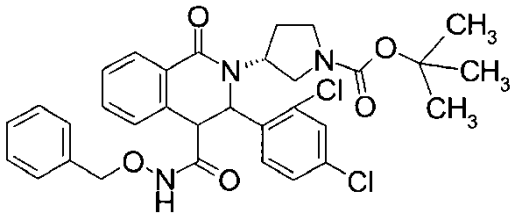
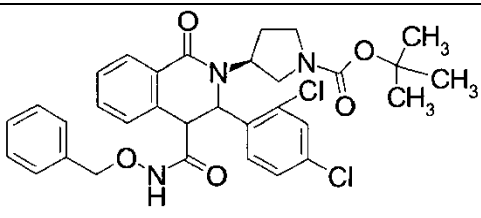
[Tabla 99]

N.º 193		mezcla racémica
N.º 194		
N.º 195		
196		3,4- <i>trans</i> , diastereómero de Ej. 197, menos polar
197		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 196, más polar

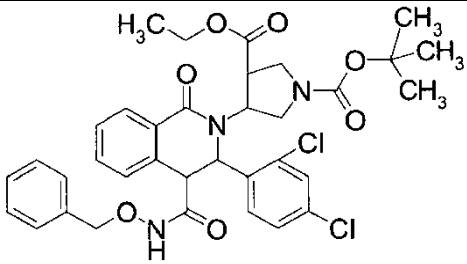
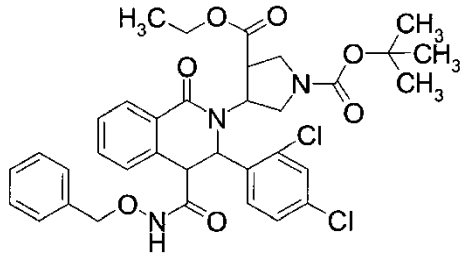
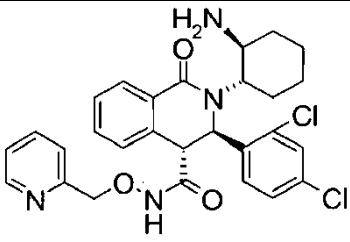
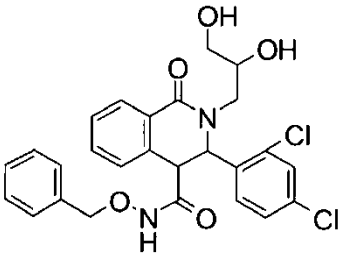
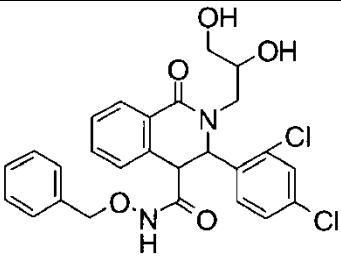
[Tabla 100]

198		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 199, menos polar
199		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 198, más polar
N.º 200 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 201, menos polar
N.º 201 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 200, más polar
N.º 202 *		3,4- <i>trans</i>

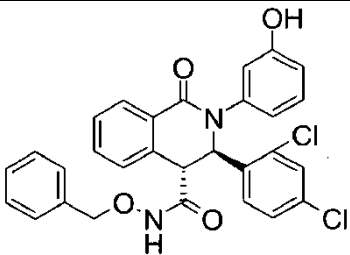
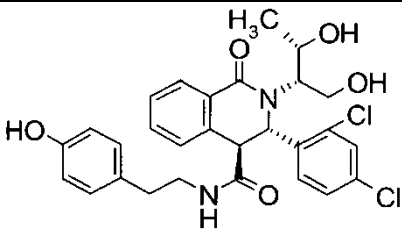
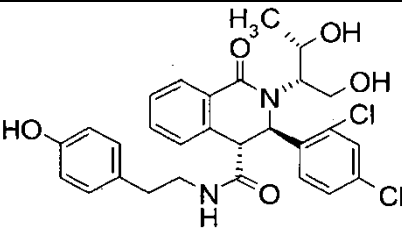
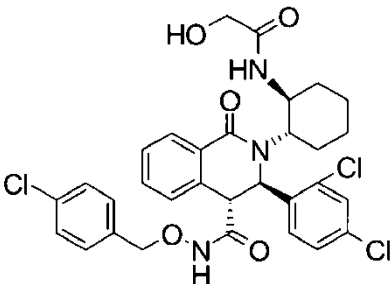
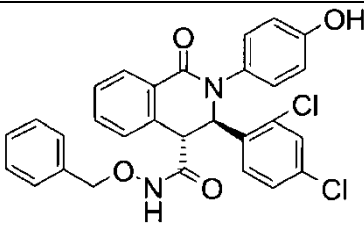
[Tabla 101]

N.º 203 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 409
N.º 204 *		mezcla racémica
N.º 205 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
N.º 206 *		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
N.º 207 *		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera

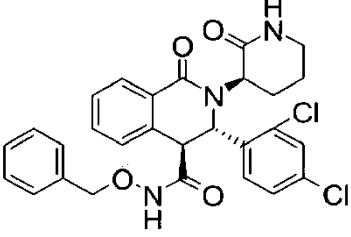
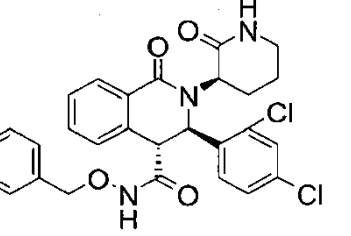
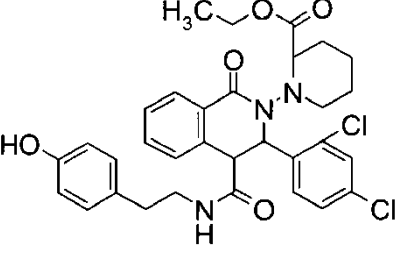
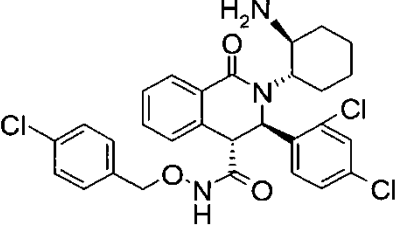
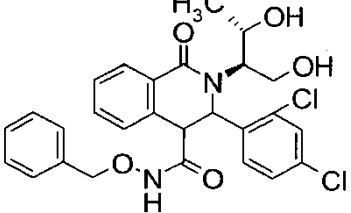
[Tabla 102]

N.º 208 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 209
N.º 209 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 208
210		mezcla racémica
211		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 212, menos polar
212		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 211, más polar

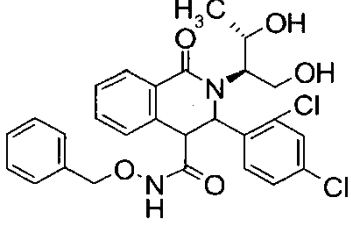
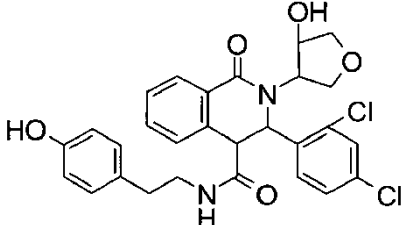
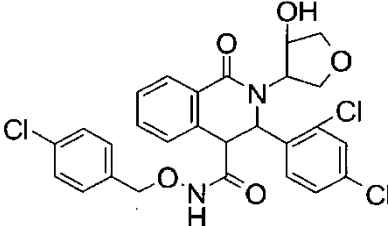
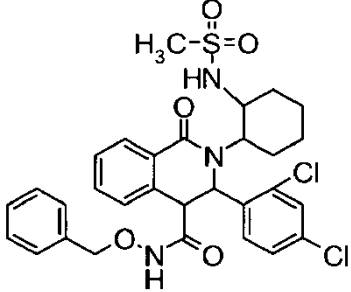
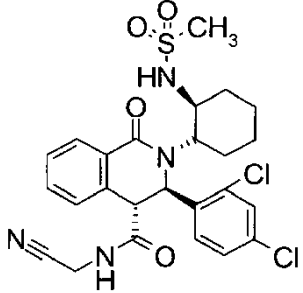
[Tabla 103]

N.º 213		mezcla racémica
N.º 214		
N.º 215		
216		mezcla racémica
N.º 217		mezcla racémica

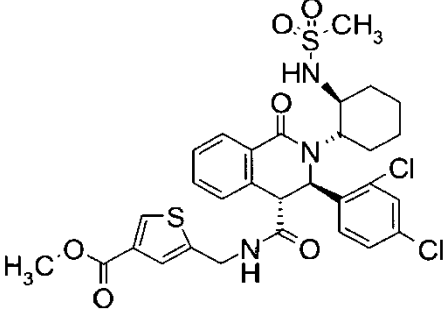
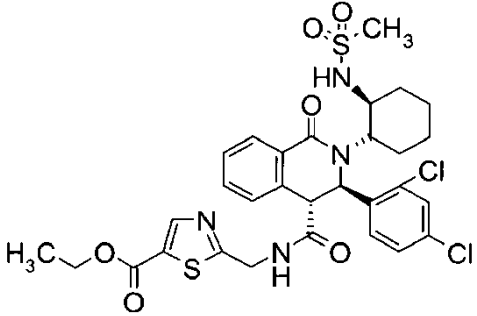
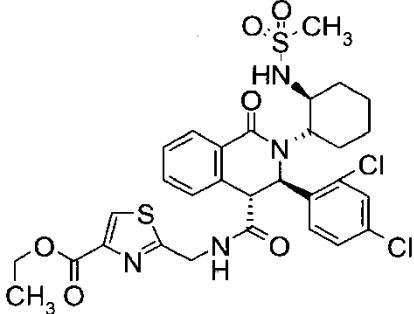
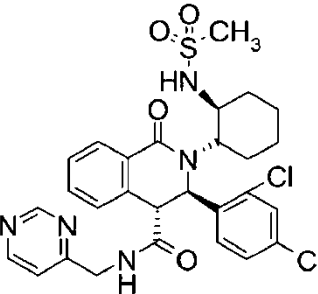
[Tabla 104]

N.º 218 *		
N.º 219 *		
N.º 220		3,4- <i>trans</i>
221		mezcla racémica
222		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 223, menos polar

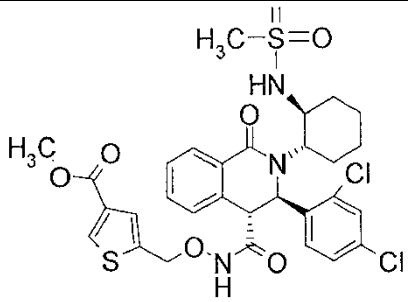
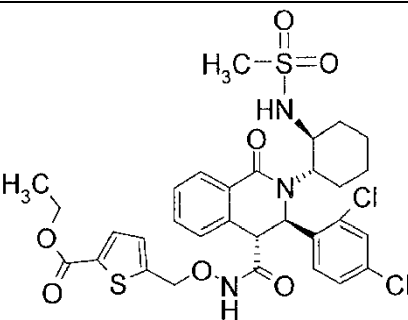
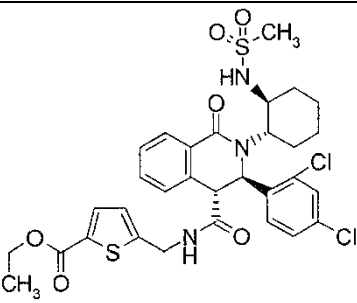
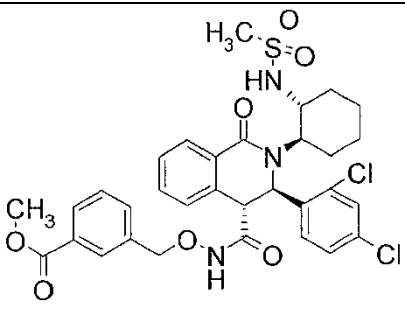
[Tabla 105]

223		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 222, más polar
N.º 224		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 225 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
226		mezcla racémica, 1',2'- <i>cis</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 227		mezcla racémica

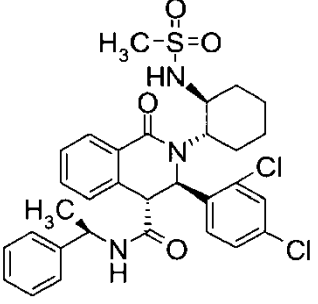
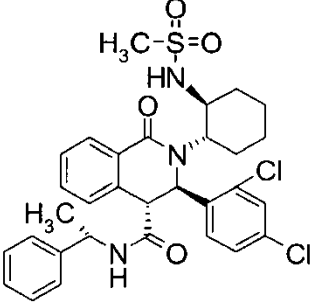
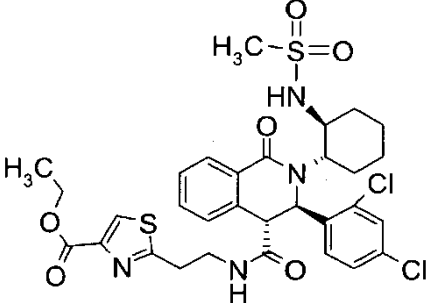
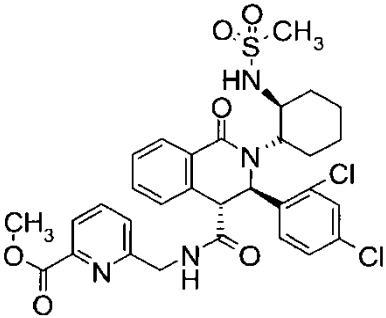
[Tabla 106]

N.º 228	 <p>The structure of compound N.º 228 features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a cyclohexane ring, which is further substituted with a methanesulfonyl group (-SO₂CH₃) and a chlorine atom. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a thiazole ring, which is further substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a methyl group (-CH₃).</p>	mezcla racémica
N.º 229	 <p>The structure of compound N.º 229 features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a cyclohexane ring, which is further substituted with a methanesulfonyl group (-SO₂CH₃) and a chlorine atom. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a thiazole ring, which is further substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a methyl group (-CH₃).</p>	mezcla racémica
N.º 230	 <p>The structure of compound N.º 230 features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a cyclohexane ring, which is further substituted with a methanesulfonyl group (-SO₂CH₃) and a chlorine atom. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a thiazole ring, which is further substituted with a methoxy group (-OCH₃) and a methyl group (-CH₃).</p>	mezcla racémica
N.º 231	 <p>The structure of compound N.º 231 features a central benzimidazole core. The 2-position of the benzimidazole is substituted with a cyclohexane ring, which is further substituted with a methanesulfonyl group (-SO₂CH₃) and a chlorine atom. The 5-position of the benzimidazole is substituted with a 2,4-dichlorophenyl group. The 6-position of the benzimidazole is substituted with a pyridine ring.</p>	mezcla racémica

[Tabla 107]

232		mezcla racémica
233		mezcla racémica
234		mezcla racémica
235		

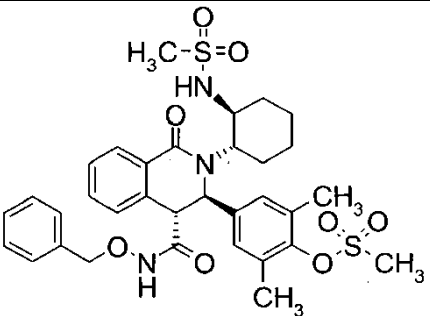
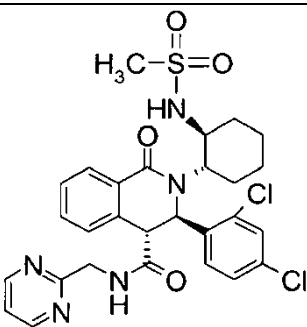
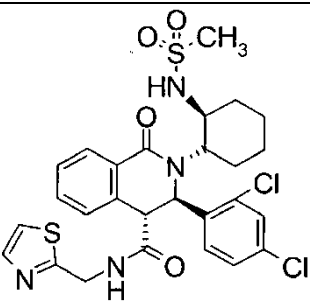
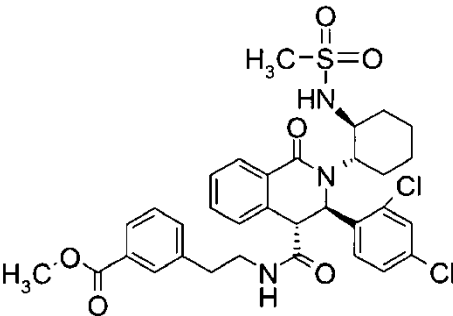
[Tabla 108]

<p>N.º 236</p>		
<p>N.º 237</p>		
<p>N.º 238</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 239</p>		<p>mezcla racémica</p>

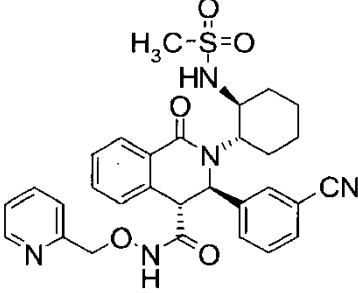
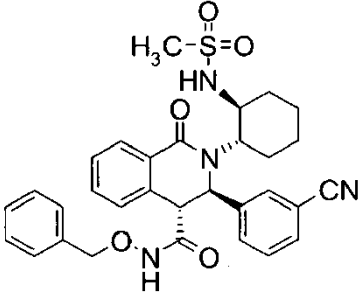
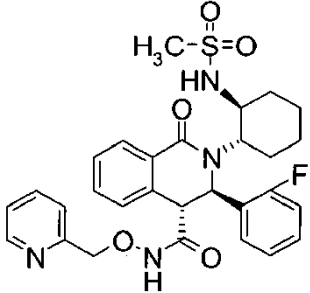
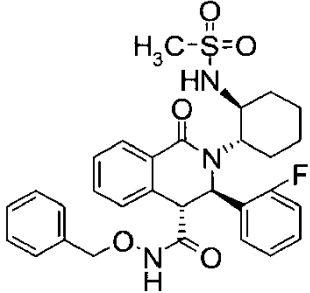
[Tabla 109]

N.º 240		mezcla racémica
241		mezcla racémica
N.º 242		mezcla racémica
243		mezcla racémica

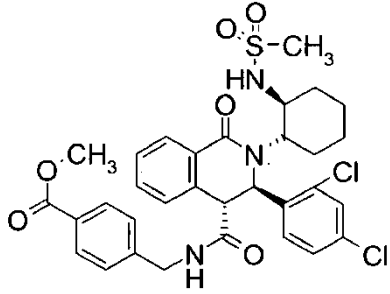
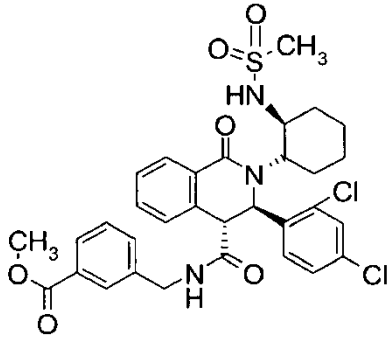
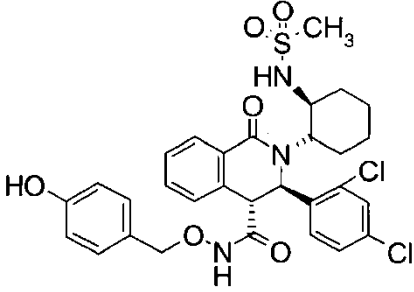
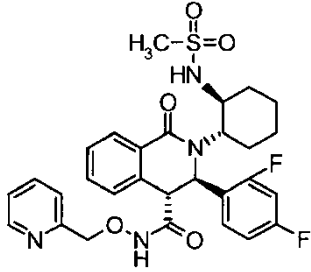
[Tabla 110]

N.º 244		mezcla racémica
N.º 245		mezcla racémica
N.º 246		mezcla racémica
N.º 247		mezcla racémica

[Tabla 111]

N.º 248		mezcla racémica
N.º 249		mezcla racémica
250		mezcla racémica
251		mezcla racémica

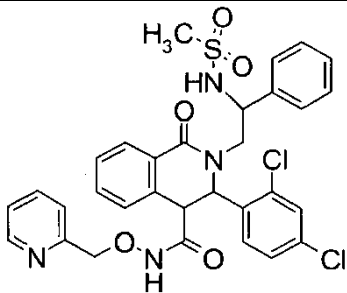
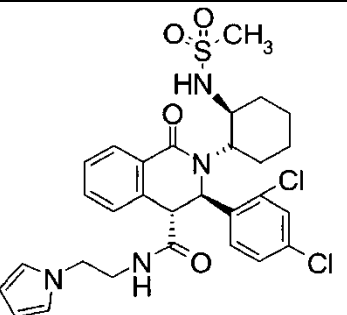
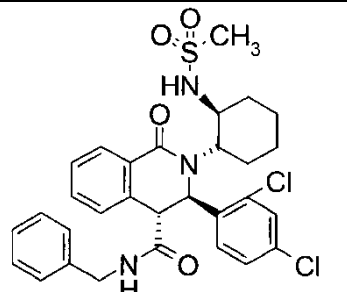
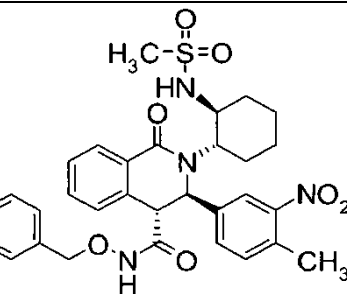
[Tabla 112]

N.º 252		mezcla racémica
N.º 253		mezcla racémica
254		mezcla racémica
255		mezcla racémica

[Tabla 113]

256		mezcla racémica
257		
N.º 258		mezcla racémica
N.º 259		mezcla racémica

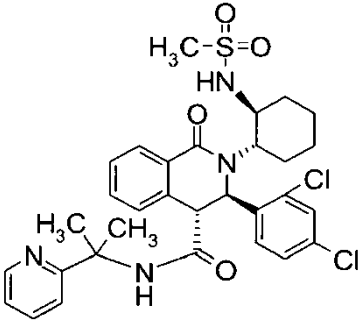
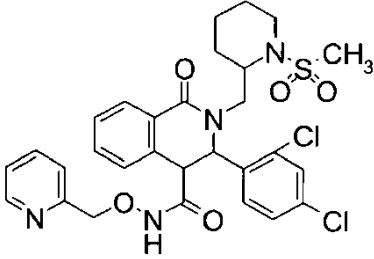
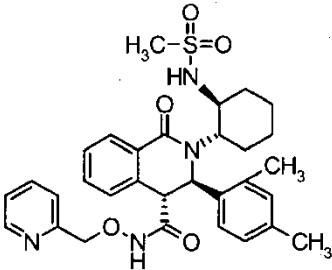
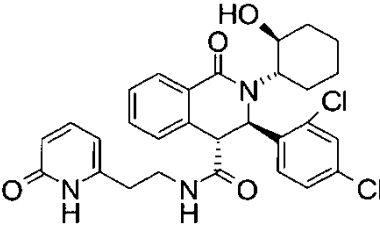
[Tabla 114]

N.º 260		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
N.º 261		mezcla racémica
N.º 262		mezcla racémica
N.º 263		mezcla racémica

[Tabla 115]

N.º 264		mezcla racémica
N.º 265 *		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 266, menos polar
N.º 266 *		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 265, más polar
N.º 267 *		mezcla racémica
N.º 268		mezcla racémica

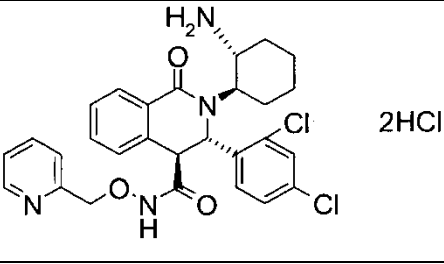
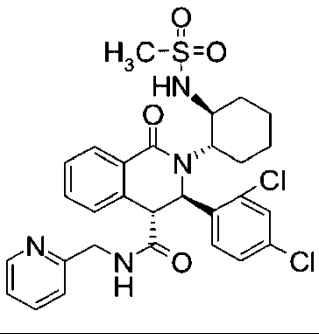
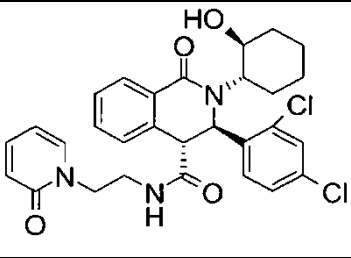
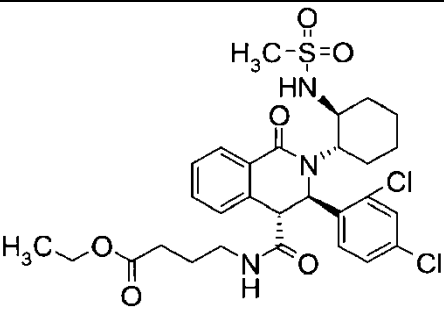
[Tabla 116]

N.º 269		mezcla racémica
N.º 270 *		3,4- <i>trans</i>
N.º 271 *		diastereómero del Ej. 275, más polar
N.º 272		mezcla racémica

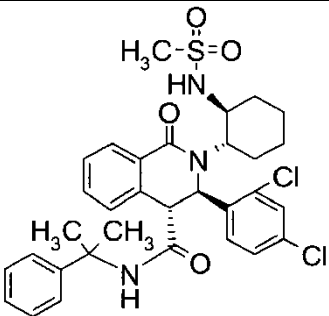
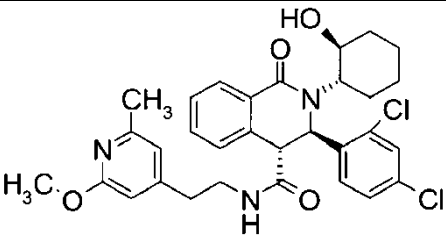
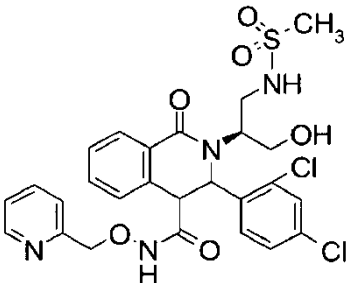
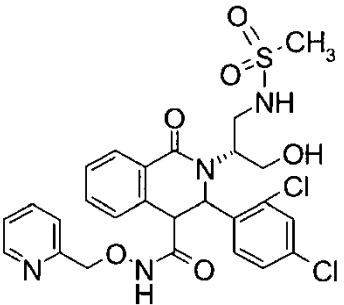
[Tabla 117]

N.º 273		mezcla racémica
N.º 274		mezcla racémica
275		diastereómero del Ej. 271, menos polar
N.º 276 *		mezcla racémica
277		2HCl

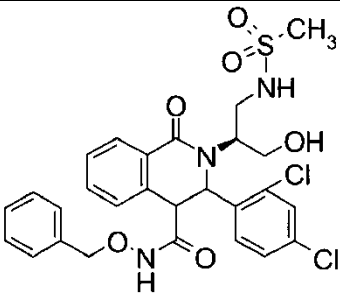
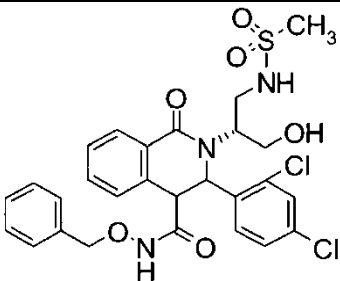
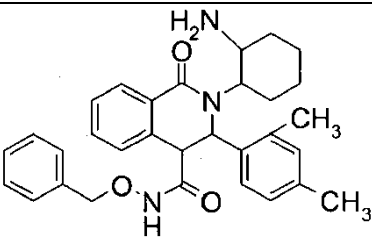
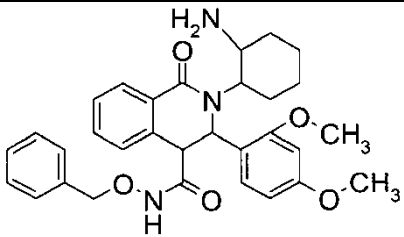
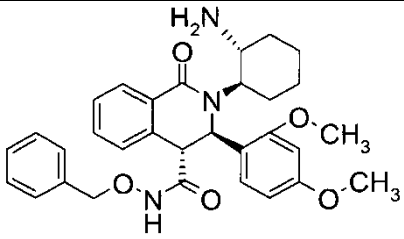
[Tabla 118]

278		
N.º 279		mezcla racémica
N.º 280		mezcla racémica
N.º 281		mezcla racémica

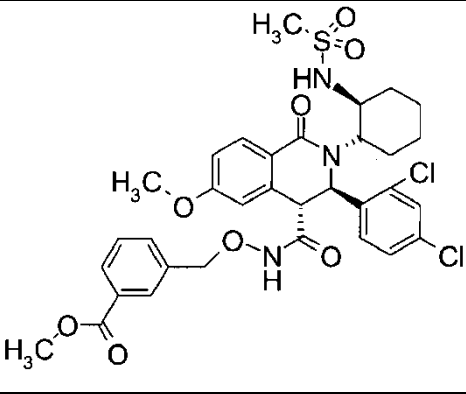
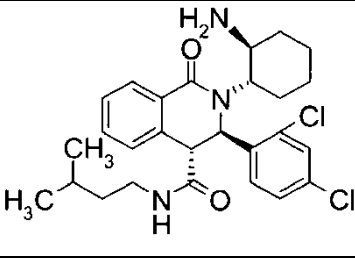
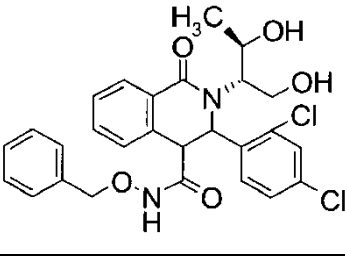
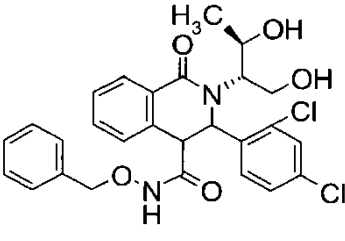
[Tabla 119]

N.º 282		mezcla racémica
N.º 283		mezcla racémica
284		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
285		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera

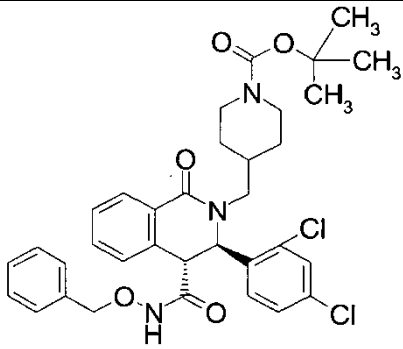
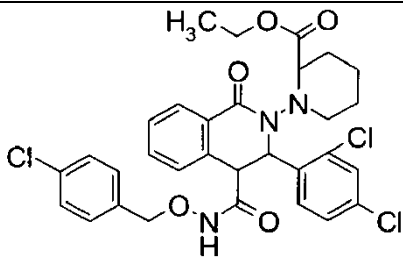
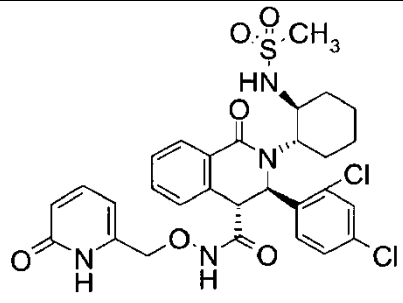
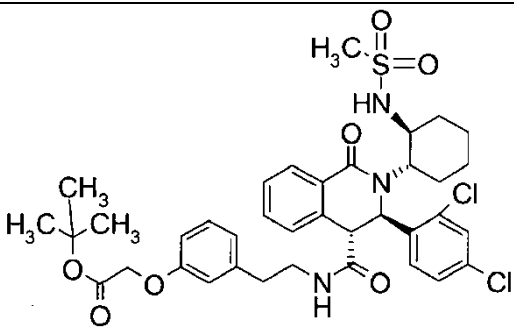
[Tabla 120]

286		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
287		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
N.º 288 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
289		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 290, más polar
290		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 289, menos polar

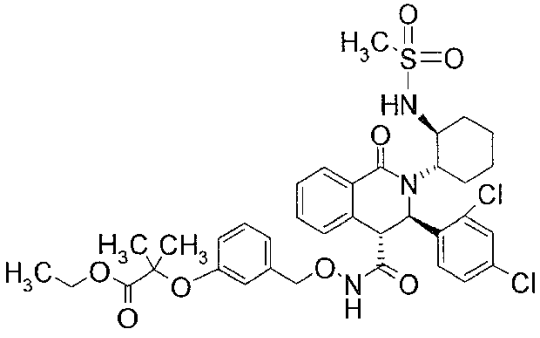
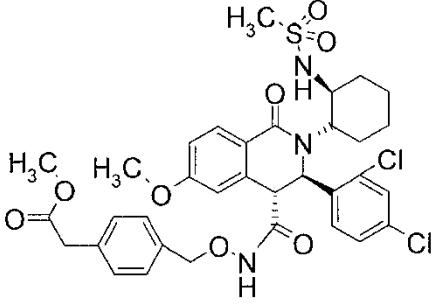
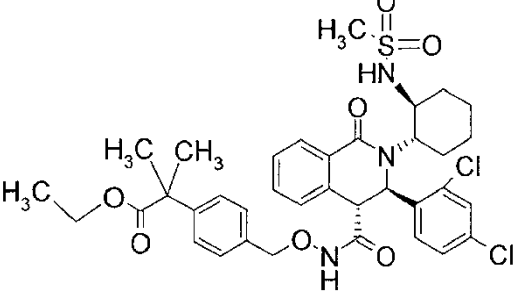
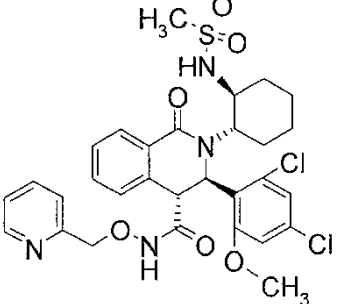
[Tabla 121]

291		mezcla racémica
N.º 292		mezcla racémica
293		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 294, menos polar
294		3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 293, más polar

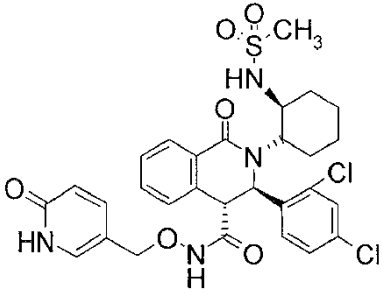
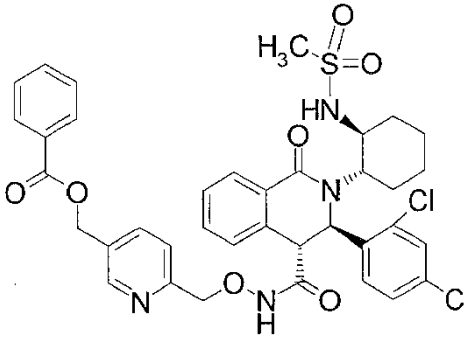
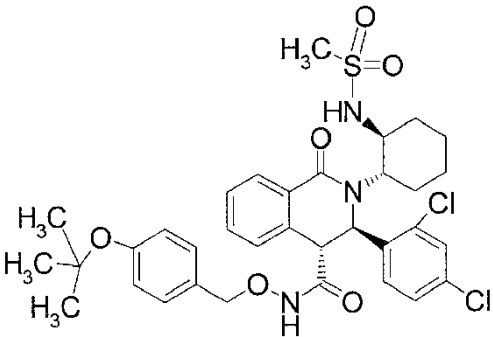
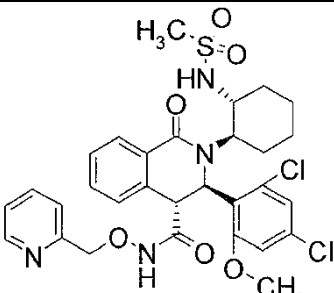
[Tabla 122]

2		mezcla racémica
N.º 296 *		3,4- <i>trans</i>
297		mezcla racémica
N.º 298		mezcla racémica

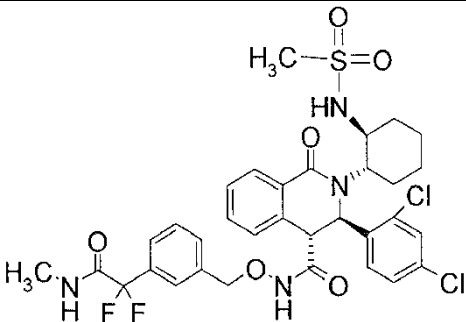
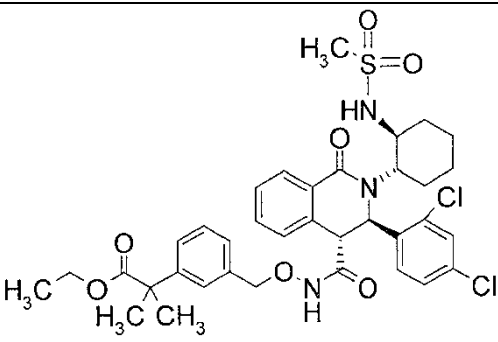
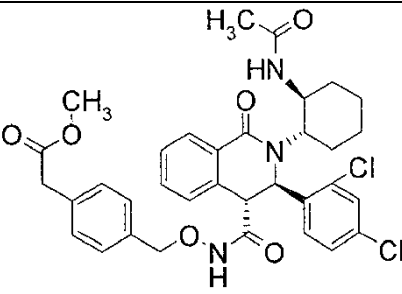
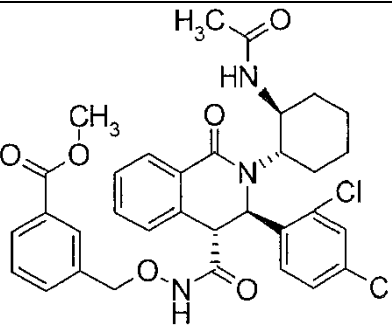
[Tabla 123]

2		mezcla racémica
300		mezcla racémica
301		mezcla racémica
302		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 306, menos polar

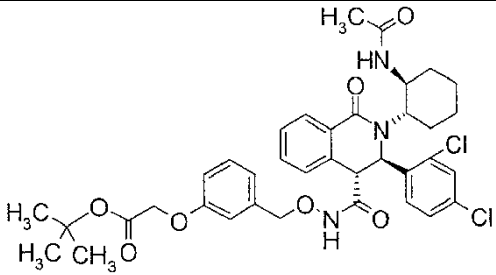
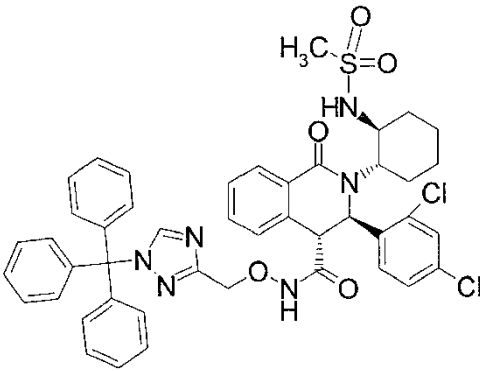
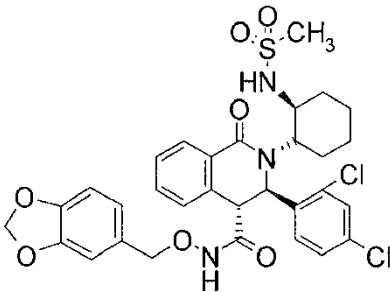
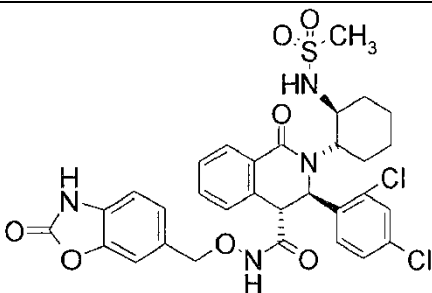
[Tabla 124]

303		mezcla racémica
304		mezcla racémica
305		mezcla racémica
306		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 302, más polar

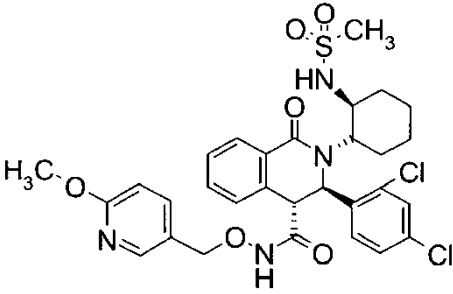
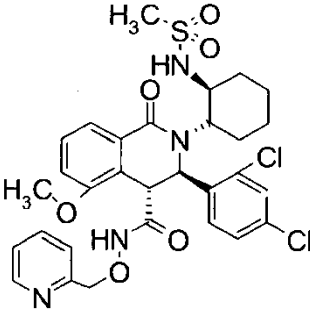
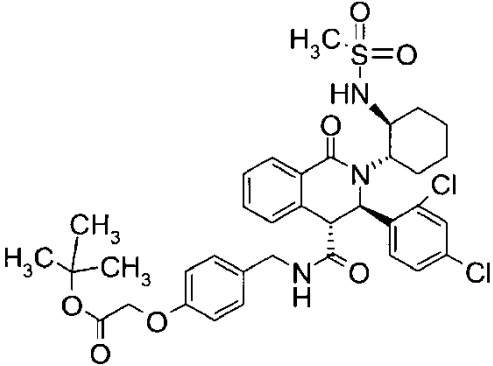
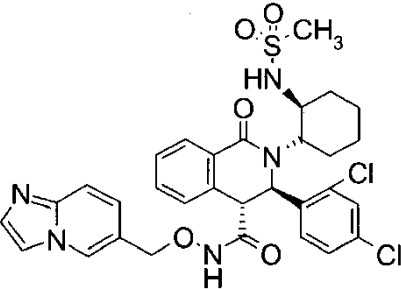
[Tabla 125]

307		mezcla racémica
308		mezcla racémica
309		mezcla racémica
310		mezcla racémica

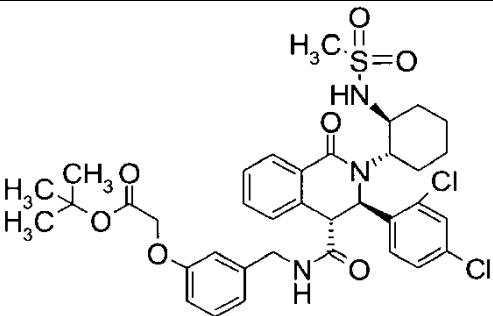
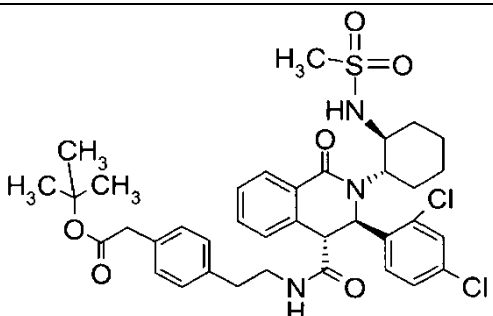
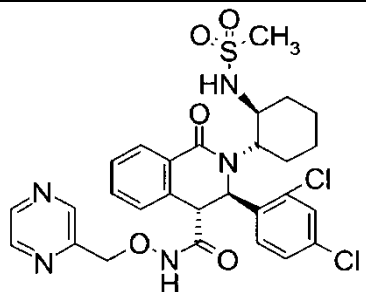
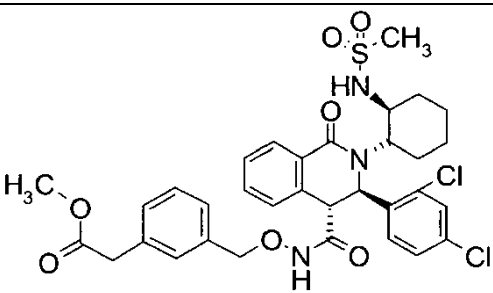
[Tabla 126]

311		mezcla racémica
312		mezcla racémica
313		mezcla racémica
314		mezcla racémica

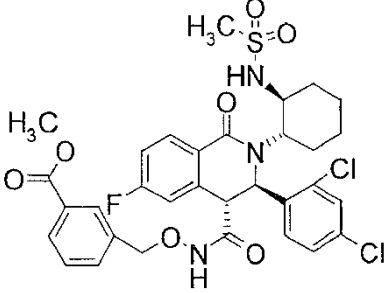
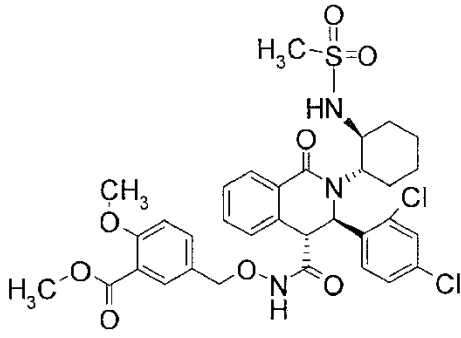
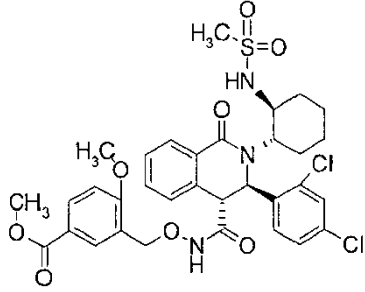
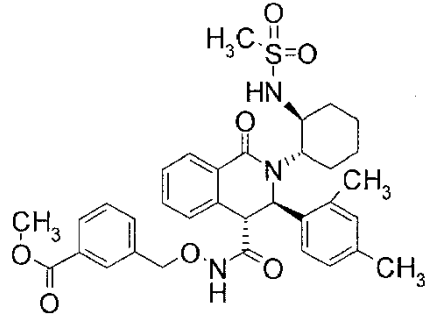
[Tabla 127]

315		mezcla racémica
316		mezcla racémica
N.º 317		mezcla racémica
318		mezcla racémica

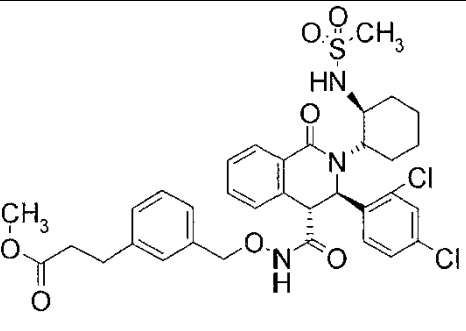
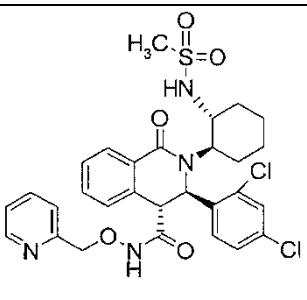
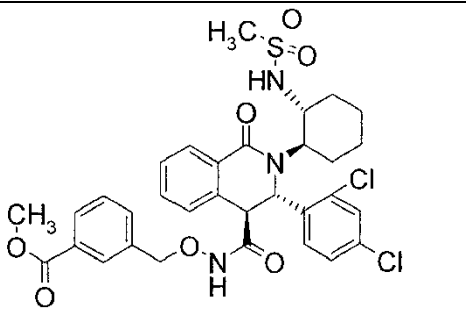
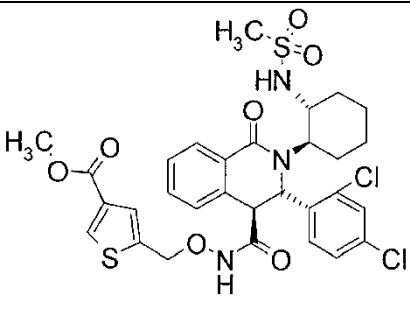
[Tabla 128]

N.º 319	 <p>Chemical structure of compound N.º 319: A central bicyclic core consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom. The nitrogen atom is substituted with a cyclohexane ring and a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-). The benzene ring has a chlorine atom at the 2-position and a 3,4-dichlorophenyl group at the 3-position. The six-membered ring has a carbonyl group at the 1-position and a hydrogen atom at the 2-position. The nitrogen atom is also bonded to a 4-(tert-butyl)phenoxy group and a 4-(2-chlorophenyl)phenyl group.</p>	mezcla racémica
N.º 320	 <p>Chemical structure of compound N.º 320: Similar to N.º 319, but the 4-(tert-butyl)phenoxy group is replaced by a 4-(2-chlorophenyl)phenyl group.</p>	mezcla racémica
321	 <p>Chemical structure of compound 321: Similar to N.º 319, but the methylsulfonyl group is replaced by a methanesulfonyl group (O=S(=O)CH₃).</p>	mezcla racémica
322	 <p>Chemical structure of compound 322: Similar to N.º 319, but the 4-(tert-butyl)phenoxy group is replaced by a 4-(2-methoxyphenyl)phenyl group.</p>	mezcla racémica

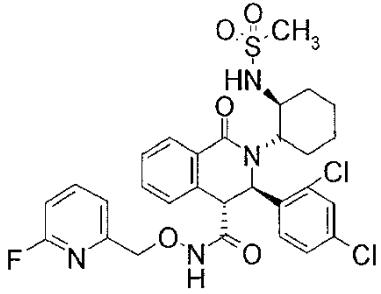
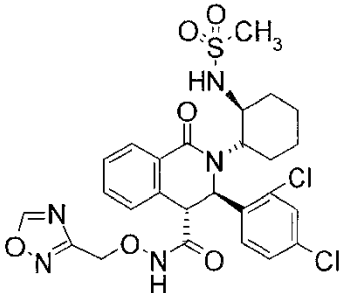
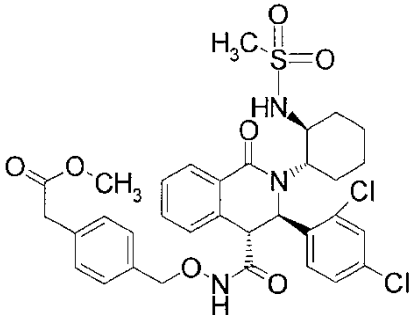
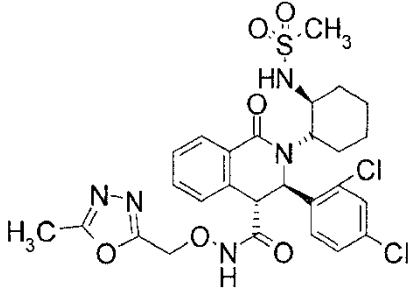
[Tabla 129]

<p>323</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>324</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>325</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>326</p>		<p>mezcla racémica</p>

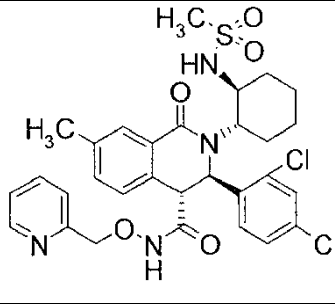
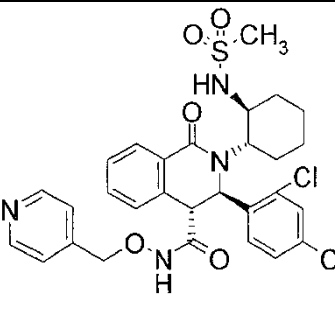
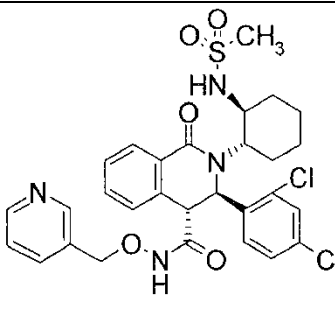
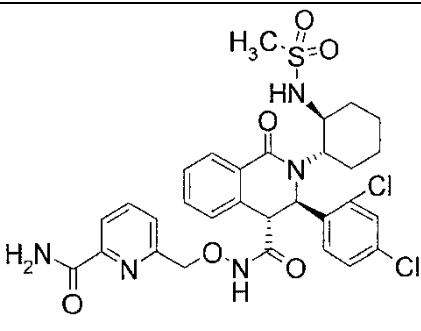
[Tabla 130]

327		mezcla racémica
328		
329		
330		

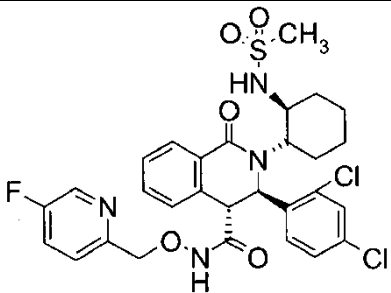
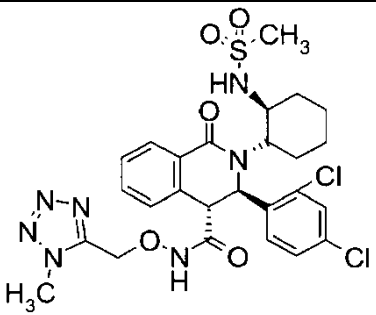
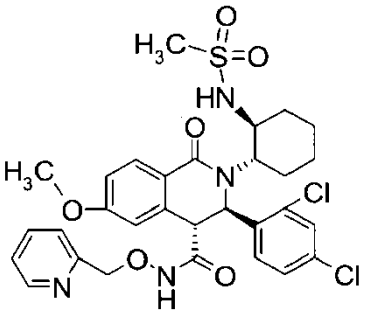
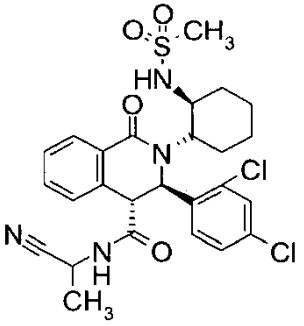
[Tabla 131]

331		mezcla racémica
332		
333		
334		mezcla racémica

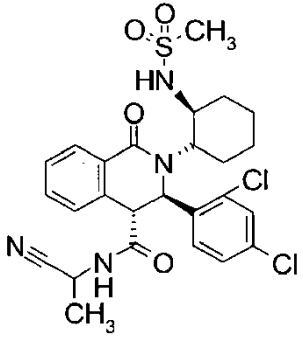
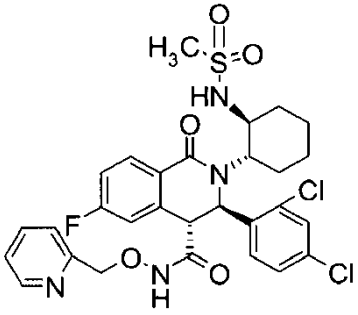
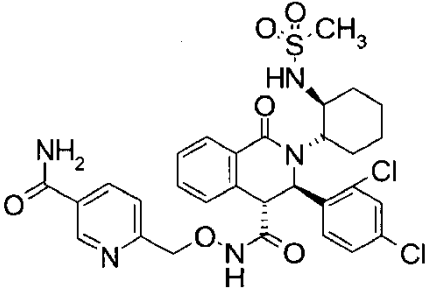
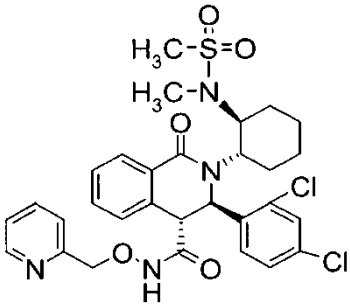
[Tabla 132]

335		mezcla racémica
336		mezcla racémica
337		mezcla racémica
338		mezcla racémica

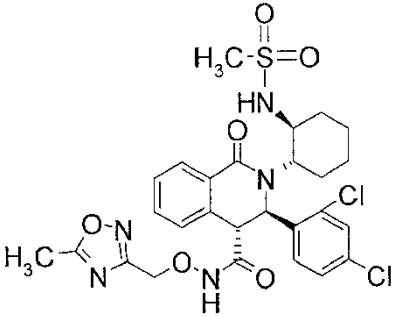
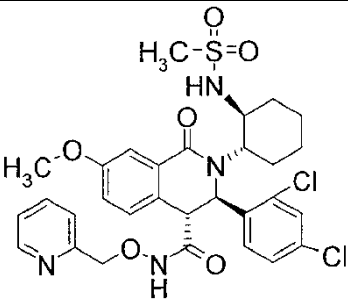
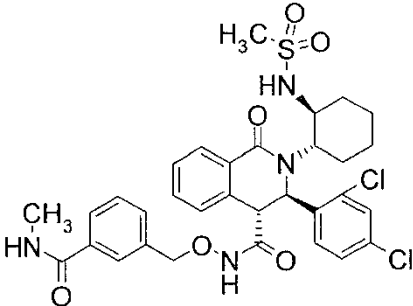
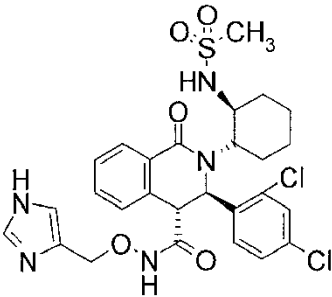
[Tabla 133]

339		mezcla racémica
340		mezcla racémica
341		mezcla racémica
N.º 342		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 343, menos polar

[Tabla 134]

N.º 343		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 342, más polar
344		mezcla racémica
345		mezcla racémica
346		mezcla racémica

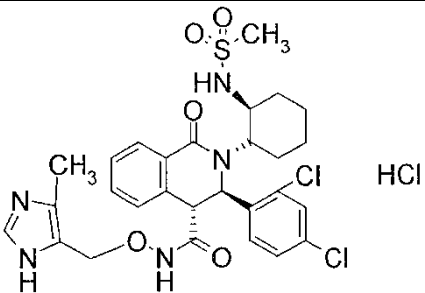
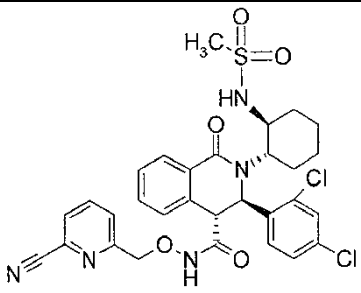
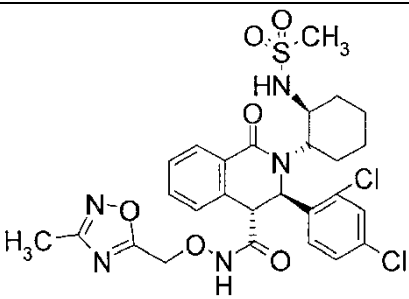
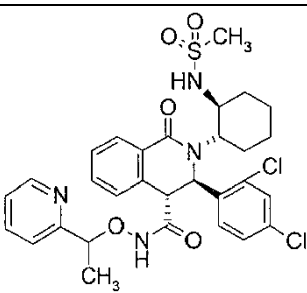
[Tabla 135]

347		mezcla racémica
348		mezcla racémica
349		mezcla racémica
350		mezcla racémica

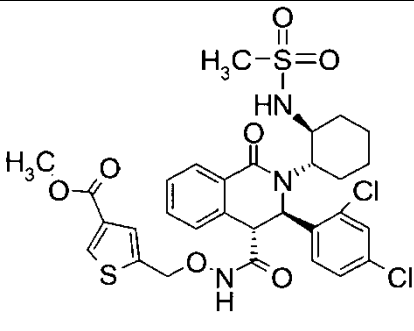
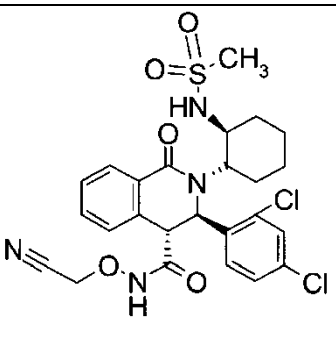
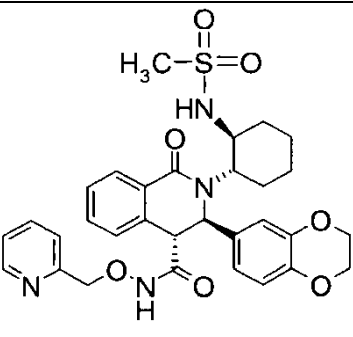
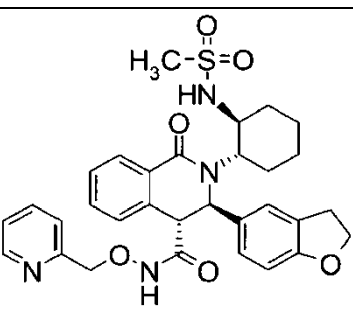
[Tabla 136]

351		mezcla racémica
352		mezcla racémica
353		mezcla racémica
354		mezcla racémica

[Tabla 137]

355	 <p style="text-align: right;">HCl</p>	mezcla racémica
356		mezcla racémica
357		mezcla racémica
358		mezcla diastereómera

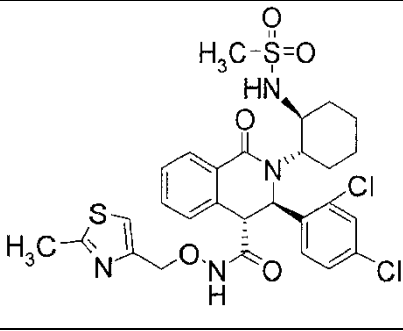
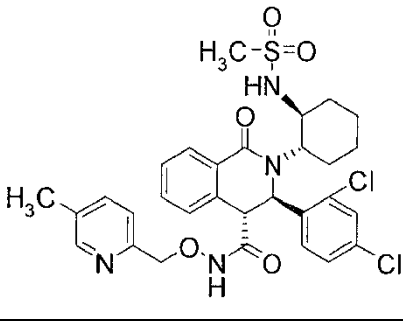
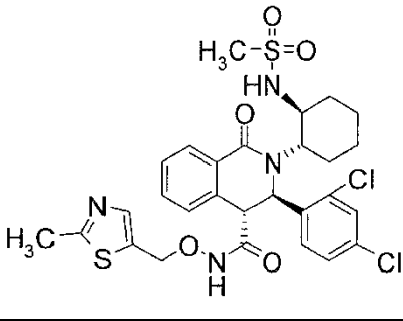
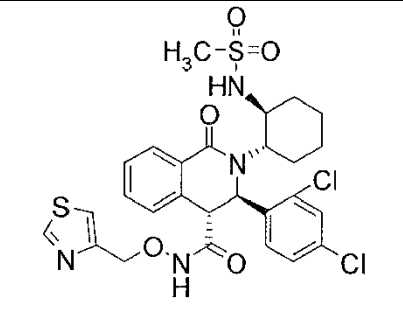
[Tabla 138]

359		
N.º 360		mezcla racémica
N.º 361		mezcla racémica
N.º 362		mezcla racémica

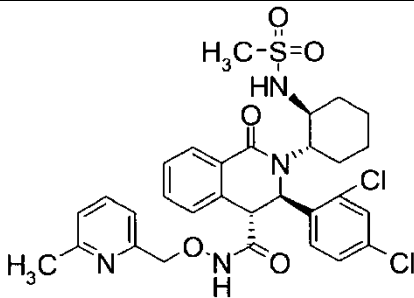
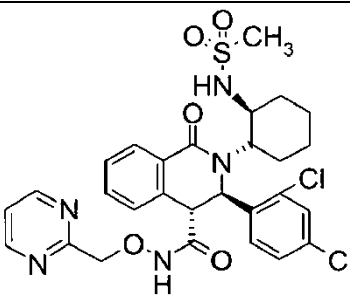
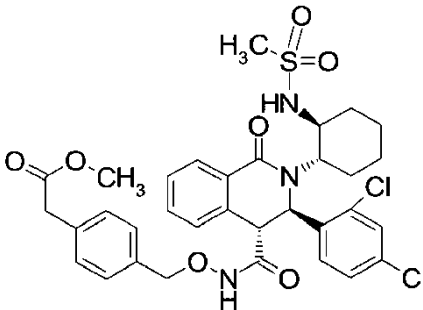
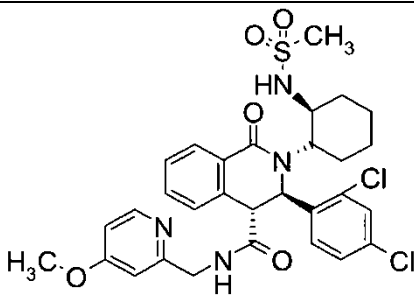
[Tabla 139]

N.º 363		mezcla racémica
364		mezcla racémica
N.º 365		mezcla racémica
N.º 366		mezcla diastereómera

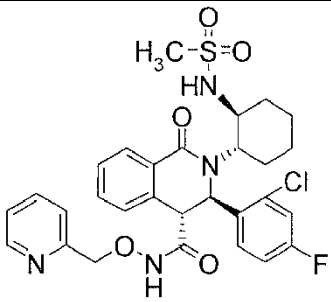
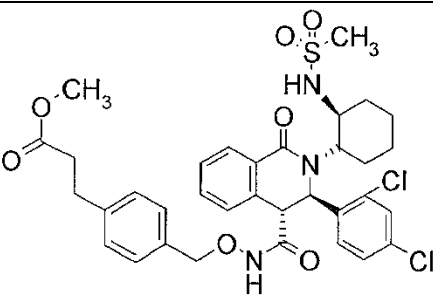
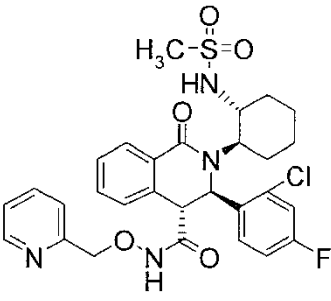
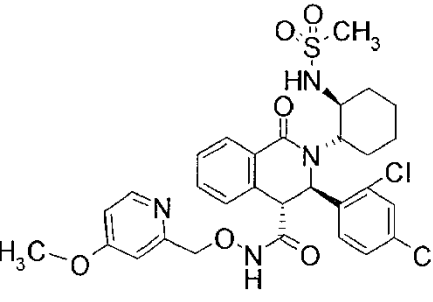
[Tabla 140]

367		mezcla racémica
368		mezcla racémica
369		mezcla racémica
370		mezcla racémica

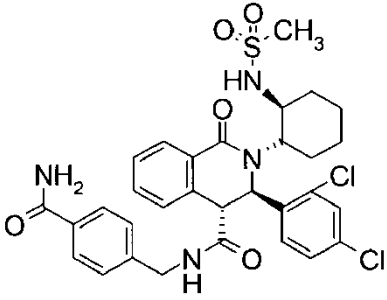
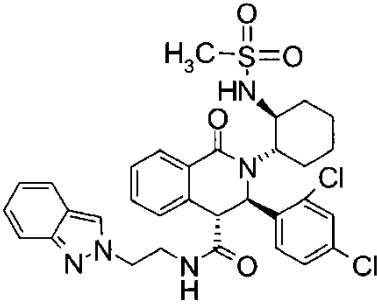
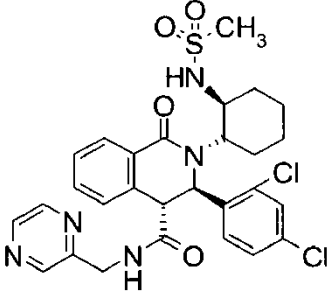
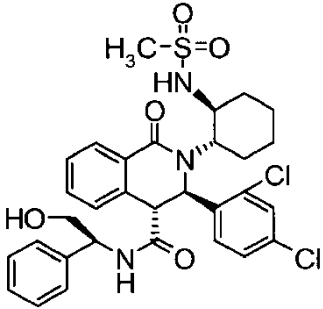
[Tabla 141]

371		mezcla racémica
372		mezcla racémica
373		mezcla racémica
N.º 374		mezcla racémica

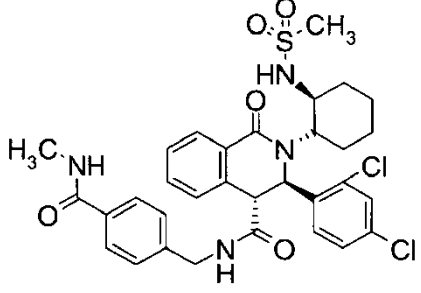
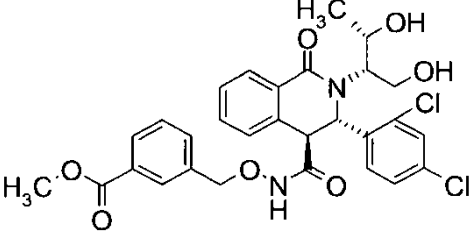
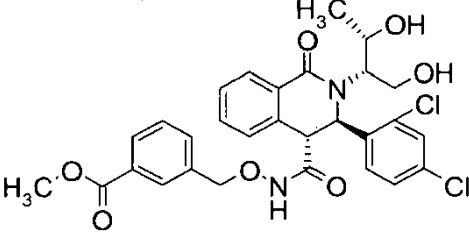
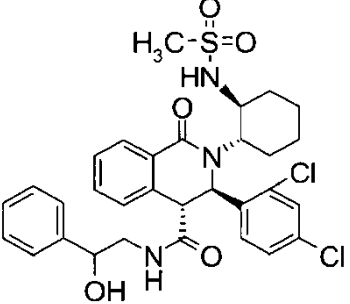
[Tabla 142]

375		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 377, más polar
376		mezcla racémica
377		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 375, menos polar
378		mezcla racémica

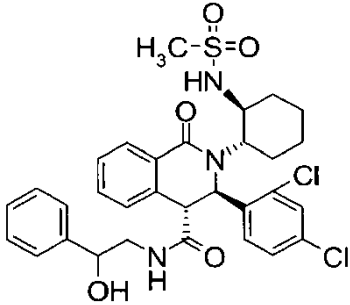
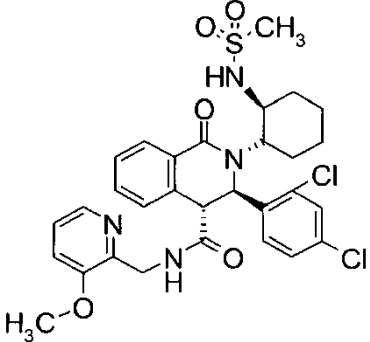
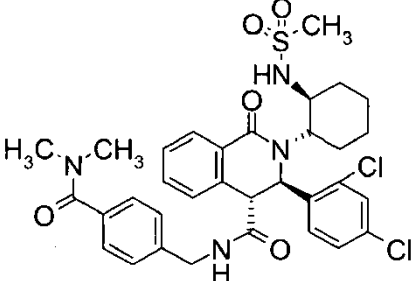
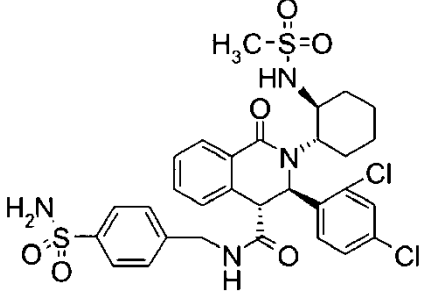
[Tabla 143]

N.º 379		mezcla racémica
N.º 380		mezcla racémica
N.º 381		mezcla racémica
N.º 382		

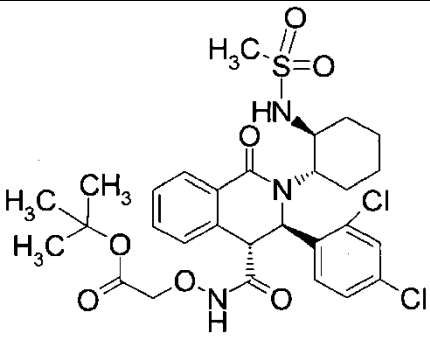
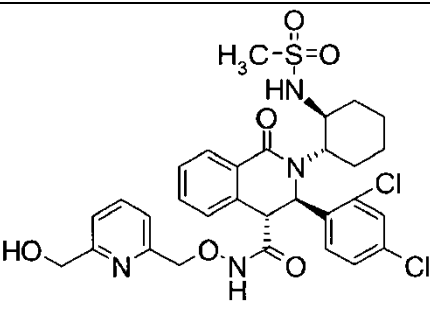
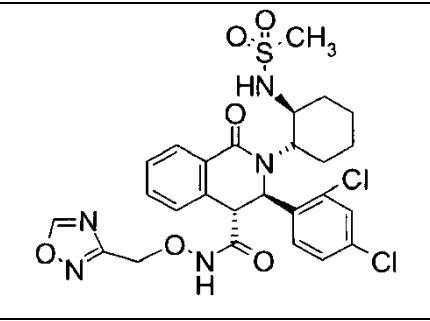
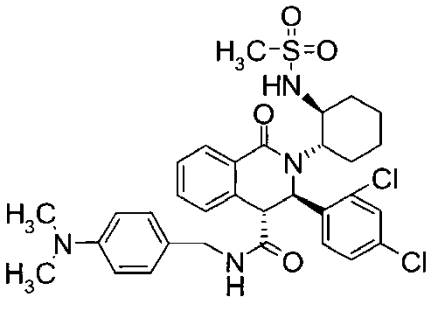
[Tabla 144]

N.º 383		mezcla racémica
384		
385		
N.º 386		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 387, menos polar

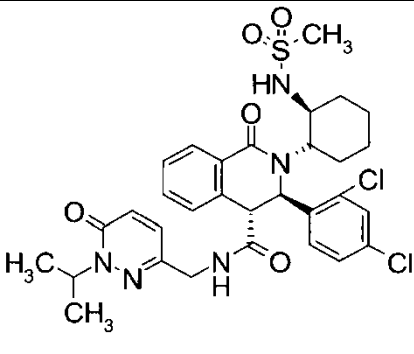
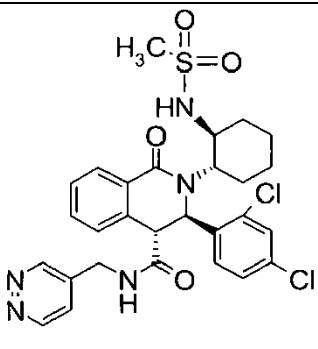
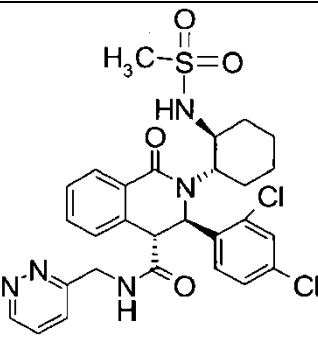
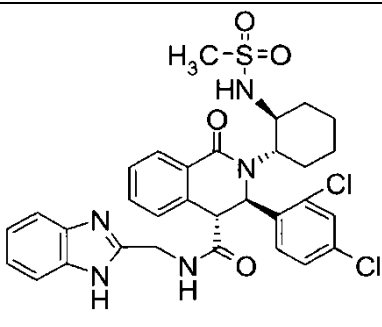
[Tabla 145]

N.º 387		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 386, más polar
N.º 388		mezcla racémica
N.º 389		mezcla racémica
N.º 390		mezcla racémica

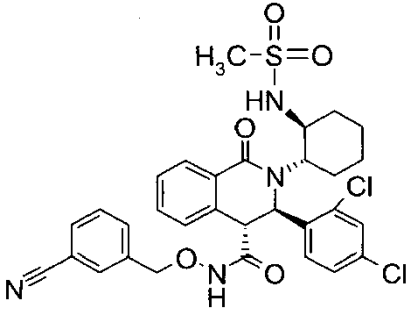
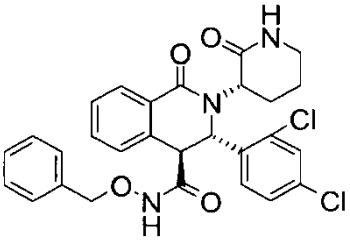
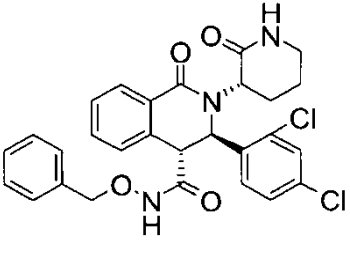
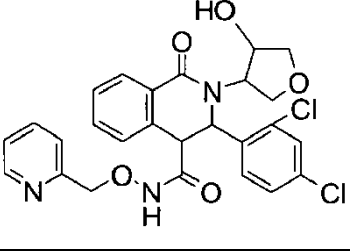
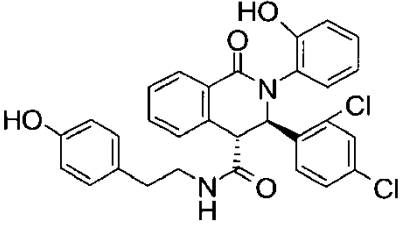
[Tabla 146]

N.º 391		mezcla racémica
392		mezcla racémica
393		mezcla racémica
N.º 394		mezcla racémica

[Tabla 147]

N.º 395		mezcla racémica
N.º 396		mezcla racémica
N.º 397		mezcla racémica
N.º 398		mezcla racémica

[Tabla 148]

399		mezcla racémica
N.º 400 *		
N.º 401 *		
N.º 402 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 404
N.º 403		mezcla racémica

[Tabla 149]

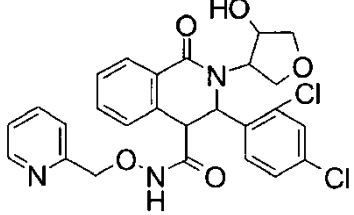
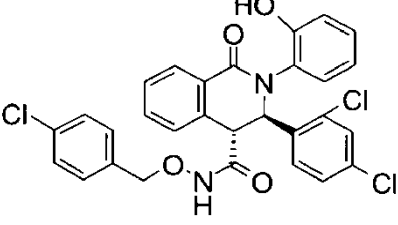
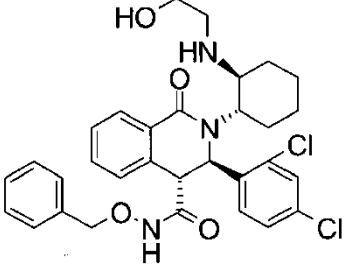
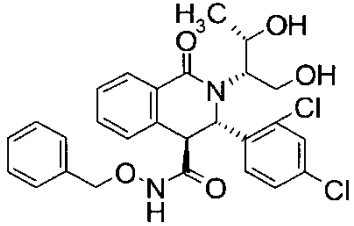
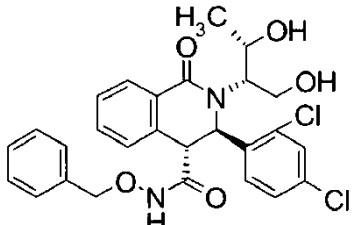
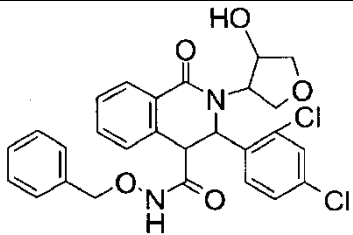
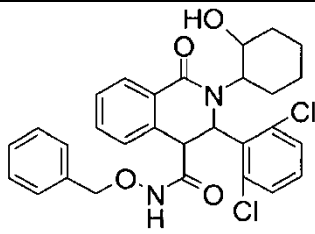
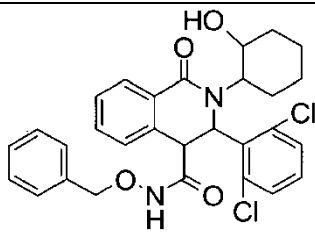
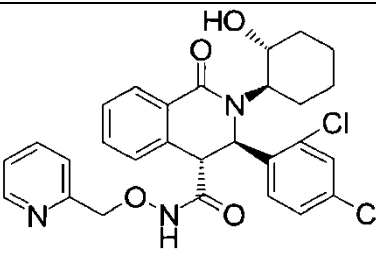
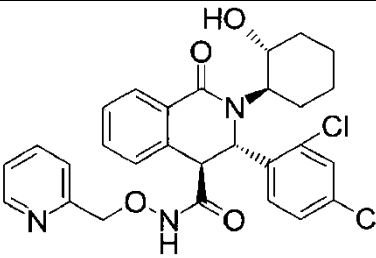
<p>N.º 404 *</p>		<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, diastereómero del Ej. 402</p>
<p>N.º 405</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 406 *</p>	 <p>HCl</p>	<p>mezcla racémica</p>
<p>407</p>		
<p>408</p>		

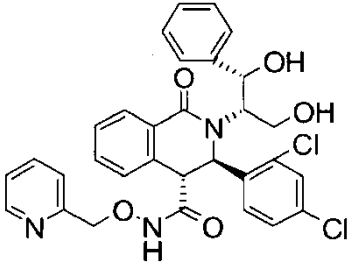
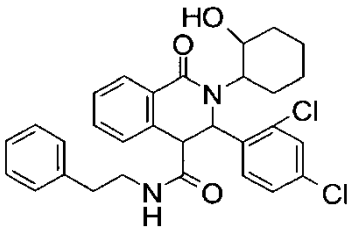
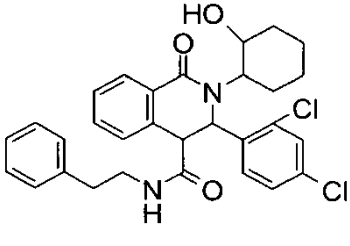
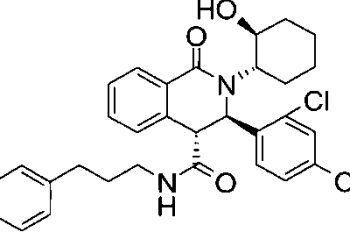
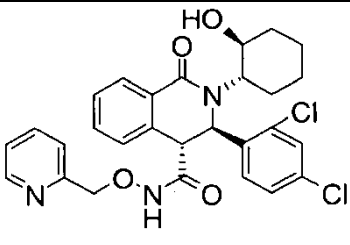
Tabla 150]

<p>N.º 409 *</p>		<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, diastereómero del Ej. 203</p>
<p>410</p>		<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, diastereómero del Ej. 411, menos polar</p>
<p>411</p>		<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, diastereómero del Ej. 410, más polar</p>
<p>412</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>cis</i>, 3,4-<i>trans</i>, diastereómero del Ej. 28</p>
<p>413</p>		

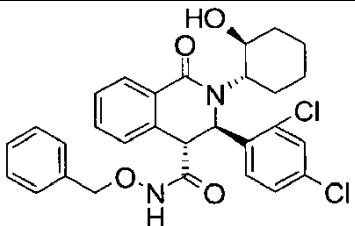
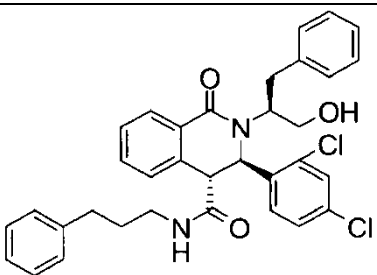
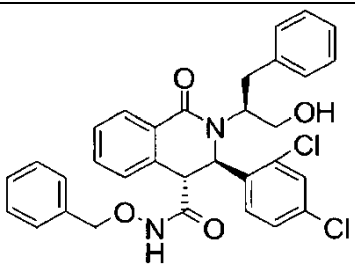
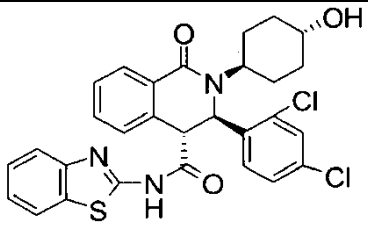
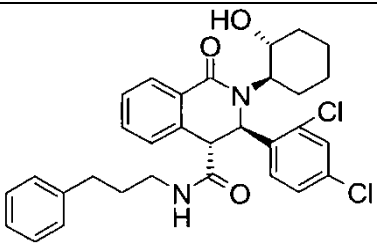
[Tabla 151]

N.º 414 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
415		
416		
417		
418		

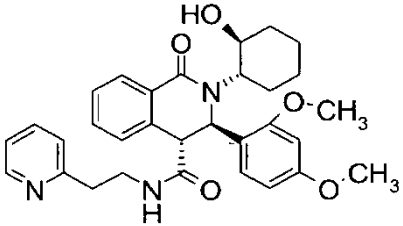
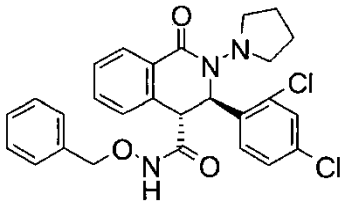
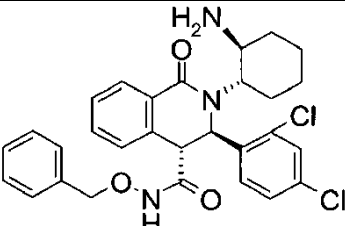
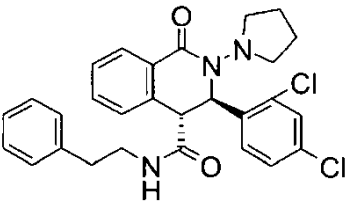
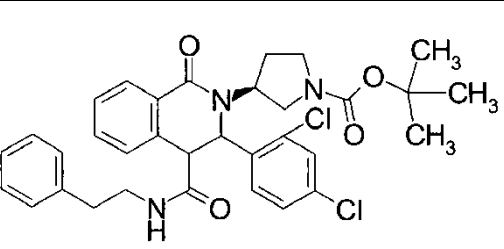
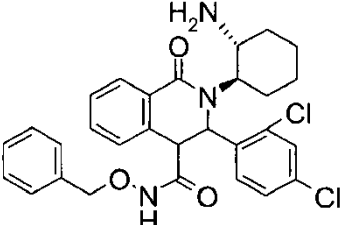
[Tabla 152]

419		
N.º 420		1',2'-cis, 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, menos polar
N.º 421		1',2'-cis, 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica, más polar
N.º 422		mezcla racémica
423		mezcla racémica

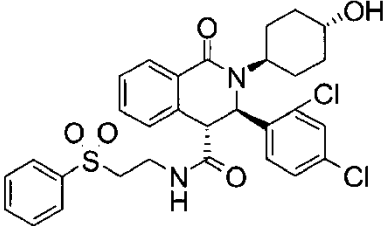
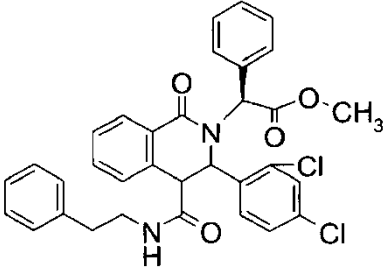
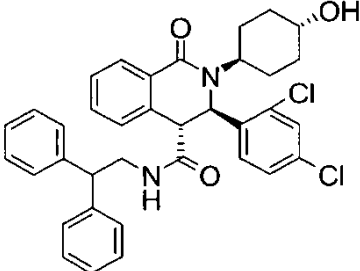
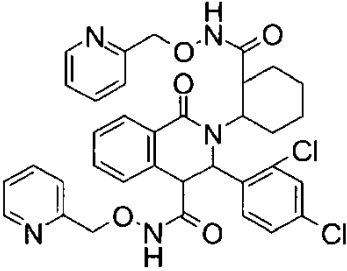
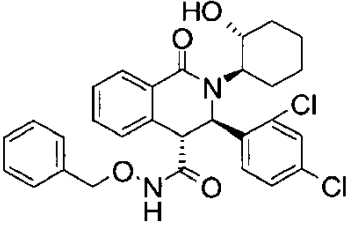
[Tabla 153]

424		mezcla racémica
N.º 425		
426		
N.º 427		mezcla racémica
N.º 428		mezcla racémica

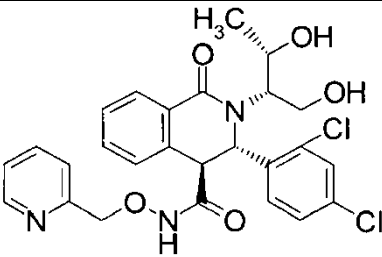
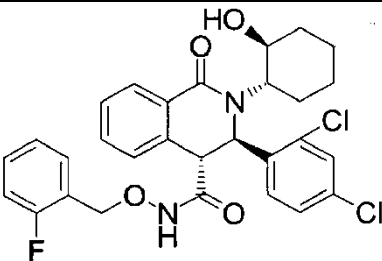
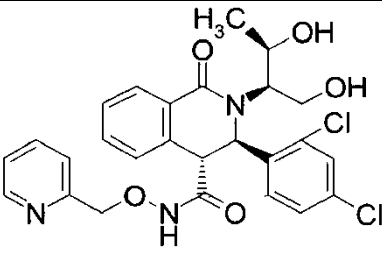
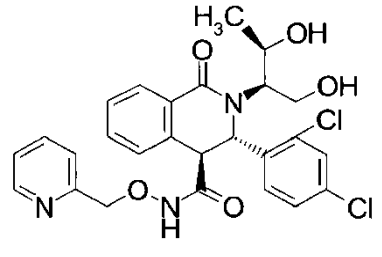
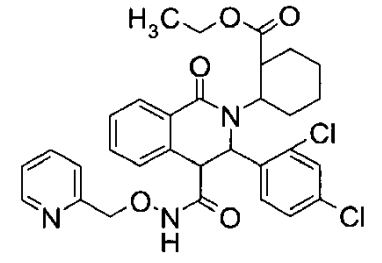
[Tabla 154]

N.º 429		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 443, más polar
N.º 430 *		mezcla racémica
431		
N.º 432		mezcla racémica
N.º 433		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera
434		3,4- <i>trans</i> , mezcla diastereómera

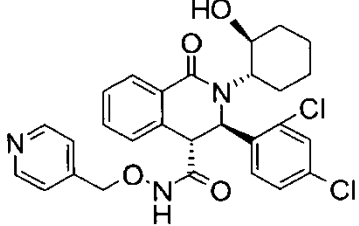
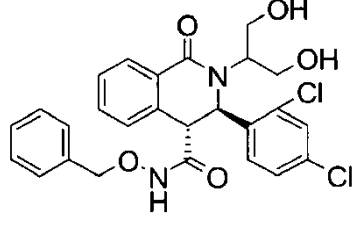
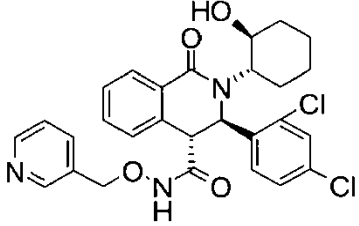
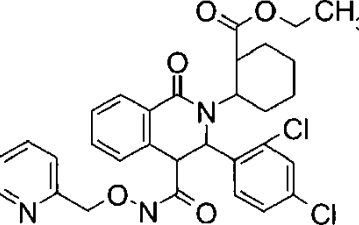
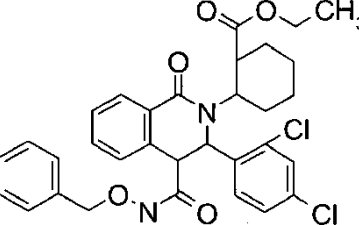
[Tabla 155]

N.º 435		mezcla racémica
N.º 436		3,4- <i>trans</i>
N.º 437		mezcla racémica
N.º 438 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
439		mezcla racémica

[Tabla 157]

445		
446		
447		
448		
N.º 449 *		1',2'-trans, 3,4-trans

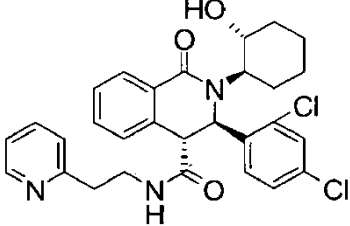
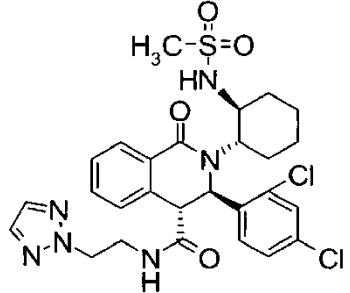
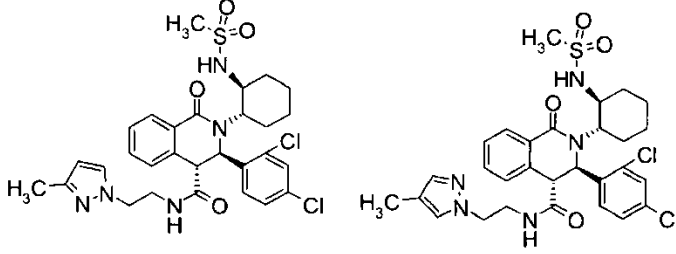
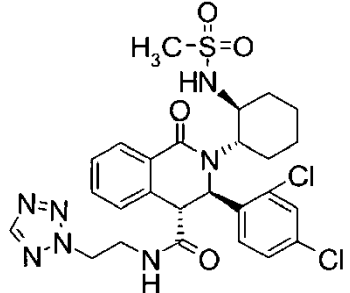
[Tabla 158]

450		mezcla racémica
451		mezcla racémica
452		mezcla racémica
N.º 453 *		1',2'-cis, 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
N.º 454 *		1',2'-cis, 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 455

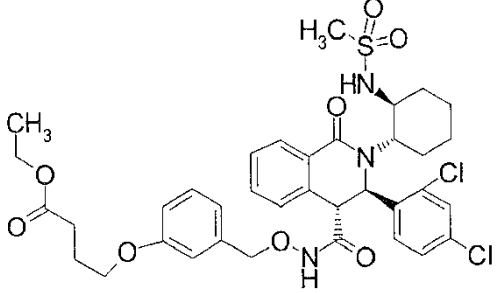
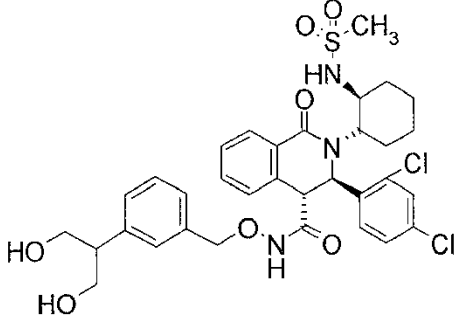
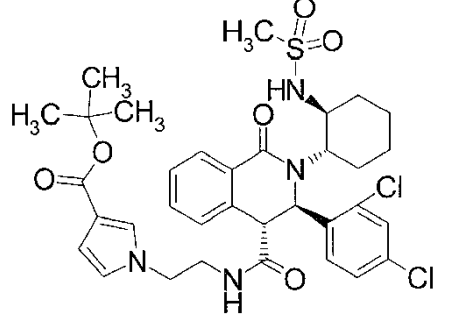
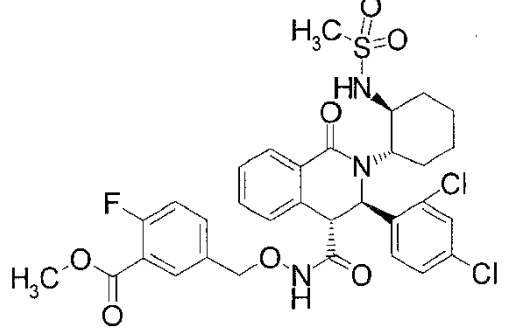
[Tabla 159]

N.º 455 *		1',2'-cis, 3,4- <i>trans</i> , mezcla racémica
N.º 456 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 457 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 456
N.º 458		3,4- <i>trans</i>
N.º 459		compuesto quiral, 3,4- <i>trans</i>

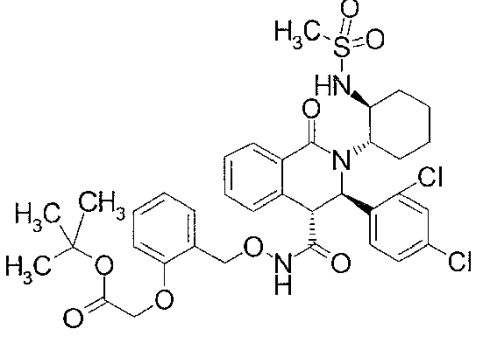
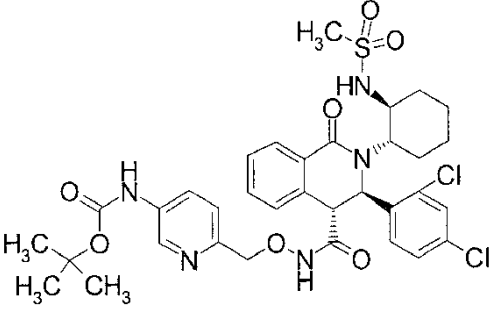
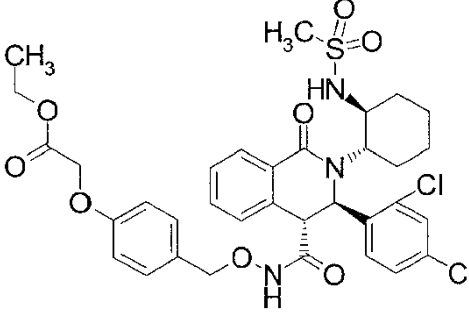
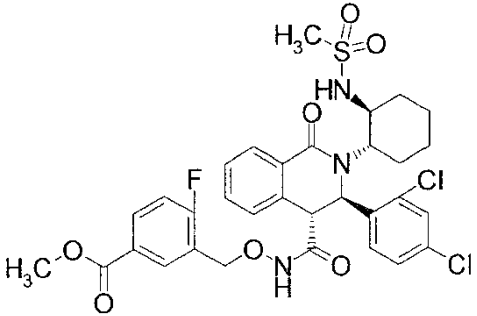
[Tabla 160]

N.º 460		mezcla racémica
N.º 461		mezcla racémica
N.º 462	 <p style="text-align: center;">mezcla 3:1</p>	mezcla racémica
N.º 463		mezcla racémica

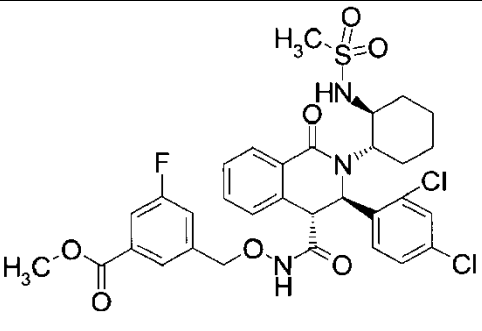
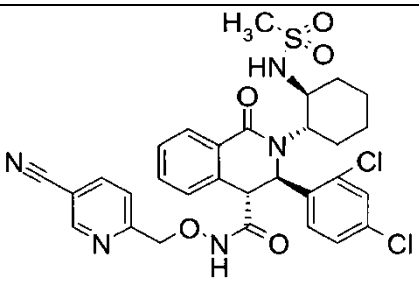
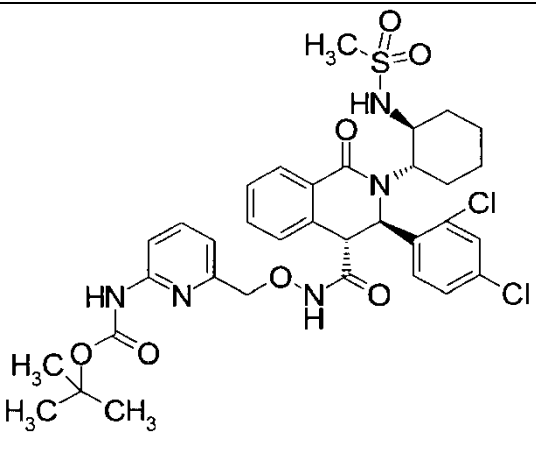
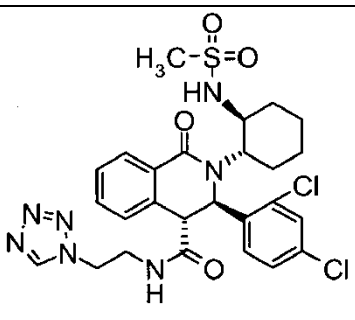
[Tabla 161]

464		mezcla racémica
465		mezcla racémica
466		mezcla racémica
467		

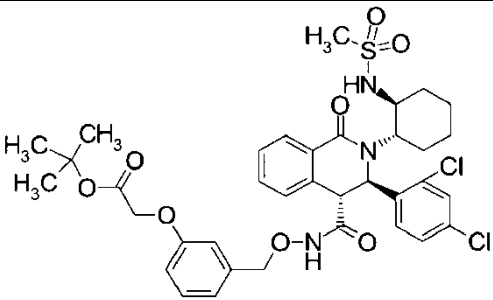
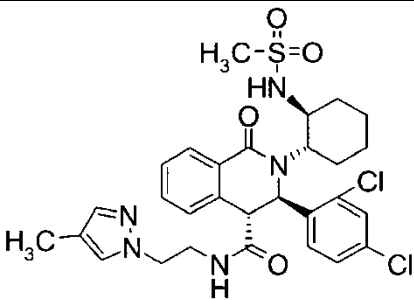
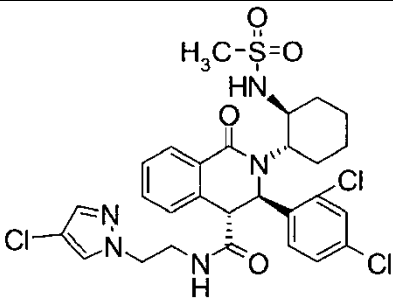
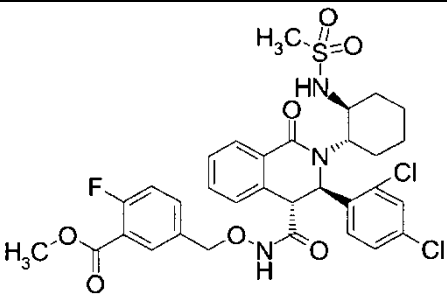
[Tabla 162]

468		mezcla racémica
469		mezcla racémica
470		mezcla racémica
471		mezcla racémica

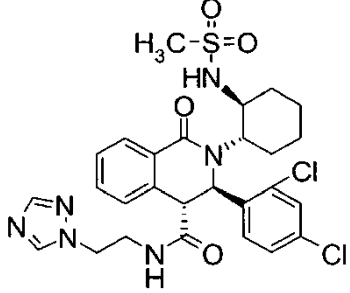
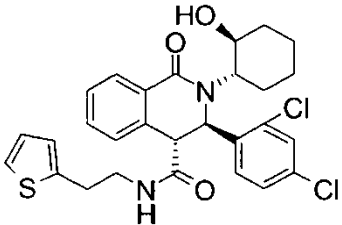
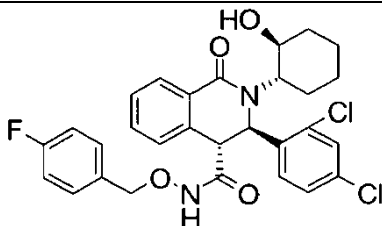
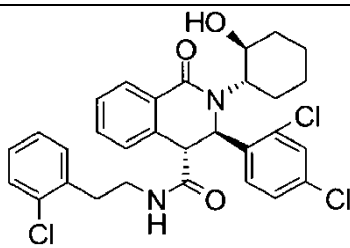
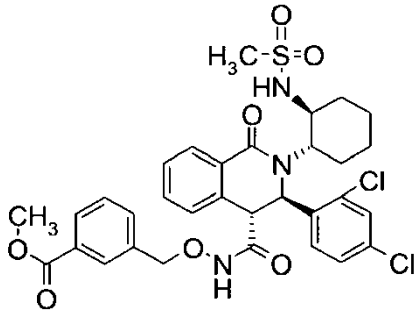
[Tabla 163]

472		mezcla racémica
473		mezcla racémica
474		mezcla racémica
N.º 475		mezcla racémica

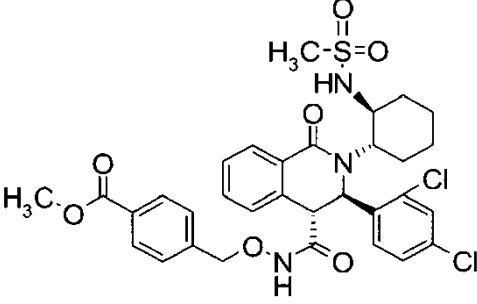
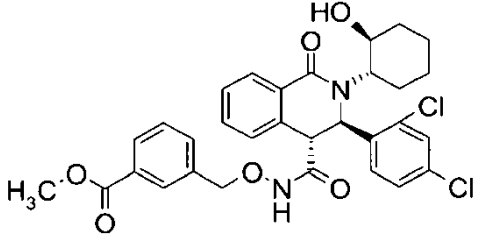
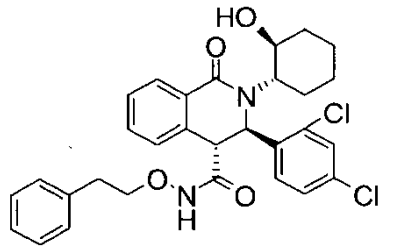
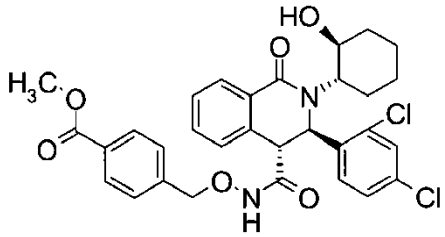
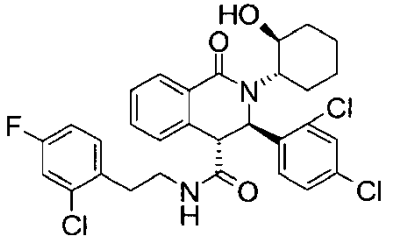
[Tabla 164]

476		mezcla racémica
N.º 477		mezcla racémica
N.º 478		mezcla racémica
479		mezcla racémica

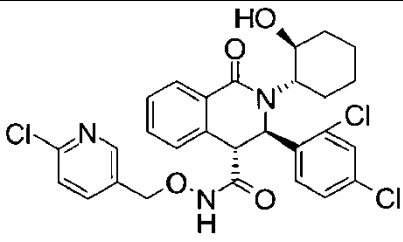
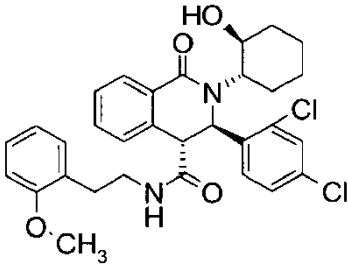
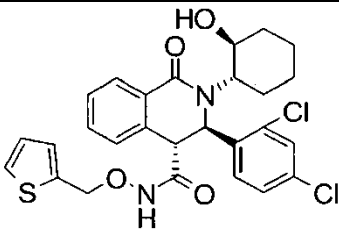
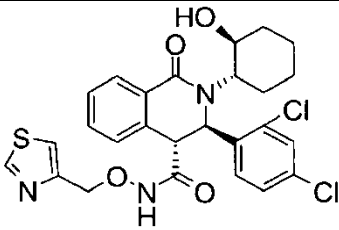
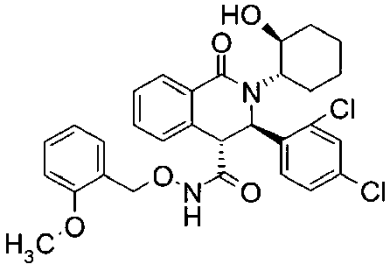
[Tabla 165]

N.º 480		mezcla racémica
N.º 481		mezcla racémica
482		mezcla racémica
N.º 483		mezcla racémica
484		mezcla racémica

[Tabla 166]

485		mezcla racémica
486		mezcla racémica
487		mezcla racémica
488		mezcla racémica
N.º 489		mezcla racémica

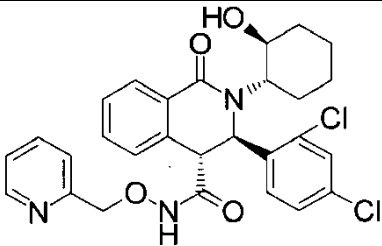
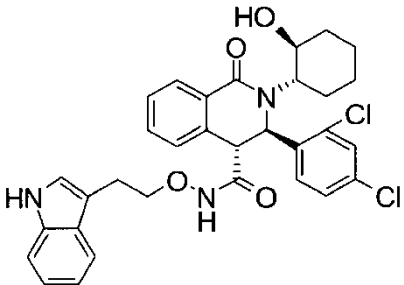
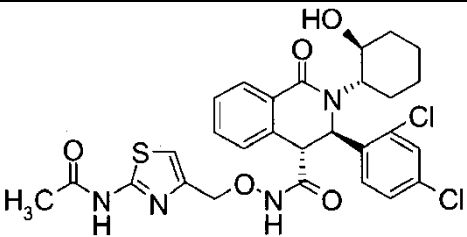
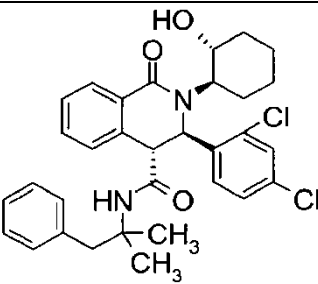
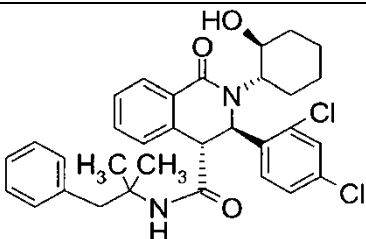
[Tabla 167]

490		mezcla racémica
N.º 491		mezcla racémica
492		mezcla racémica
493		mezcla racémica
494		mezcla racémica

[Tabla 168]

N.º 495		mezcla racémica
N.º 496		mezcla racémica
N.º 497		mezcla racémica
N.º 498		mezcla racémica
499		mezcla racémica

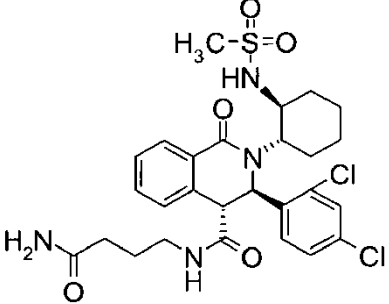
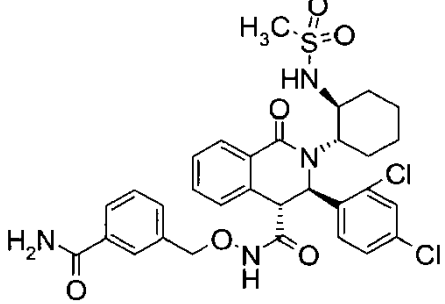
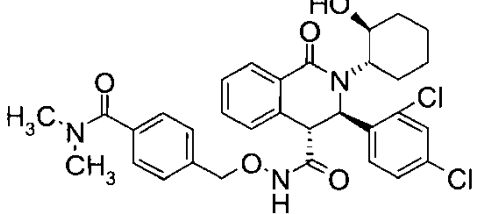
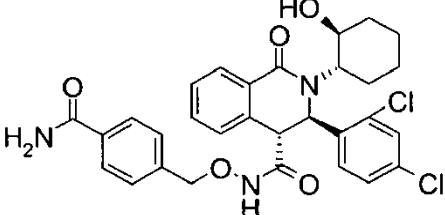
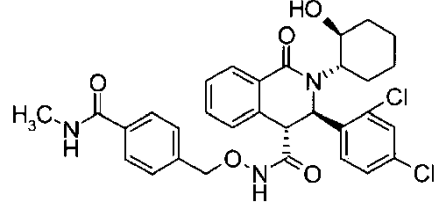
[Tabla 169]

500	 <p style="text-align: center;">HCl</p>	mezcla racémica
501		mezcla racémica
502		mezcla racémica
N.º 503		mezcla racémica
N.º 504		mezcla racémica

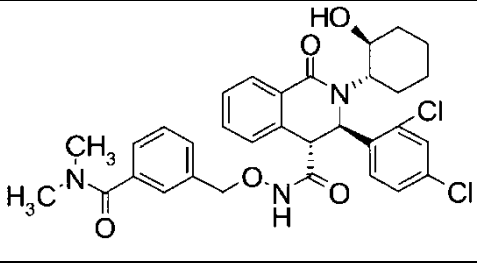
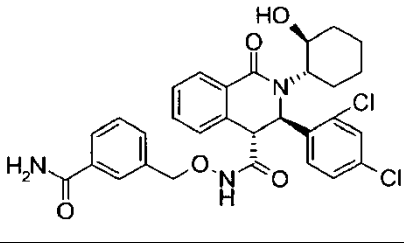
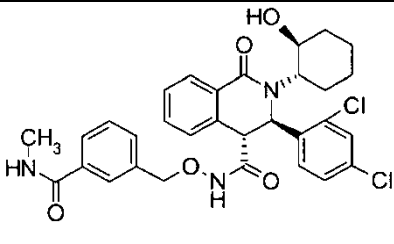
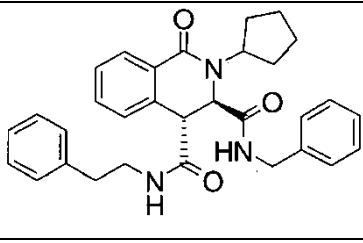
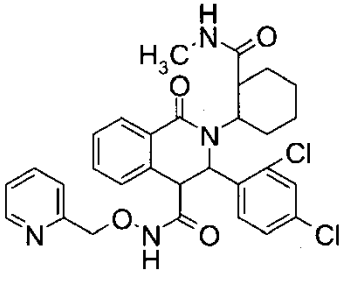
[Tabla 170]

505		mezcla racémica
N.º 506		mezcla racémica
507		mezcla racémica
N.º 32		mezcla racémica

[Tabla 171]

N.º 508		mezcla racémica
509		mezcla racémica
510		mezcla racémica
511		mezcla racémica
512		mezcla racémica

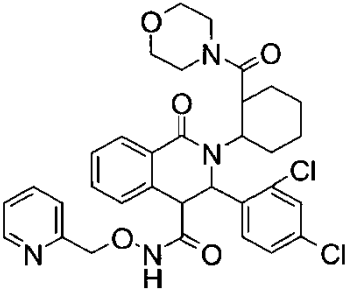
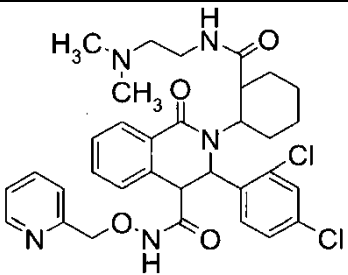
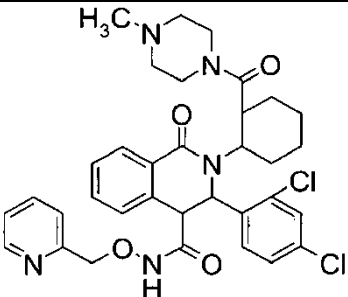
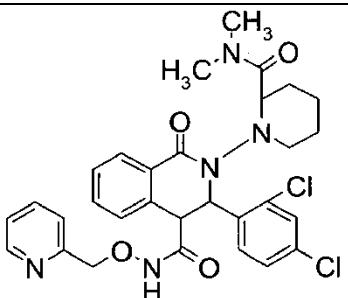
[Tabla 172]

513		mezcla racémica
514		mezcla racémica
515		mezcla racémica
N.º 33		mezcla racémica
N.º 516 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>

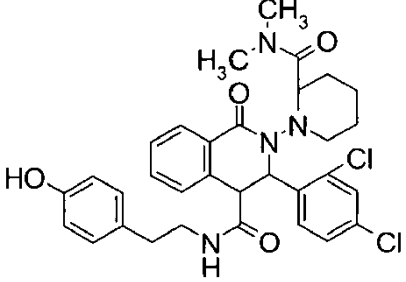
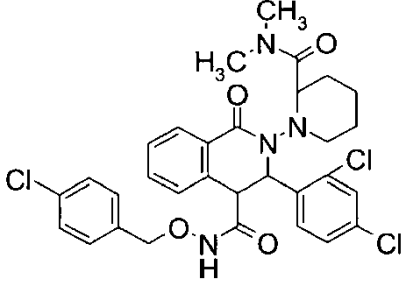
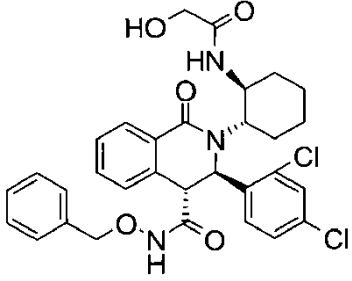
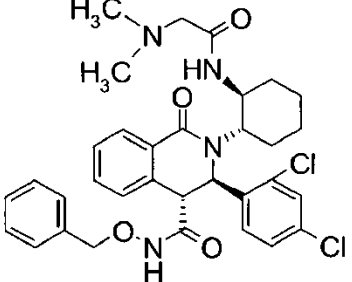
[Tabla 173]

N.º 517 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 518 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 519
N.º 519 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 518
N.º 520 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>

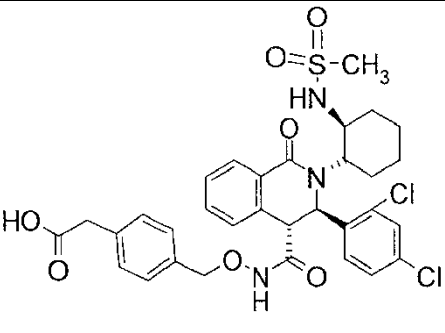
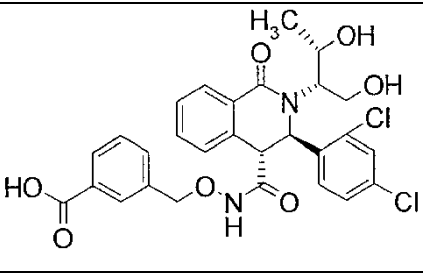
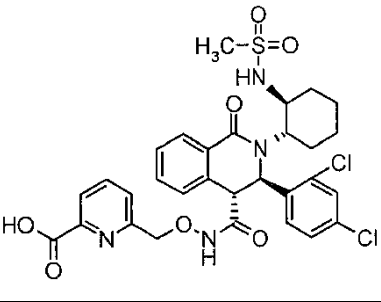
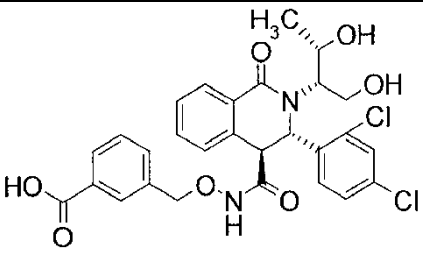
[Tabla 174]

N.º 521 *		1',2'-trans, 3,4-trans
N.º 522 *		1',2'-trans, 3,4-trans 2HCl
N.º 523 *		1',2'-trans, 3,4-trans
N.º 524 *		3,4-trans, mezcla racémica

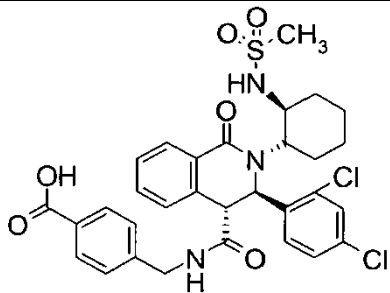
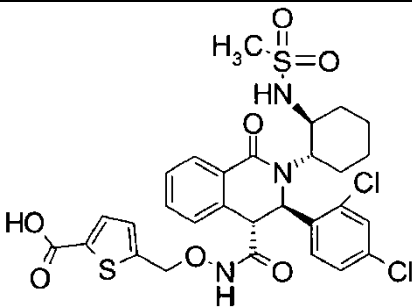
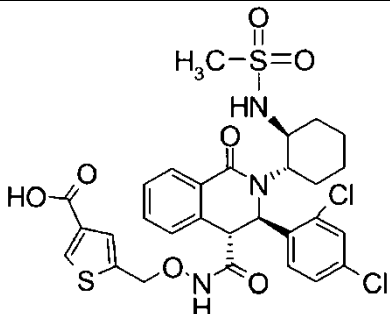
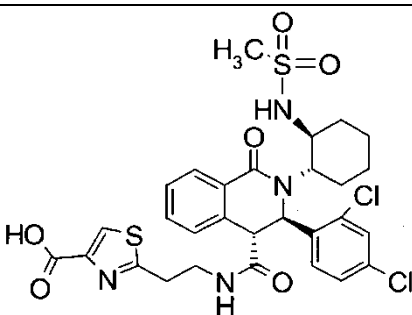
[Tabla 175]

N.º 525		3,4-trans
N.º 526 *		3,4-trans
35		mezcla racémica
N.º 527 *		HCl mezcla racémica

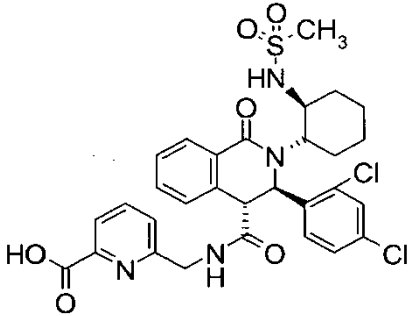
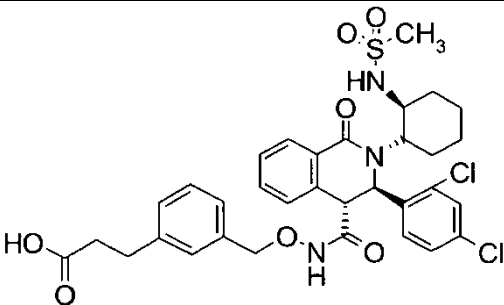
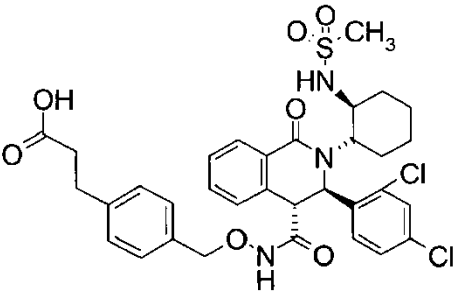
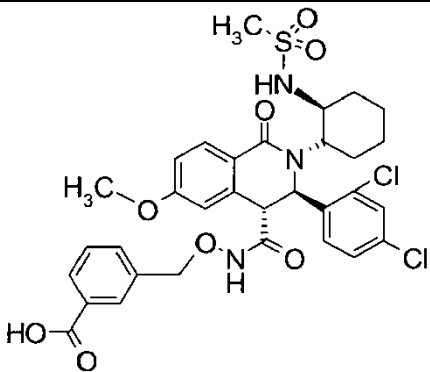
[Tabla 176]

528		mezcla racémica
529		
530		mezcla racémica
531		

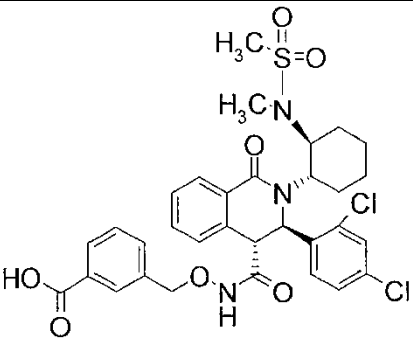
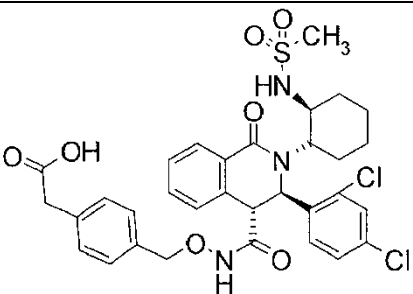
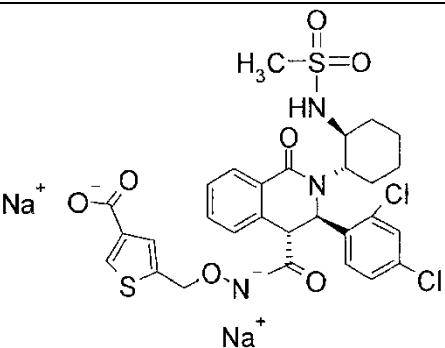
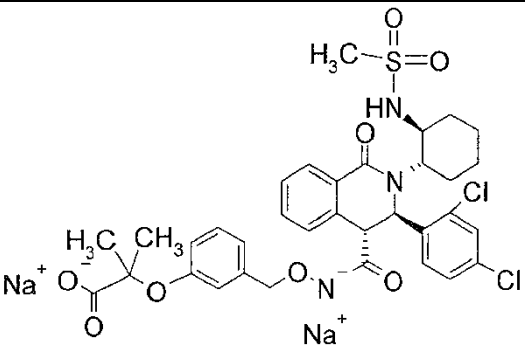
[Tabla 177]

N.º 532		mezcla racémica
533		mezcla racémica
534		mezcla racémica
N.º 535		mezcla racémica

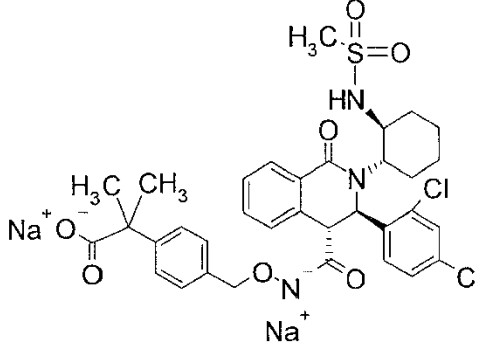
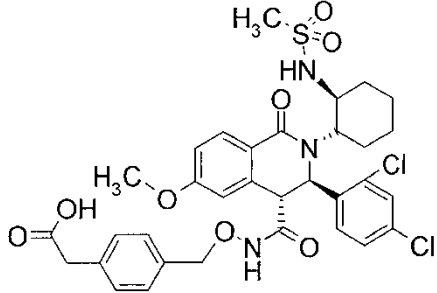
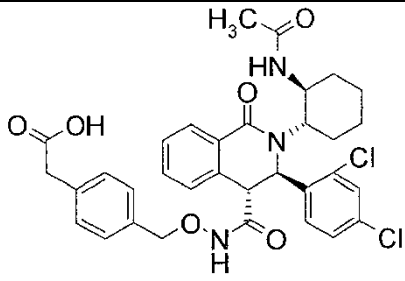
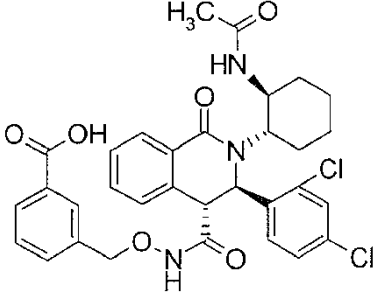
[Tabla 178]

N.º 536		mezcla racémica
537		mezcla racémica
538		mezcla racémica
539		mezcla racémica

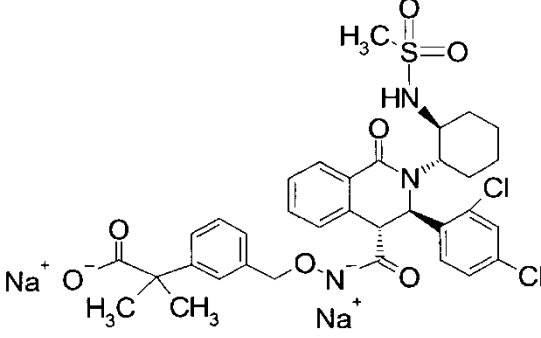
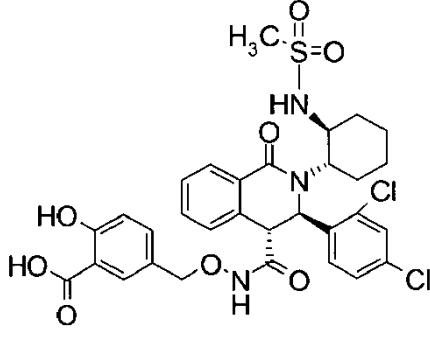
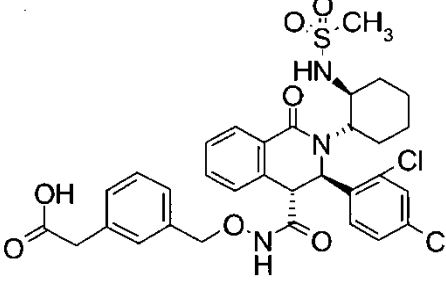
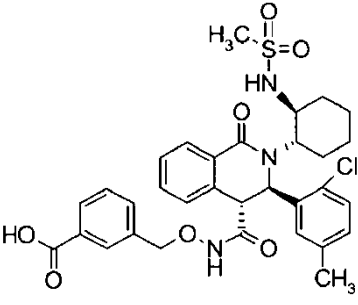
[Tabla 179]

540		mezcla racémica
541		
542		
543		mezcla racémica

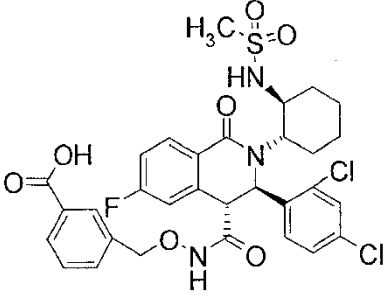
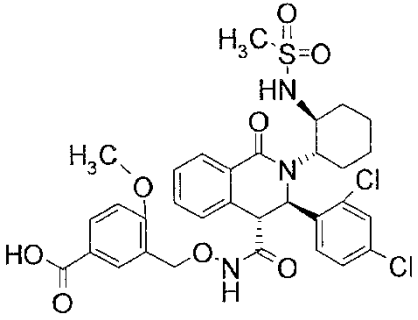
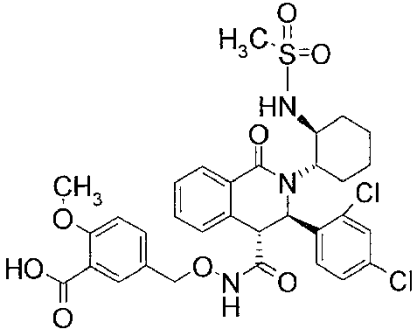
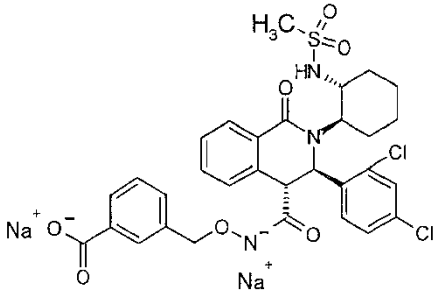
[Tabla 180]

544		mezcla racémica
545		mezcla racémica
546		mezcla racémica
547		mezcla racémica

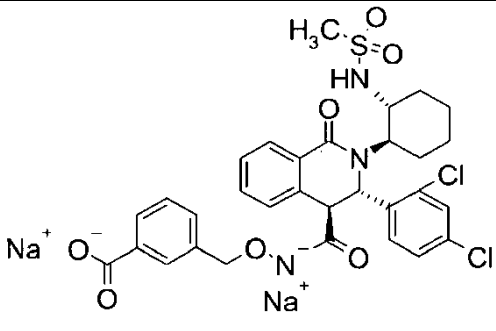
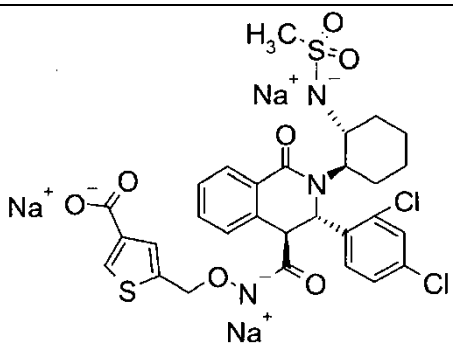
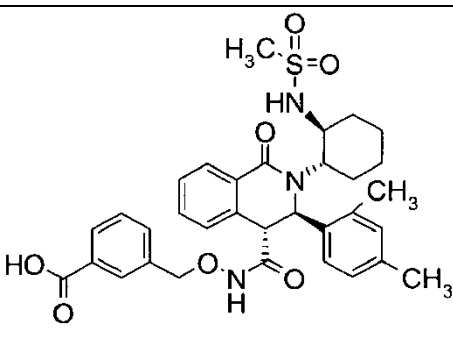
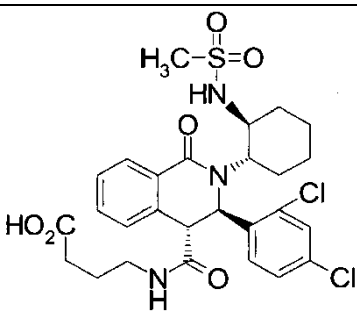
[Tabla 181]

548		mezcla racémica
549		mezcla racémica
550		mezcla racémica
N.º 551 *		mezcla racémica

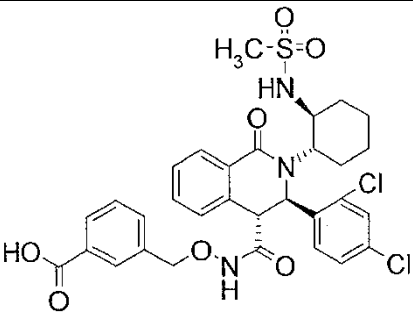
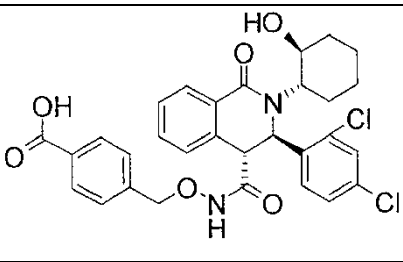
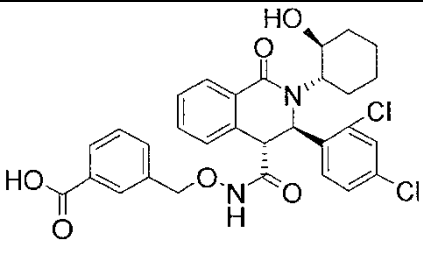
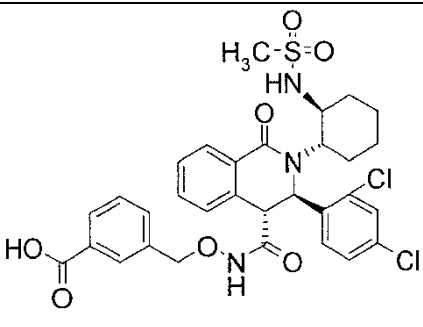
[Tabla 182]

552		mezcla racémica
553		mezcla racémica
554		mezcla racémica
555		

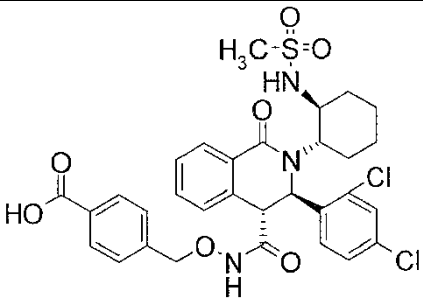
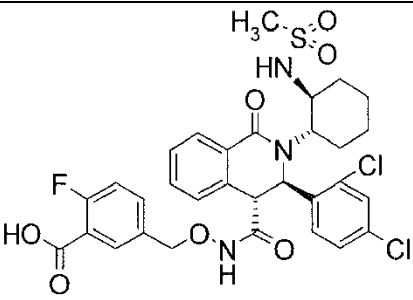
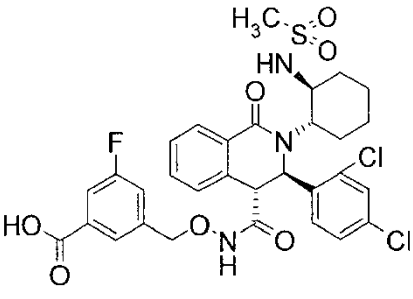
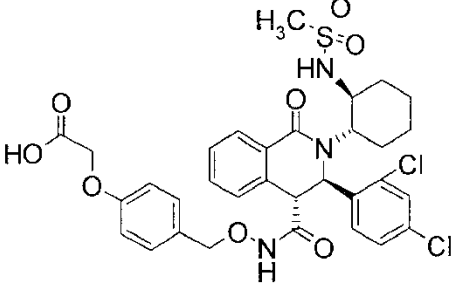
[Tabla 183]

556		
557		
N.º 558 *		mezcla racémica
N.º 559		mezcla racémica

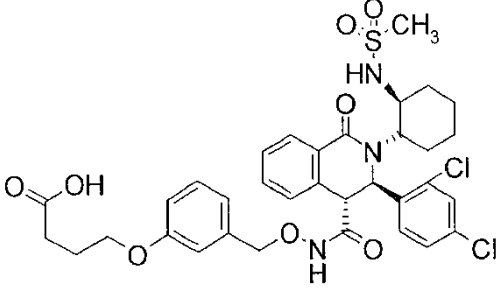
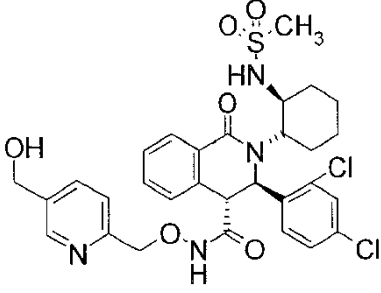
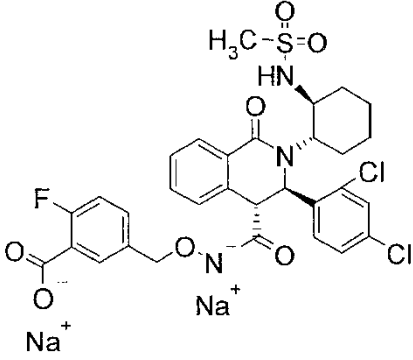
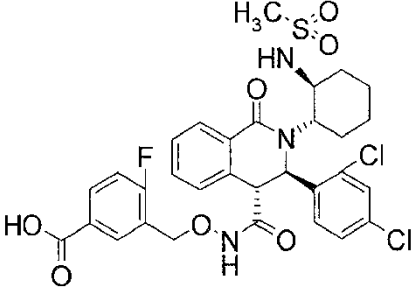
[Tabla 184]

560		
561		mezcla racémica
562		mezcla racémica
563		mezcla racémica

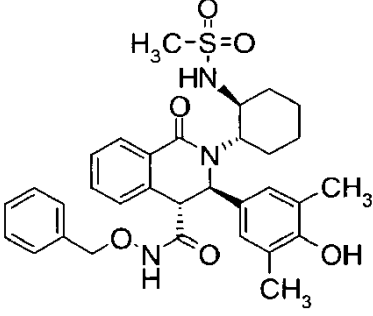
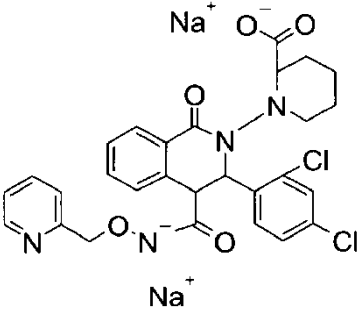
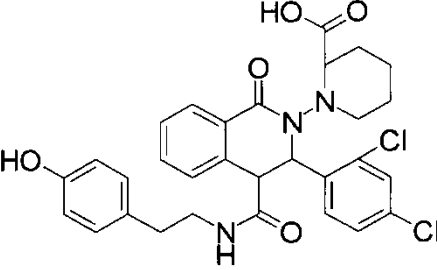
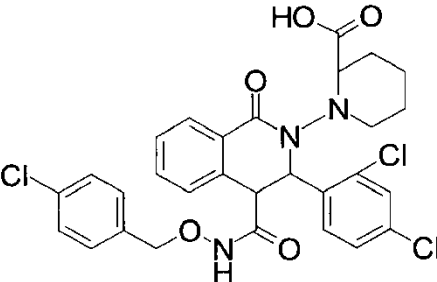
[Tabla 185]

564		mezcla racémica
565		mezcla racémica
566		mezcla racémica
567		mezcla racémica

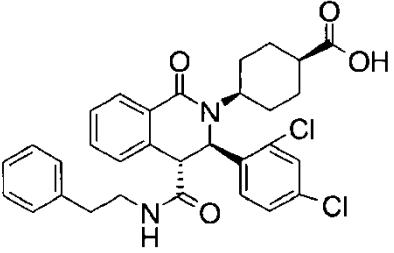
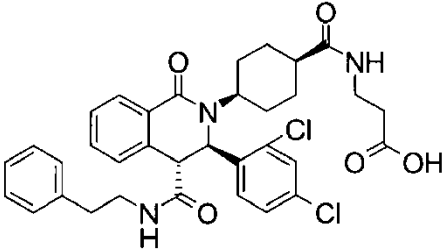
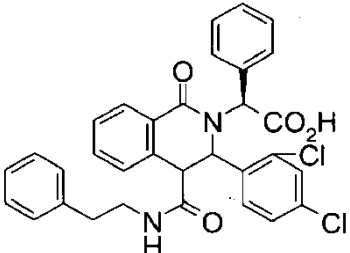
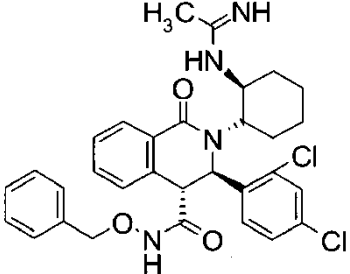
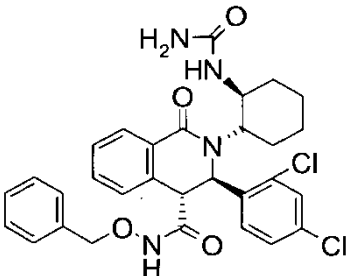
[Tabla 186]

568		mezcla racémica
569		mezcla racémica
570		
571		mezcla racémica

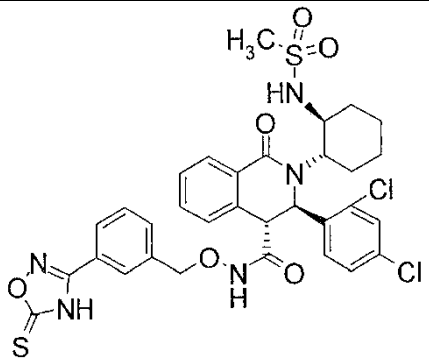
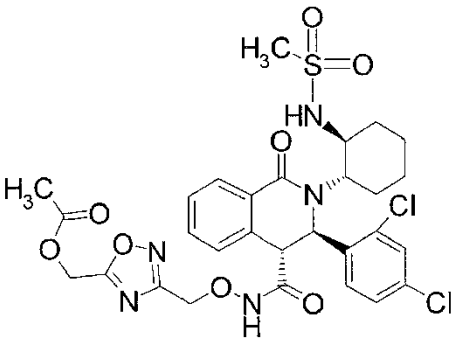
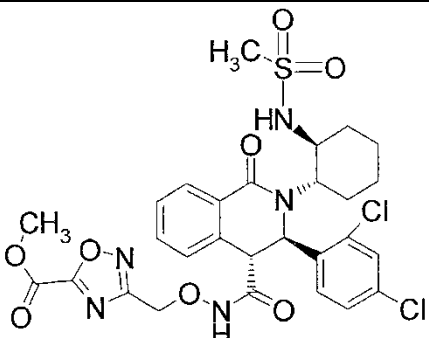
[Tabla 187]

N.º 572 *		mezcla racémica
N.º 573 *		3,4- <i>trans</i> mezcla racémica
N.º 574		mezcla racémica
N.º 575 *		mezcla racémica

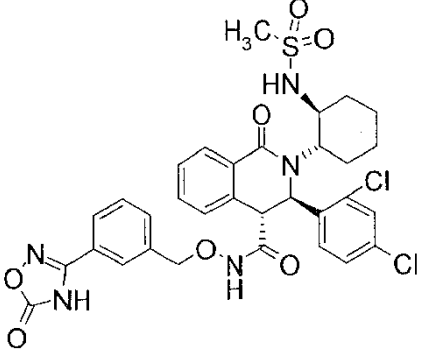
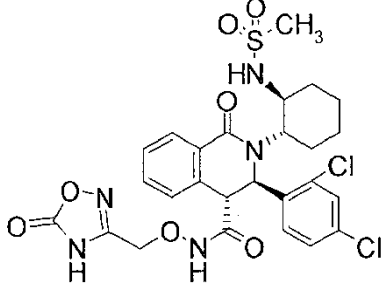
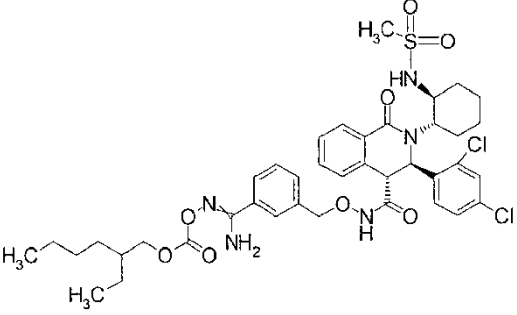
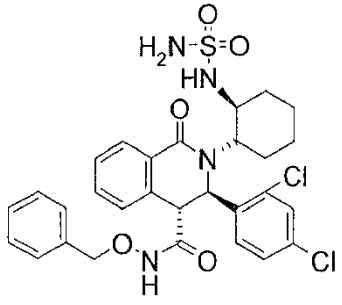
[Tabla 188]

N.º 576		mezcla racémica
N.º 577		mezcla racémica
N.º 578		3,4- <i>trans</i>
N.º 16 *		mezcla racémica
N.º 15 *		mezcla racémica

[Tabla 189]

22		mezcla racémica
43		mezcla racémica
29		mezcla racémica

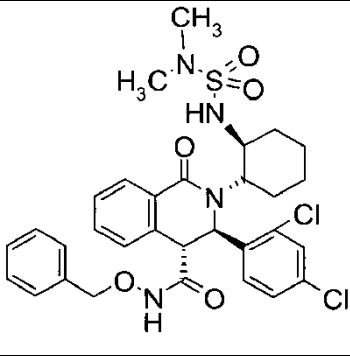
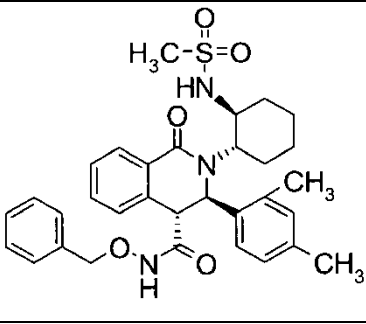
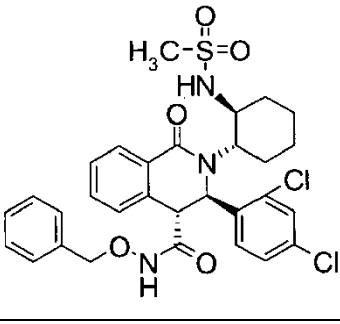
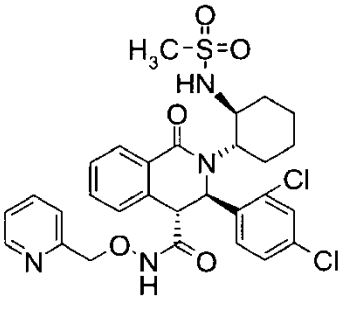
[Tabla 190]

23		mezcla racémica
41		mezcla racémica
579		mezcla racémica
13		mezcla racémica

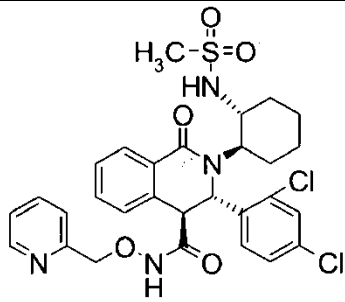
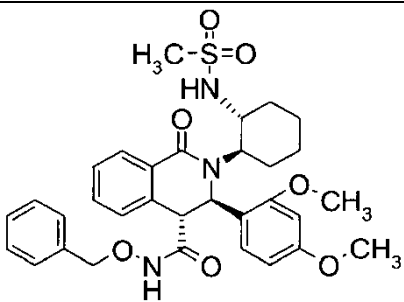
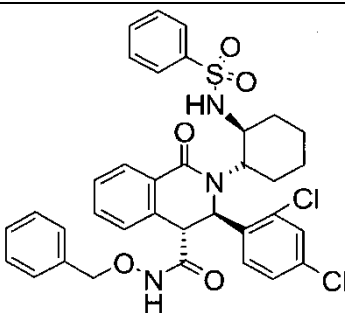
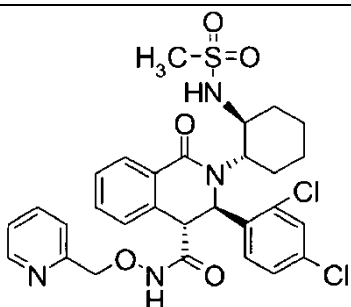
[Tabla 191]

580		mezcla racémica
N.º 581 *		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 582, menos polar
N.º 582 *		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 581, más polar
583		mezcla racémica

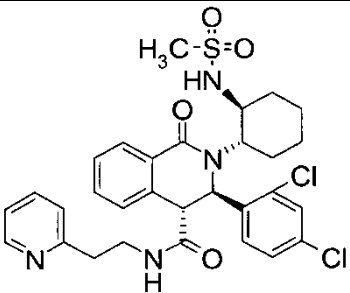
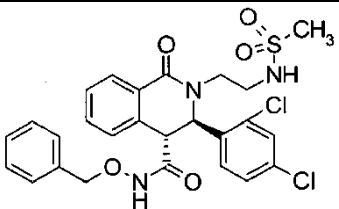
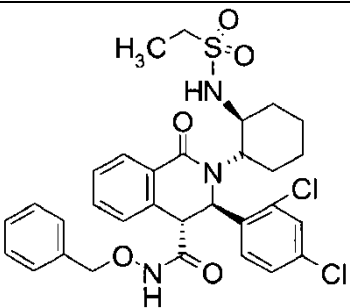
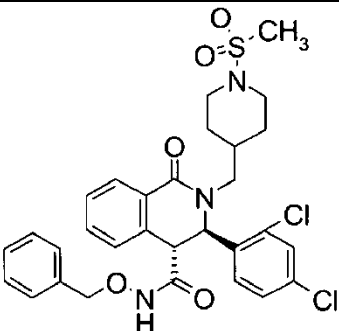
[Tabla 192]

N.º 14 *		mezcla racémica
N.º 584 *		mezcla racémica
12		mezcla racémica
585		mezcla racémica

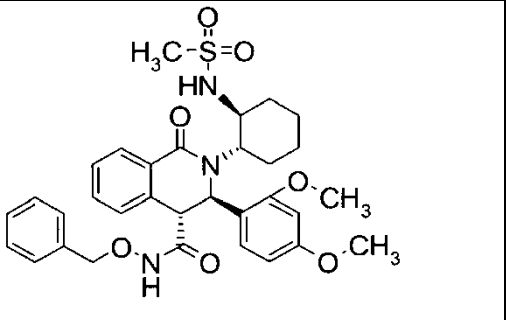
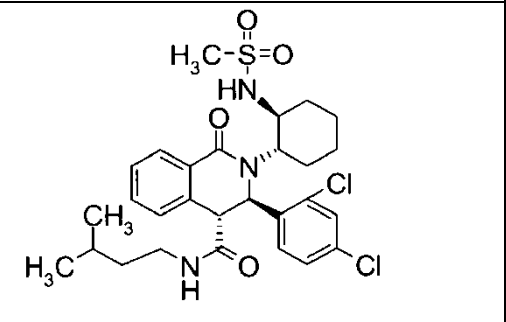
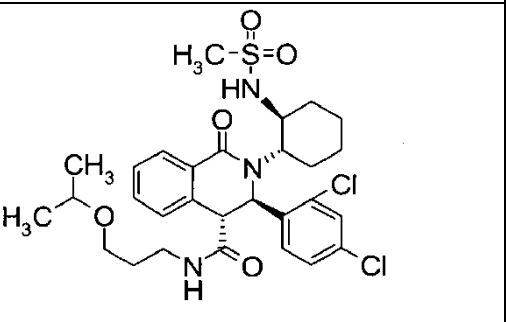
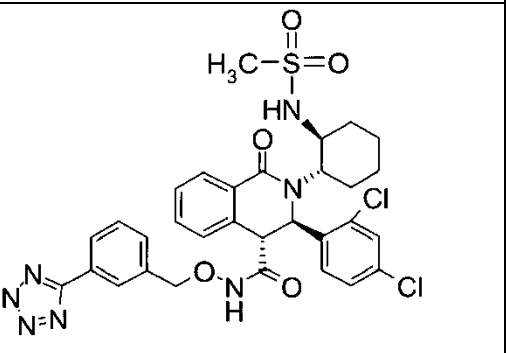
[Tabla 193]

586		
587		diastereómero del Ej. 594, menos polar
N.º 588 *		mezcla racémica
589		HCl

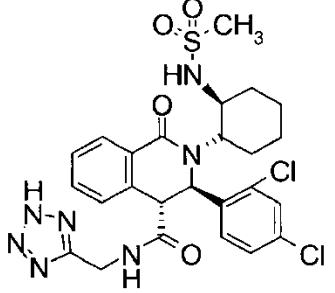
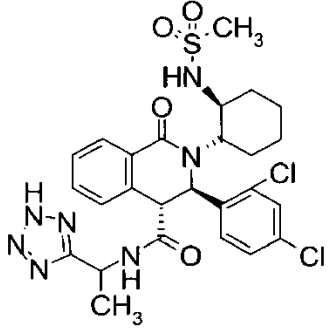
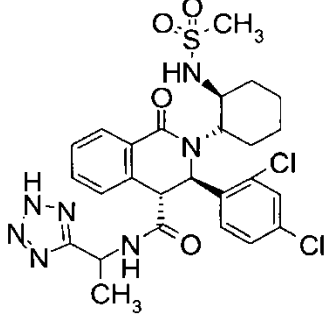
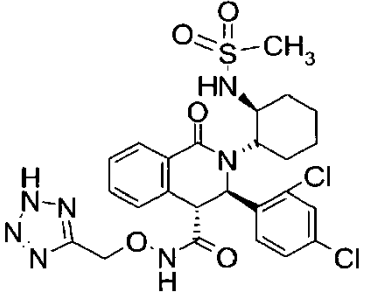
[Tabla 194]

N.º 590		mezcla racémica
N.º 591		mezcla racémica
592		mezcla racémica
N.º 593 *		mezcla racémica

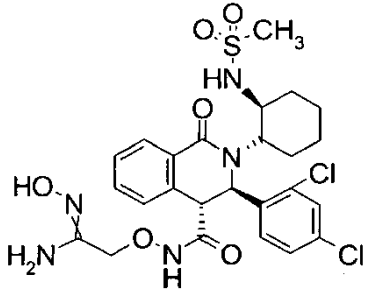
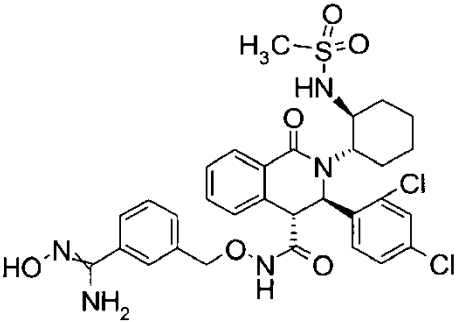
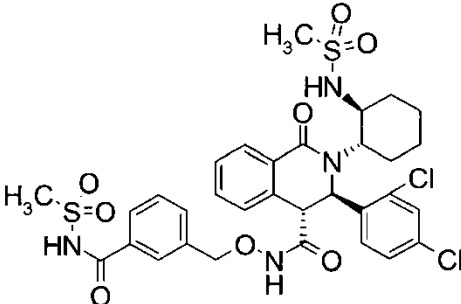
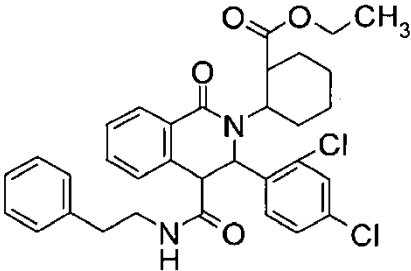
[Tabla 195]

594		diastereómero del Ej. 587, más polar
N.º 595		mezcla racémica
N.º 596		mezcla racémica
18		mezcla racémica

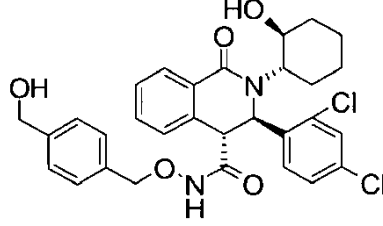
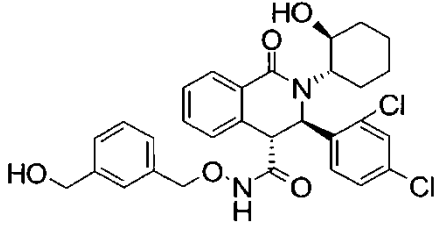
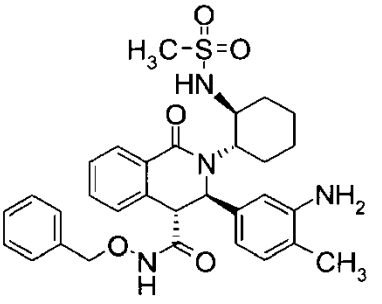
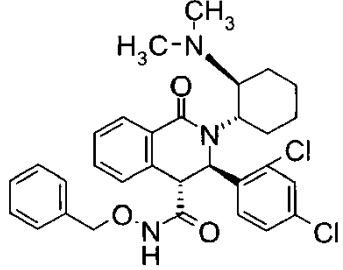
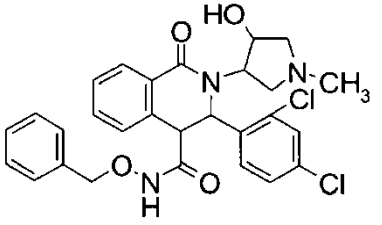
[Tabla 196]

N.º 597		mezcla racémica
N.º 598		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 599
N.º 599		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 598
600		mezcla racémica

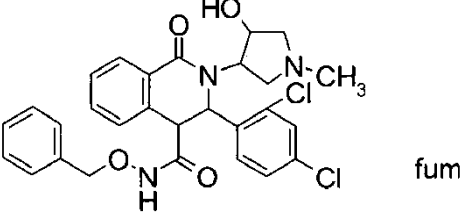
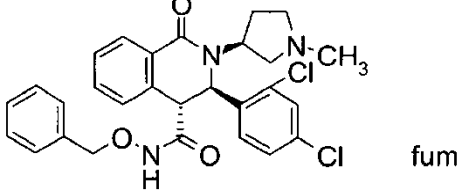
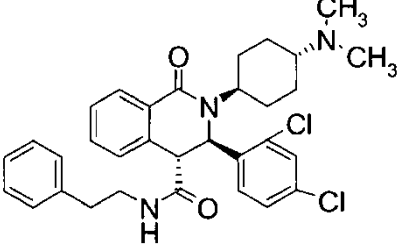
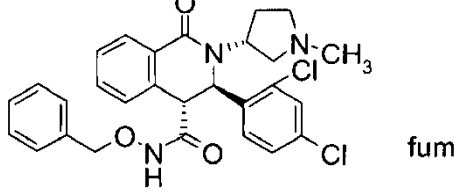
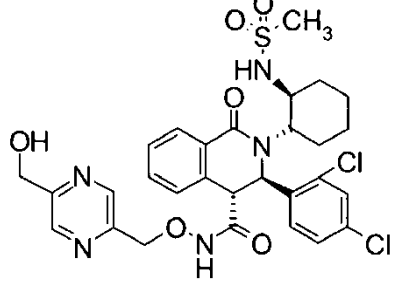
[Tabla 197]

<p>N.º 21</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>601</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>20</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 27</p>		<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>

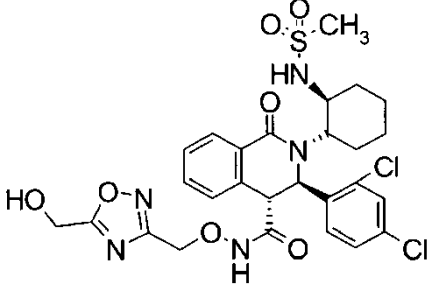
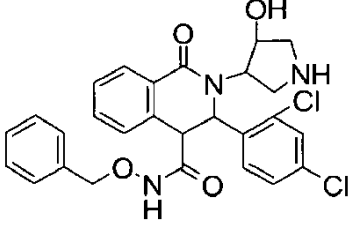
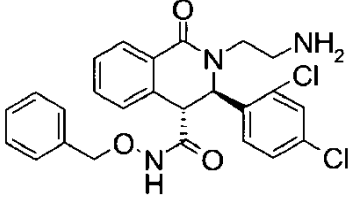
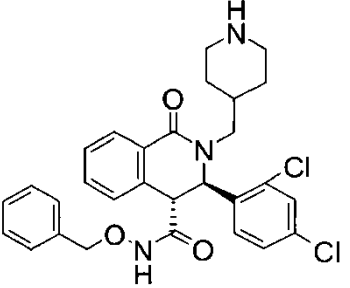
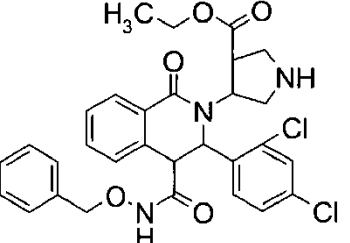
[Tabla 198]

40		mezcla racémica
602		mezcla racémica
N.º 8		mezcla racémica HCl
603		mezcla racémica
N.º 604 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 605 fum

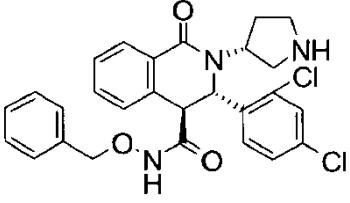
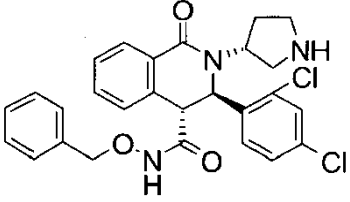
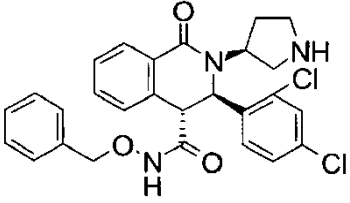
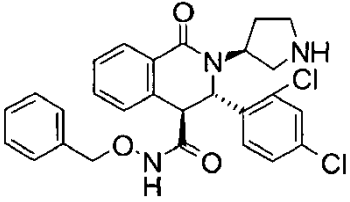
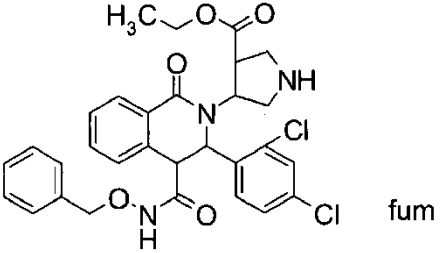
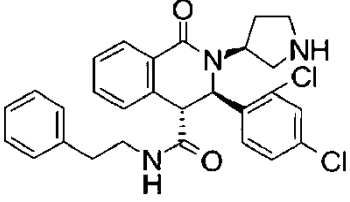
[Tabla 199]

N.º 605 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 604
N.º 606 *		
N.º 6		mezcla racémica
N.º 607 *		
42		mezcla racémica

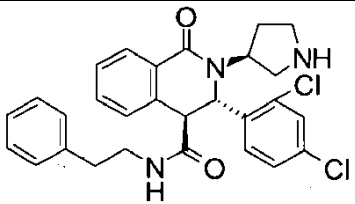
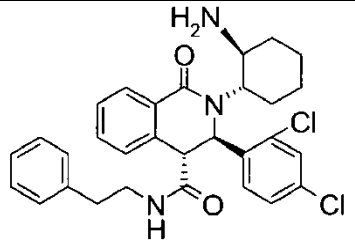
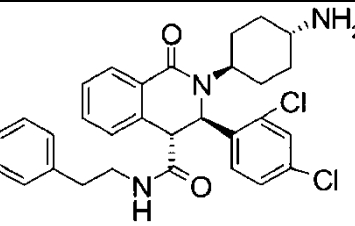
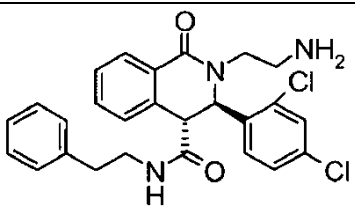
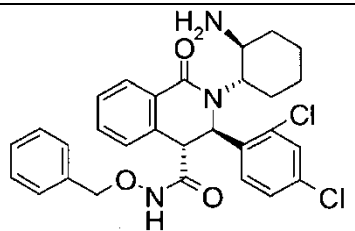
[Tabla 200]

<p>31</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 608 *</p>		<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, mezcla diastereómera</p>
<p>N.º 609</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 610 *</p>	 <p>HCl</p>	<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 611 *</p>	 <p>fum</p>	<p>1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i>, diastereómero del Ej. 616</p>

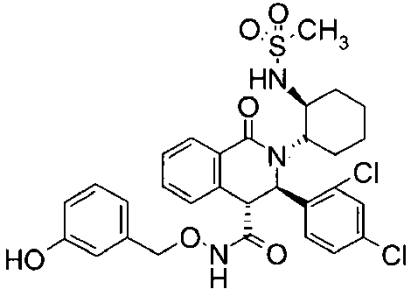
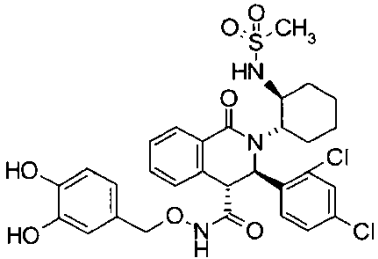
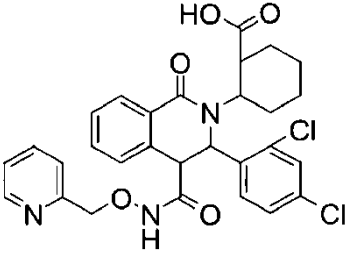
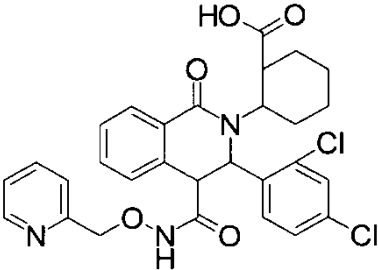
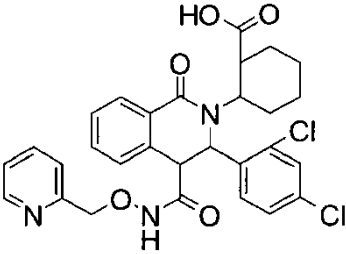
[Tabla 201]

N.º 612 *		
N.º 613 *		
N.º 614 *		
N.º 615 *		
N.º 616 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 611
N.º 617		

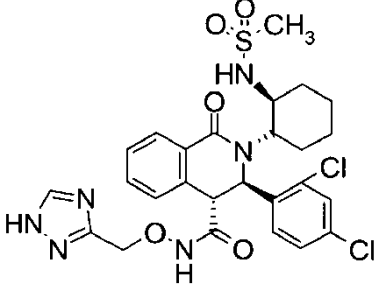
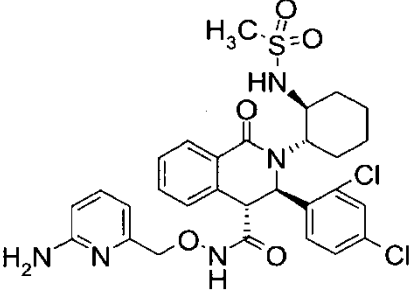
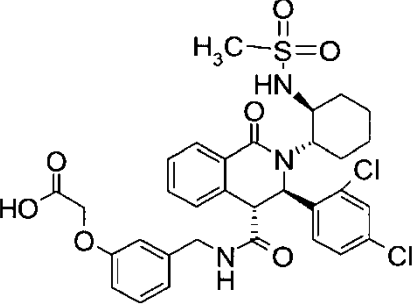
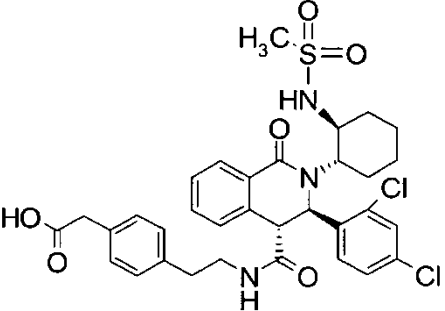
[Tabla 202]

N.º 618		
N.º 619		mezcla racémica
N.º 620		mezcla racémica
N.º 5		mezcla racémica
621		mezcla racémica

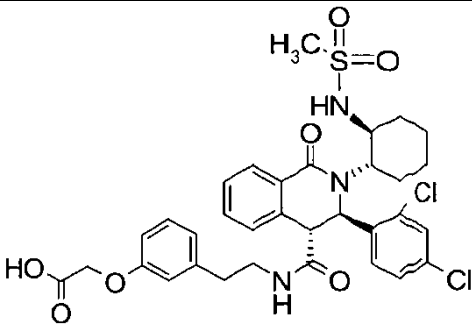
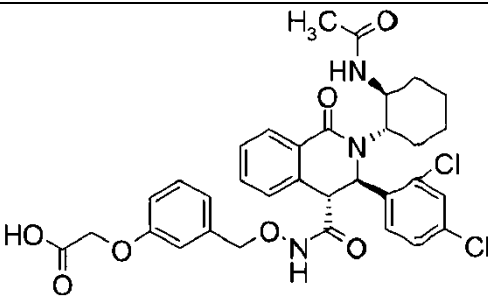
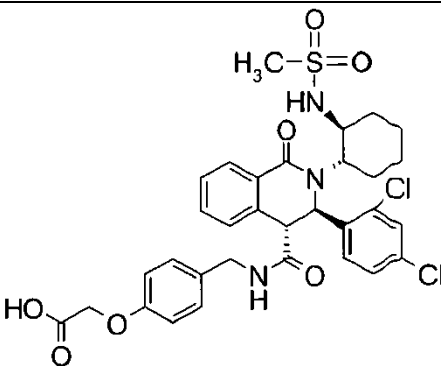
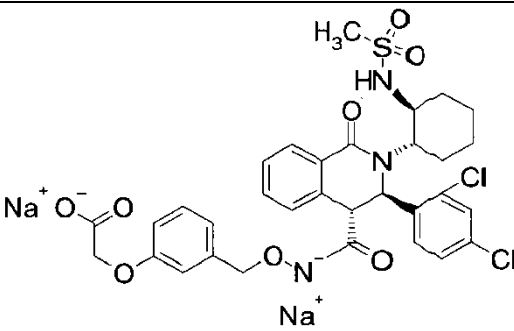
[Tabla 203]

30		mezcla racémica
622		mezcla racémica
N.º 623 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 624
N.º 28 *		1',2'- <i>cis</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 624 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 623

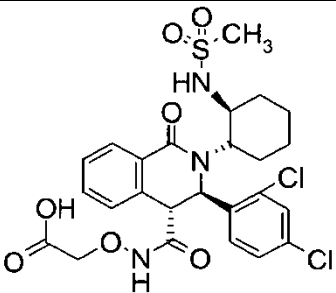
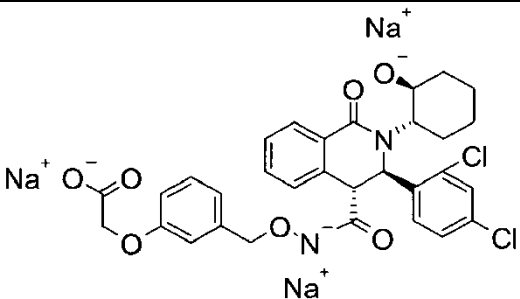
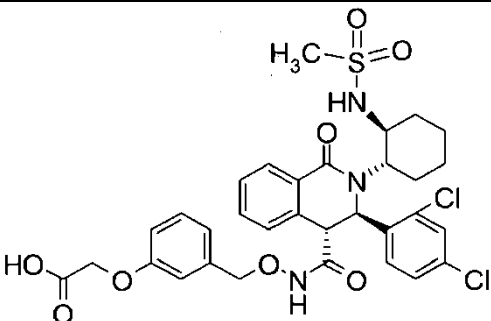
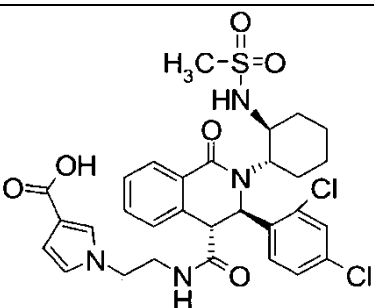
[Tabla 204]

24		mezcla racémica
625		mezcla racémica
N.º 626		mezcla racémica
N.º 627		mezcla racémica

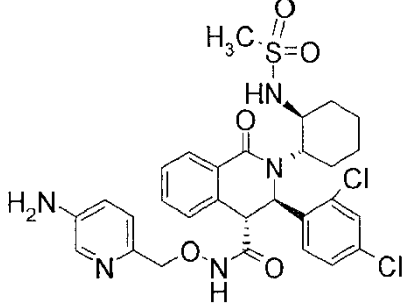
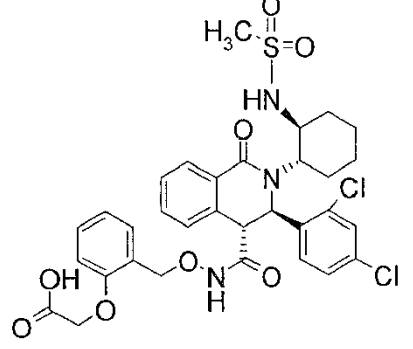
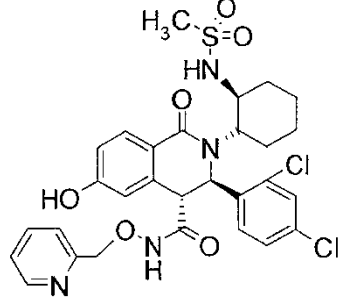
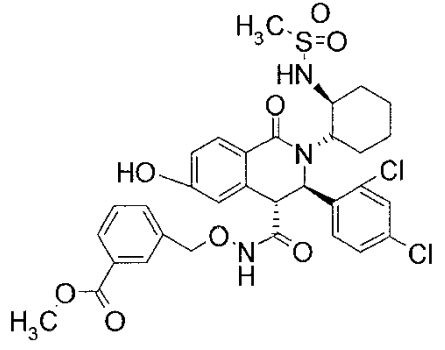
[Tabla 205]

N.º 628		mezcla racémica
629		mezcla racémica
N.º 630		mezcla racémica
631		

[Tabla 206]

N.º 632		mezcla racémica
633		mezcla racémica
19		mezcla racémica
N.º 634		mezcla racémica

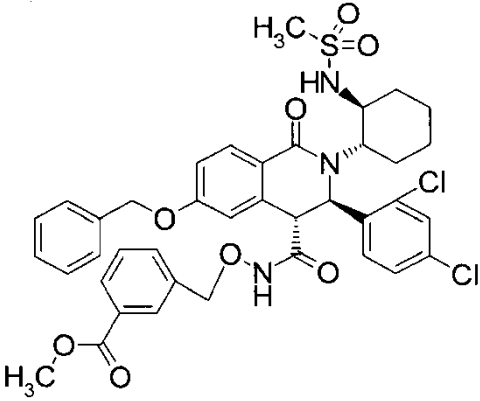
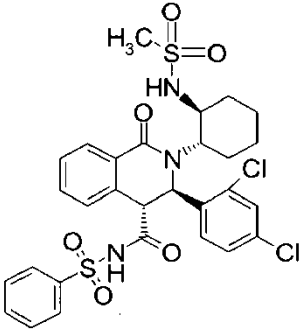
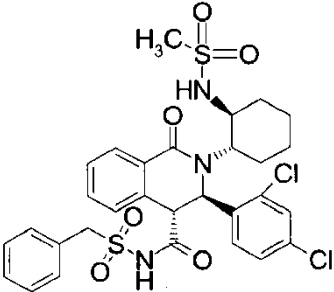
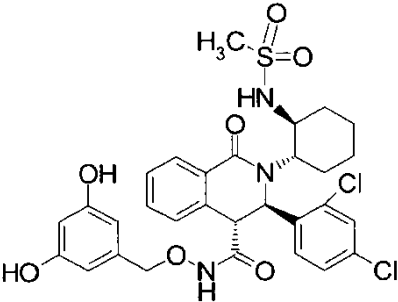
[Tabla 207]

635		mezcla racémica
636		mezcla racémica
25		mezcla racémica
637		mezcla racémica

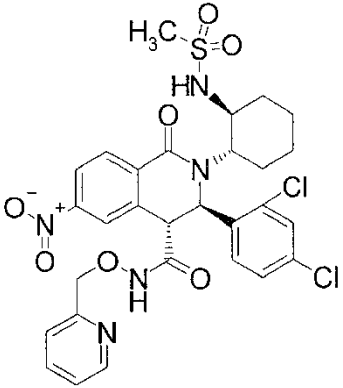
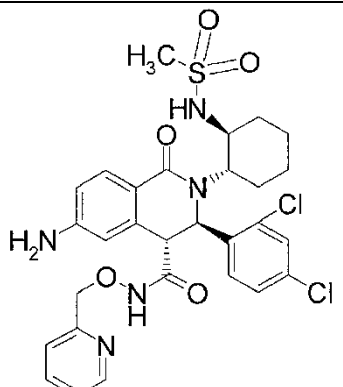
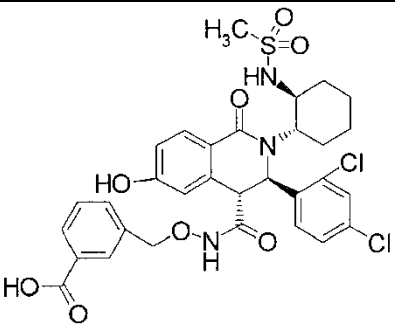
[Tabla 208]

N.º 26		mezcla racémica
17-N.º 2		mezcla racémica
17-N.º 1		3,4- <i>trans</i>
638		

[Tabla 209]

<p>639</p>		
<p>N.º 640</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 53</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>641</p>		<p>mezcla racémica</p>

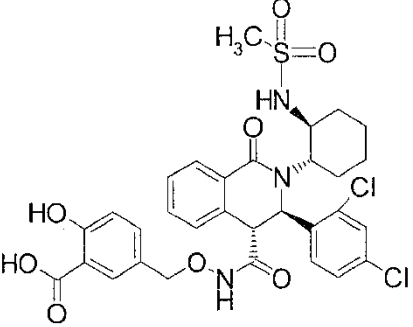
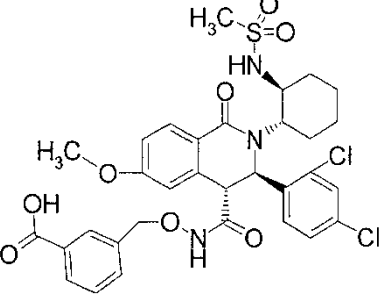
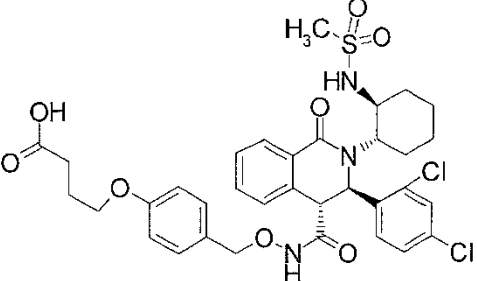
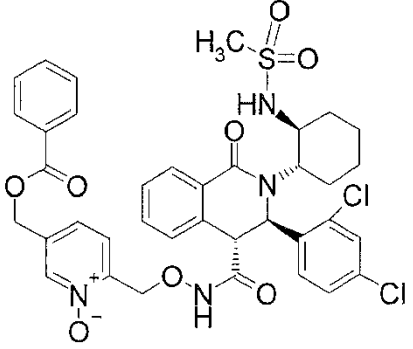
[Tabla 210]

642	 <p>The chemical structure of compound 642 features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole nitrogen is substituted with a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). The benzimidazole ring is further substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at the 2-position and a 2-pyridylmethoxy group at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at the 5-position and a 2-pyridylmethoxy group at the 6-position.</p>	mezcla racémica
45	 <p>The chemical structure of compound 45 features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole nitrogen is substituted with a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). The benzimidazole ring is further substituted with an amino group (-NH₂) at the 2-position and a 2-pyridylmethoxy group at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at the 5-position and a 2-pyridylmethoxy group at the 6-position.</p>	mezcla racémica
643	 <p>The chemical structure of compound 643 features a central benzimidazole ring system. The benzimidazole nitrogen is substituted with a methylsulfonamide group (-NH-SO₂-CH₃). The benzimidazole ring is further substituted with a hydroxyl group (-OH) at the 2-position and a 4-hydroxybenzylmethoxy group at the 4-position. The benzimidazole ring is also substituted with a 2,4-dichlorophenyl group at the 5-position and a 2-pyridylmethoxy group at the 6-position.</p>	mezcla racémica

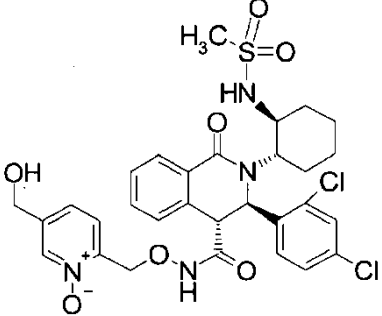
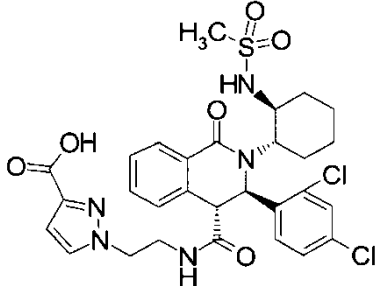
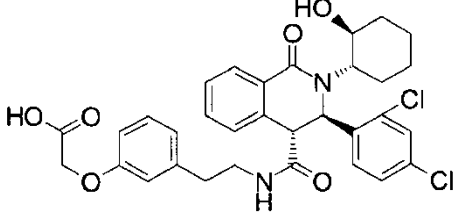
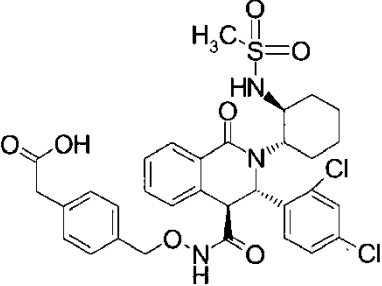
[Tabla 211]

644		mezcla racémica
645		mezcla racémica
N.º 646		mezcla racémica
647		

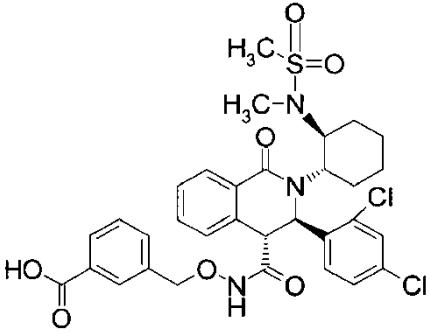
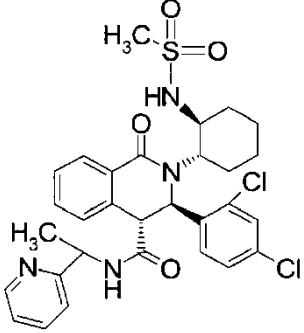
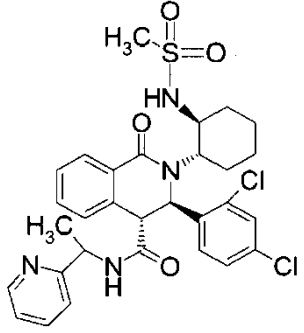
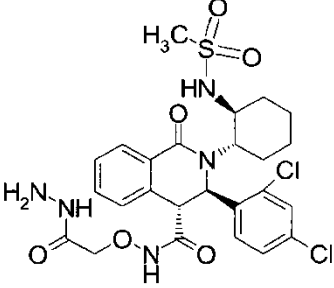
[Tabla 212]

648		
649		
650		mezcla racémica
651		mezcla racémica

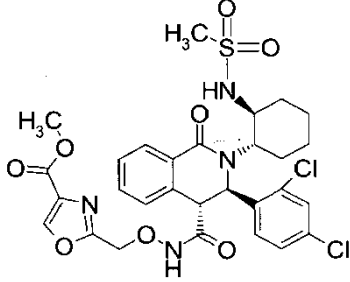
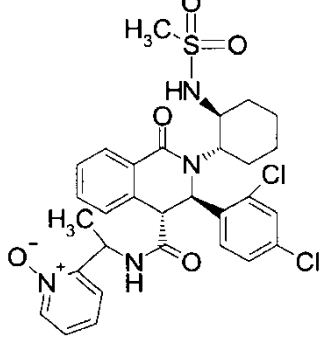
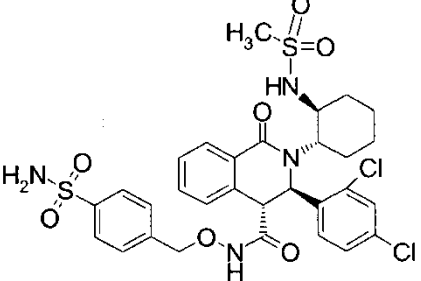
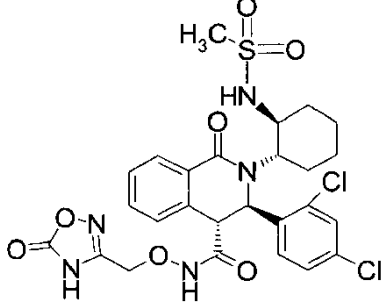
[Tabla 213]

52	 <p>Chemical structure of compound 52: A central bicyclic core (a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom) is substituted with a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-NH-) on the nitrogen, a chlorine atom, and a 2,4-dichlorophenyl group. The core is also linked to a 4-hydroxybenzyl group via an amide bond and a 4-nitrobenzyl group via an ether linkage.</p>	mezcla racémica
N.º 652	 <p>Chemical structure of compound N.º 652: Similar to compound 52, but with a 1H-imidazole ring substituted with a carboxylic acid group and a propyl chain, which is linked to the central core via an amide bond.</p>	mezcla racémica
N.º 653	 <p>Chemical structure of compound N.º 653: Similar to compound 52, but with a hydroxyl group on the cyclohexane ring and a propyl chain linked to the central core via an amide bond, which is further substituted with a 4-hydroxybenzyl group.</p>	mezcla racémica
654	 <p>Chemical structure of compound 654: Similar to compound 52, but with a carboxylic acid group on the propyl chain linked to the central core via an amide bond.</p>	

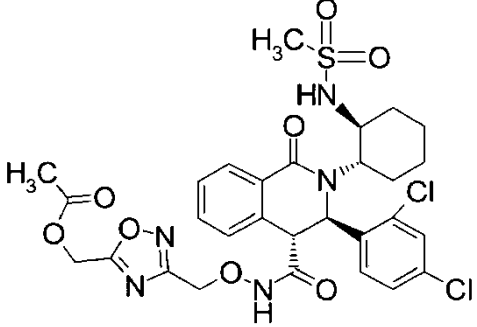
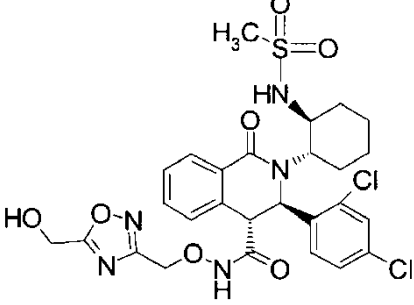
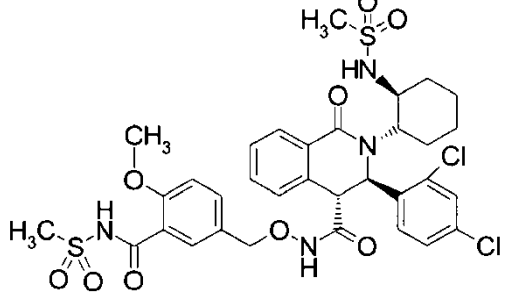
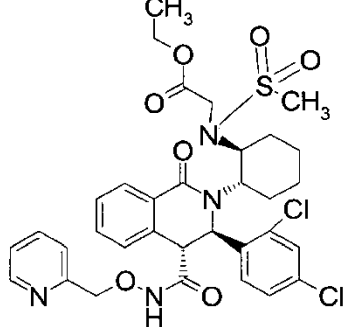
[Tabla 214]

655		
N.º 656		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 657, más polar
N.º 657		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 656, menos polar
N.º 51		mezcla racémica

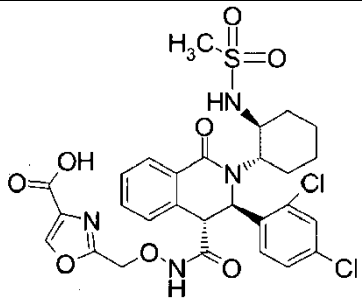
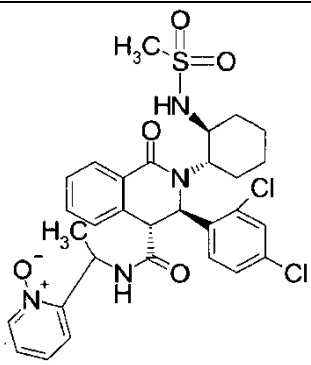
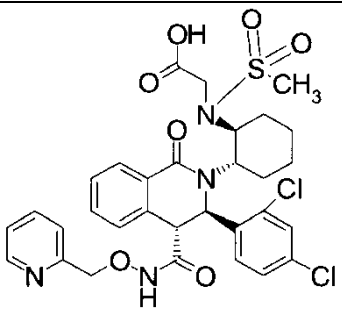
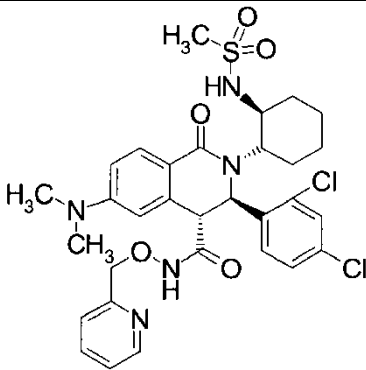
[Tabla 215]

658		mezcla racémica
N.º 659		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 667, más polar
660		mezcla racémica
661		

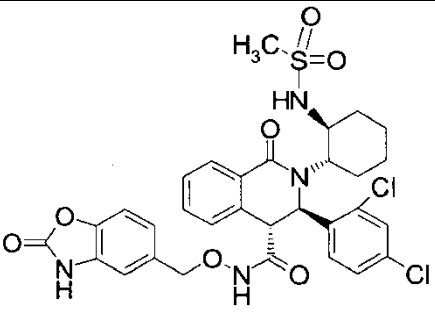
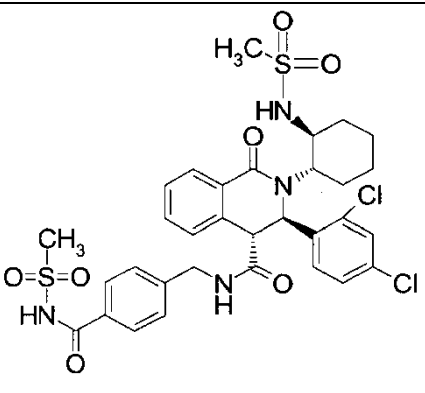
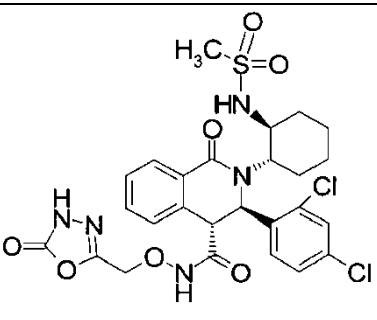
[Tabla 216]

<p>662</p>		
<p>663</p>		
<p>664</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 665 *</p>		<p>mezcla racémica</p>

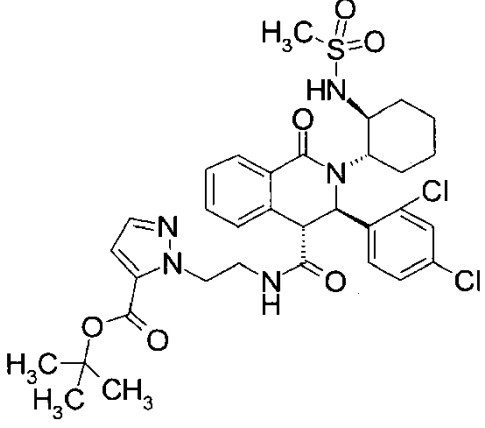
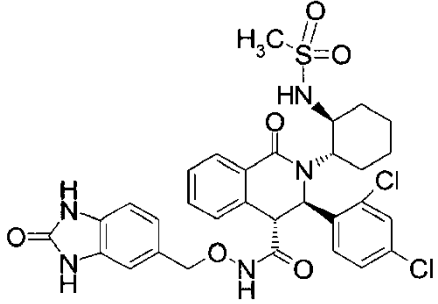
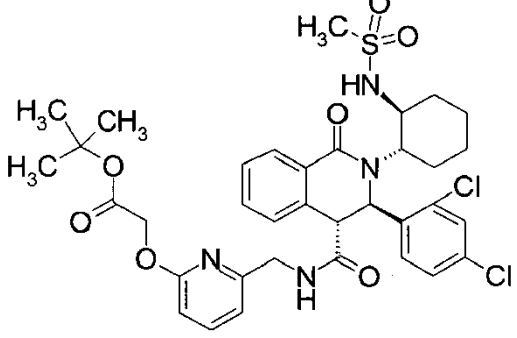
[Tabla 217]

666		mezcla racémica
N.º 667		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 659, menos más
N.º 668 *		mezcla racémica
46		mezcla racémica

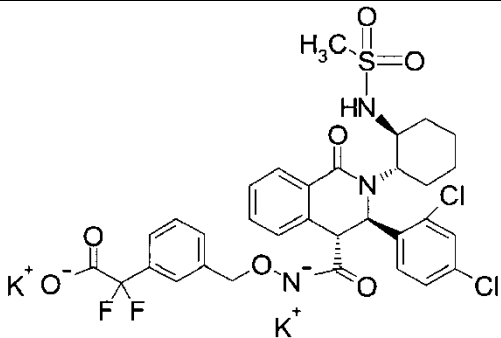
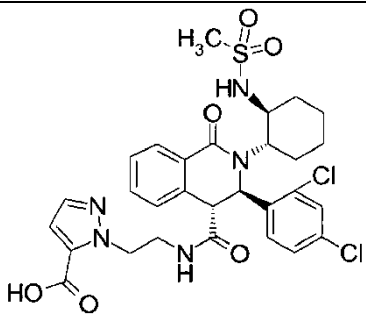
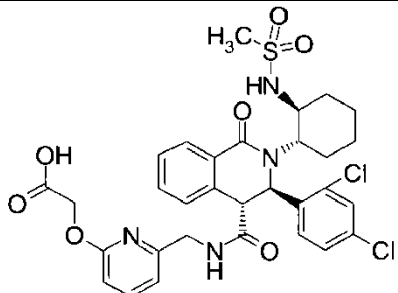
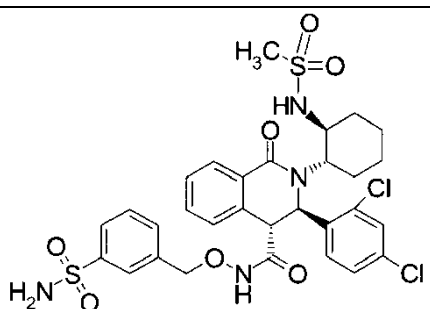
[Tabla 218]

669	 <p>The chemical structure of compound 669 features a central bicyclic core consisting of a benzene ring fused to a six-membered ring containing a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a piperidine ring. A methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-) is attached to the piperidine ring. The central ring has a carbonyl group and a chlorine atom. A side chain with a chlorine atom is attached to the central ring. A benzimidazole ring is connected via a methylene group to an amide linkage on the side chain.</p>	mezcla racémica
N.º 670	 <p>The chemical structure of compound N.º 670 is similar to 669 but with a different side chain. It features the same central bicyclic core with a methylsulfonyl group on the piperidine ring and a chlorine atom on the central ring. The side chain is a benzamide group where the nitrogen is substituted with a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-).</p>	mezcla racémica
47	 <p>The chemical structure of compound 47 features the same central bicyclic core with a methylsulfonyl group on the piperidine ring and a chlorine atom on the central ring. The side chain is a benzimidazole ring connected via a methylene group to an amide linkage on the side chain.</p>	mezcla racémica

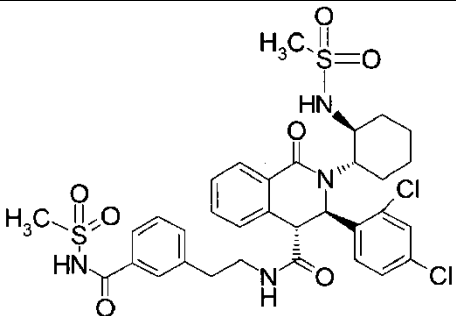
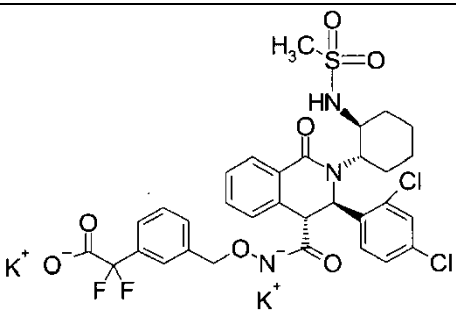
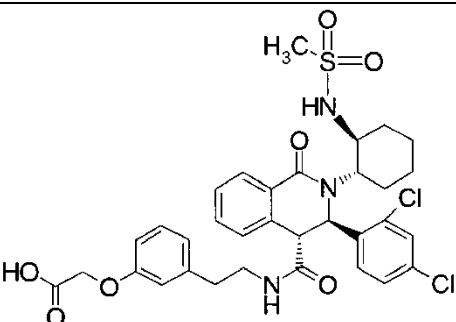
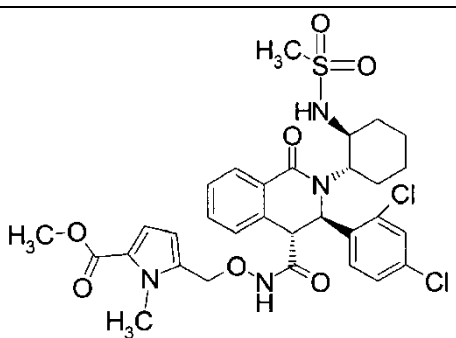
[Tabla 219]

N.º 671	 <p>The structure of compound N.º 671 features a central benzimidazole core. It is substituted with a tert-butyl ester group at the 2-position, a (1S)-1-(methylsulfonyl)cyclohexylamino group at the 4-position, and a 2,4-dichlorophenyl group at the 5-position. A 2-aminoethyl chain is attached to the 5-position of the benzimidazole ring.</p>	mezcla racémica
672	 <p>The structure of compound 672 features a central benzimidazole core. It is substituted with a (1S)-1-(methylsulfonyl)cyclohexylamino group at the 4-position and a 2,4-dichlorophenyl group at the 5-position. A 2-aminoethyl chain is attached to the 5-position of the benzimidazole ring, which is further linked to a benzimidazole-2-carboxamide group.</p>	mezcla racémica
N.º 673	 <p>The structure of compound N.º 673 features a central benzimidazole core. It is substituted with a tert-butyl ester group at the 2-position, a (1S)-1-(methylsulfonyl)cyclohexylamino group at the 4-position, and a 2,4-dichlorophenyl group at the 5-position. A 2-aminoethyl chain is attached to the 5-position of the benzimidazole ring, which is further linked to a pyridine ring substituted with a tert-butyl ester group.</p>	mezcla racémica

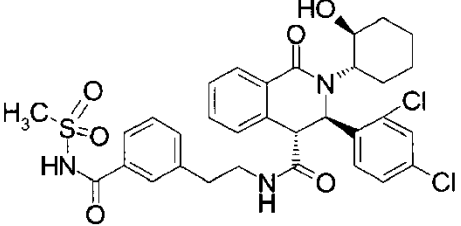
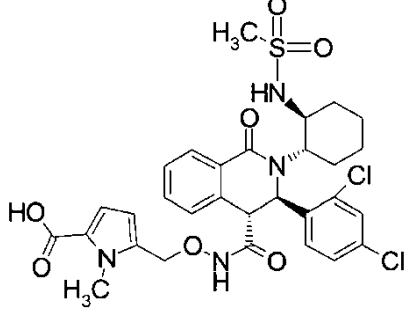
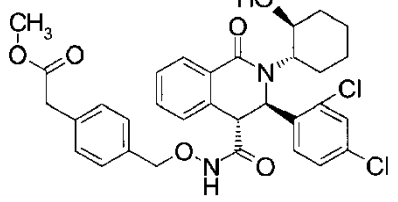
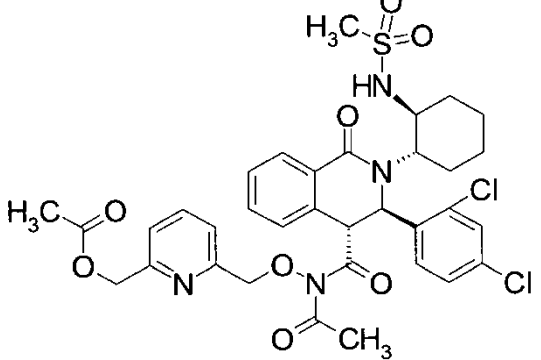
[Tabla 220]

674		mezcla racémica
N.º 675		mezcla racémica
N.º 676		mezcla racémica
677		mezcla racémica

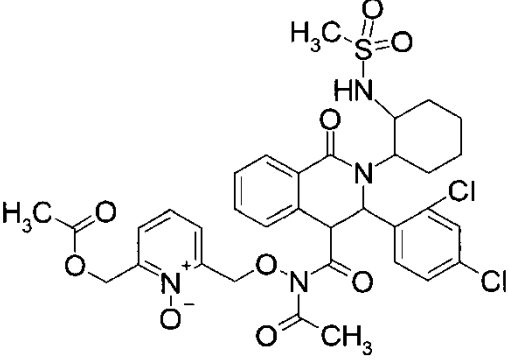
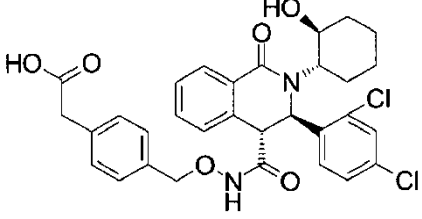
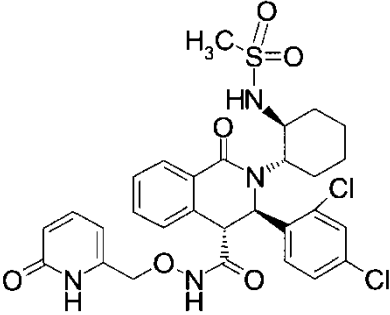
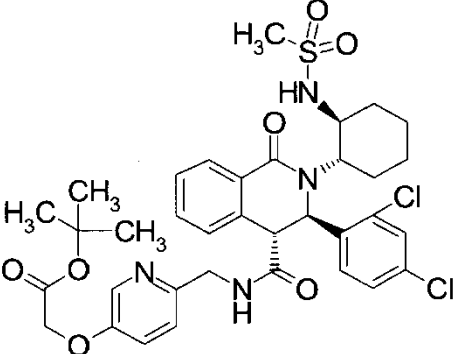
[Tabla 221]

N.º 678		mezcla racémica
679		
N.º 680		
681		mezcla racémica

[Tabla 222]

N.º 682		mezcla racémica
683		mezcla racémica
684		mezcla racémica
N.º 49		mezcla racémica

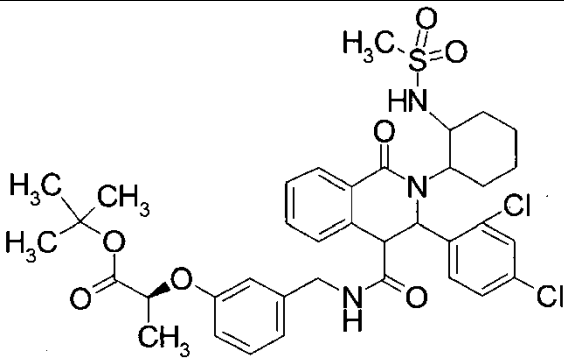
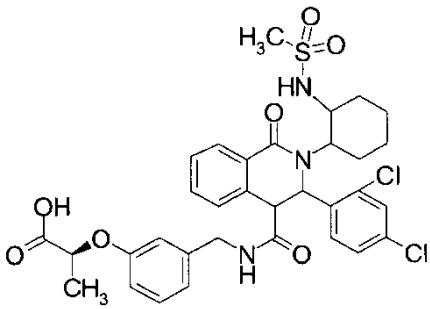
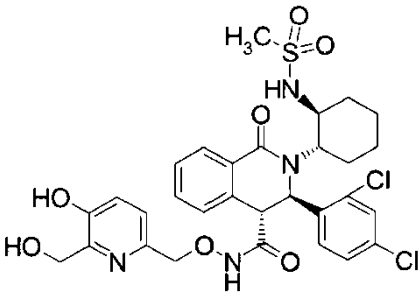
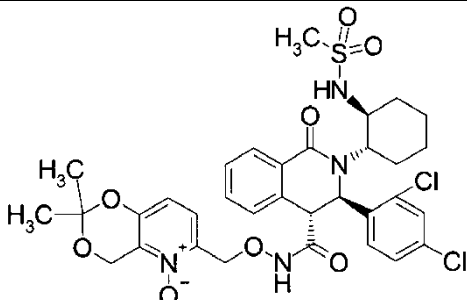
[Tabla 223]

N.º 685		mezcla racémica
686		mezcla racémica
687		mezcla racémica
688		mezcla racémica

[Tabla 224]

55		mezcla racémica
689		mezcla racémica
690		mezcla racémica
N.º 691		mezcla racémica

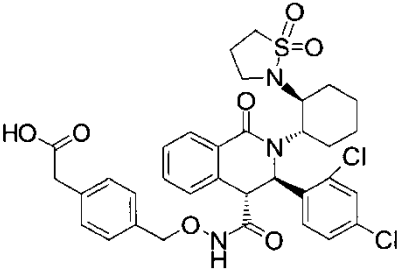
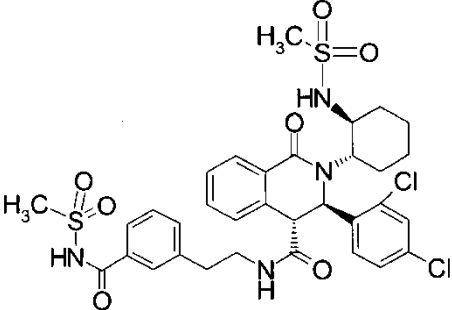
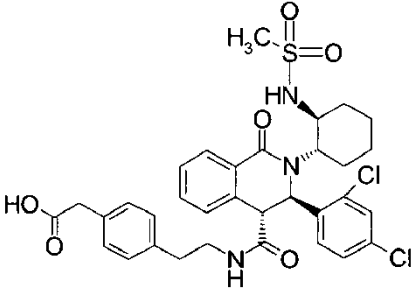
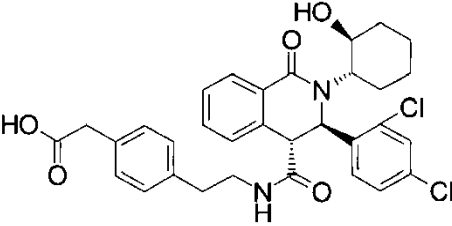
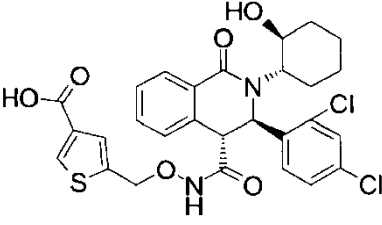
[Tabla 225]

N.º 692		mezcla diastereómera, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 693		mezcla diastereómera, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
54		mezcla racémica
694		mezcla racémica

[Tabla 226]

695		mezcla racémica
N.º 696 *		mezcla racémica
697		mezcla racémica
698		

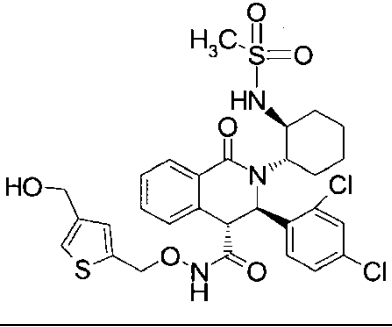
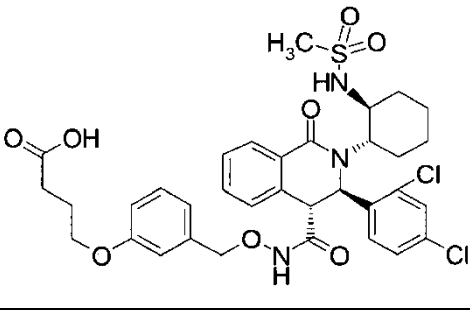
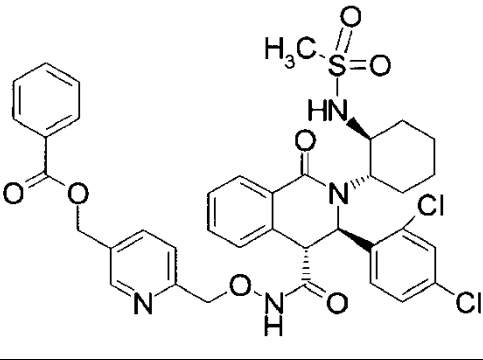
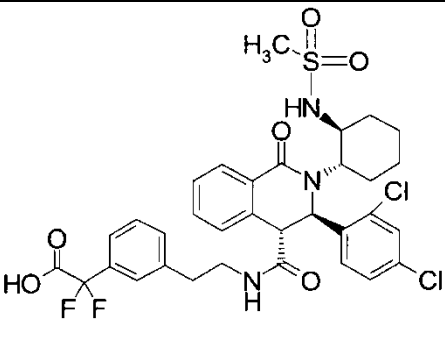
[Tabla 227]

N.º 699 *		mezcla racémica
N.º 700		
N.º 701		
N.º 702		mezcla racémica
703		mezcla racémica

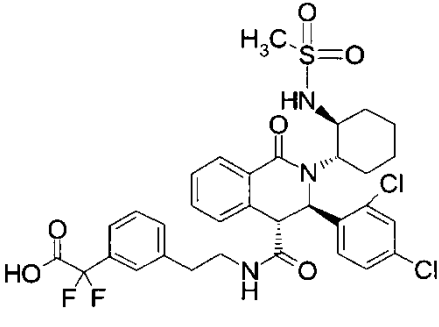
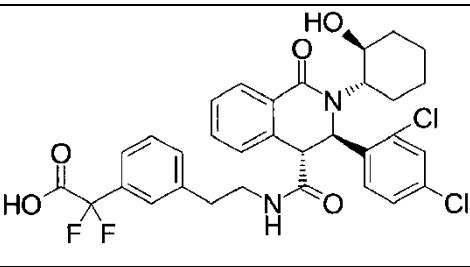
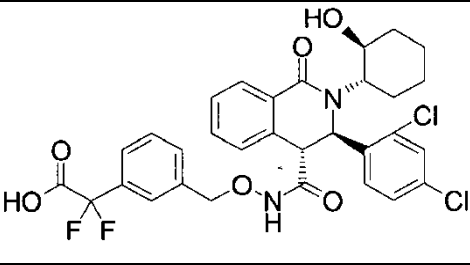
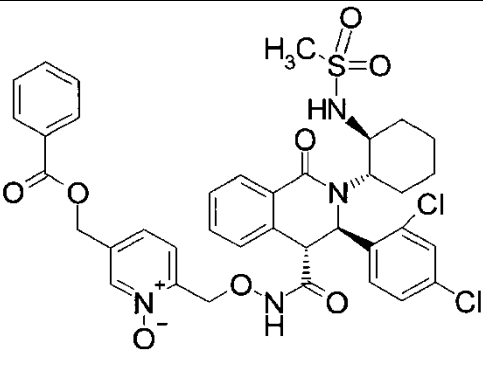
[Tabla 228]

704		mezcla racémica
705		mezcla racémica
706		
707		mezcla racémica
708		mezcla racémica

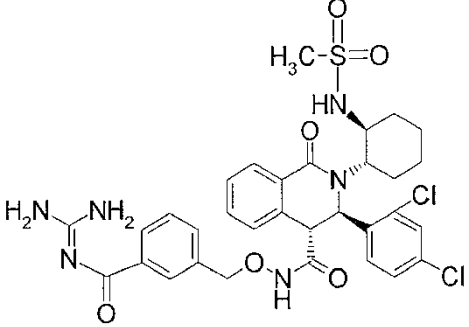
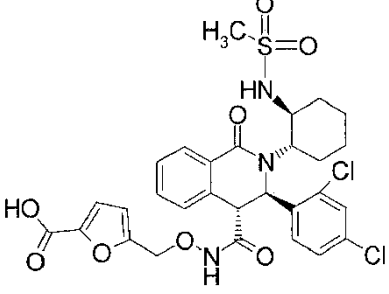
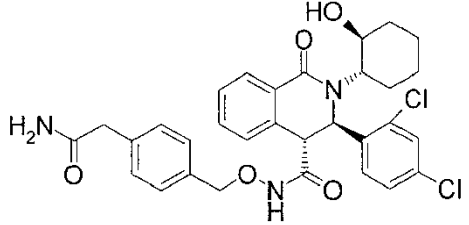
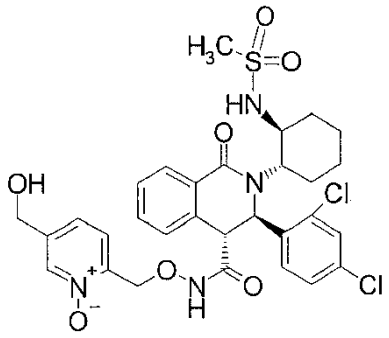
[Tabla 229]

44		mezcla racémica
709		
710		
N.º 711		mezcla racémica

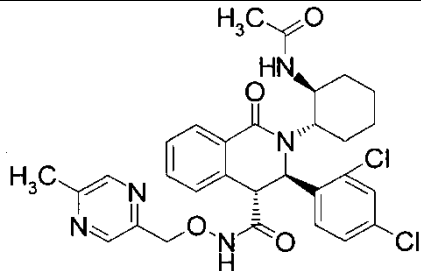
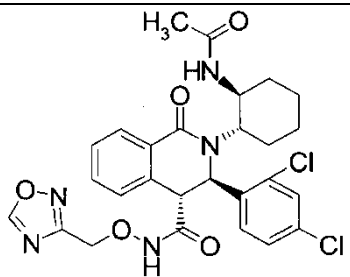
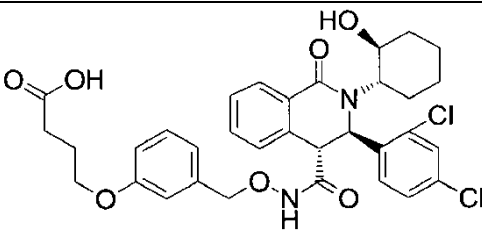
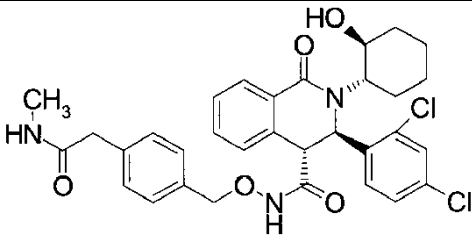
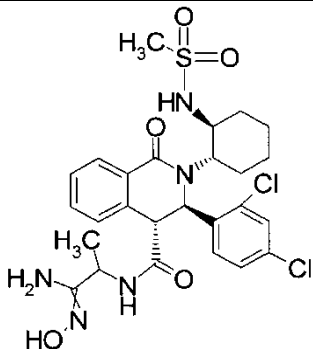
[Tabla 230]

N.º 712		
N.º 713		mezcla racémica
714		mezcla racémica
715		

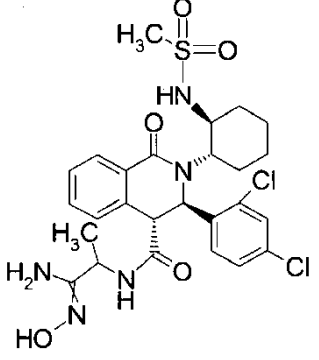
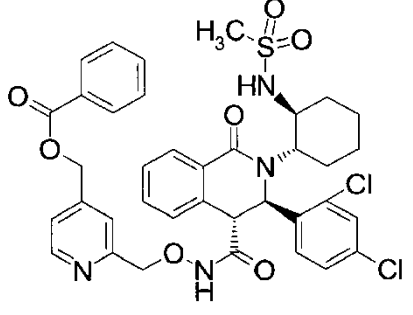
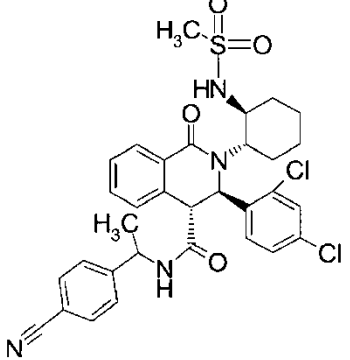
[Tabla 231]

57		mezcla racémica
716		mezcla racémica
717		mezcla racémica
718		

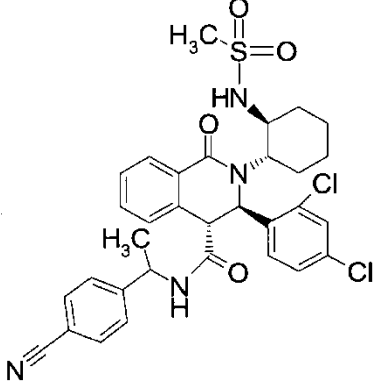
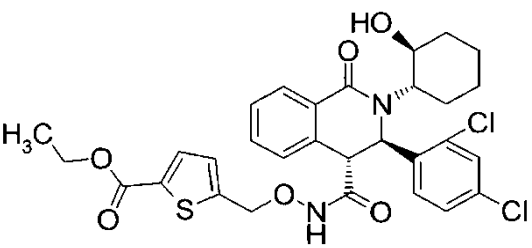
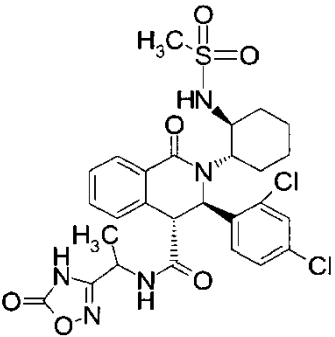
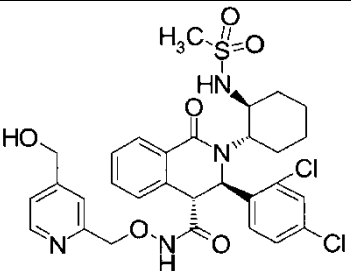
[Tabla 232]

719		mezcla racémica
720		mezcla racémica
721		
722		
N.º 723		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 724, más polar

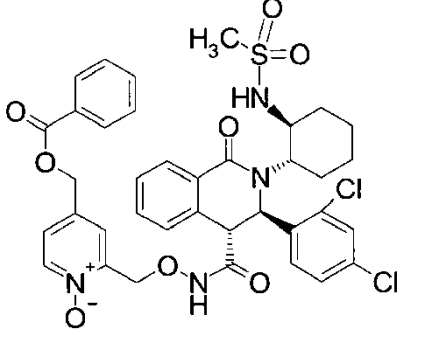
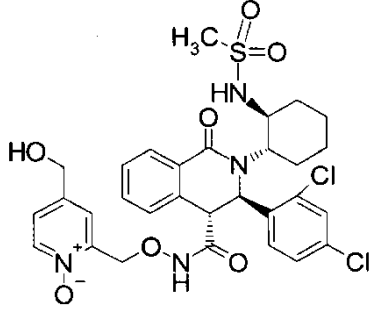
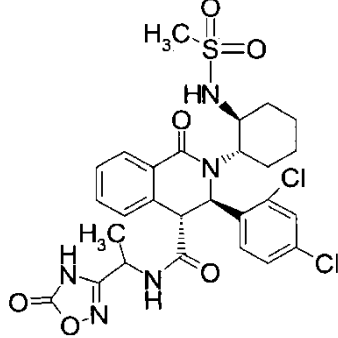
[Tabla 233]

N.º 724		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 723, menos polar
725		mezcla racémica
N.º 726		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 727, menos polar

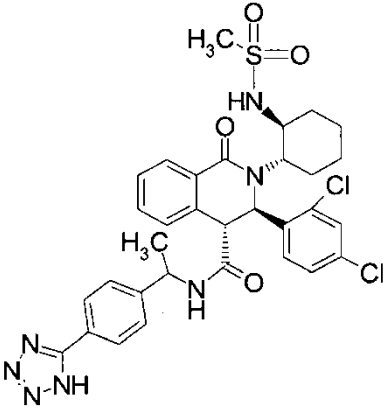
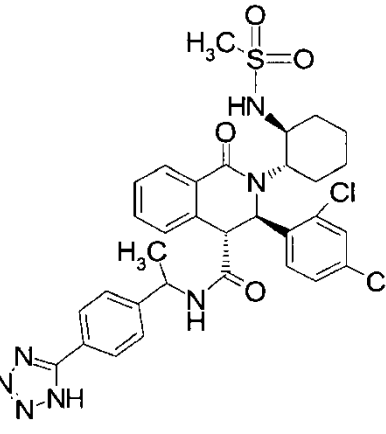
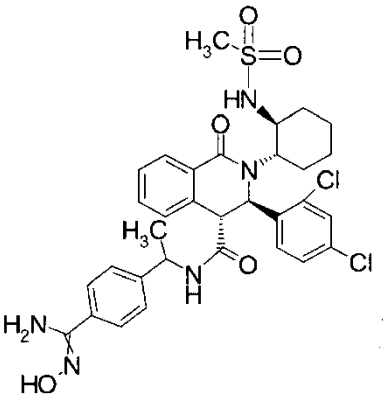
[Tabla 234]

N.º 727		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 726, más polar
728		mezcla racémica
N.º 729		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 733, más polar
730		mezcla racémica

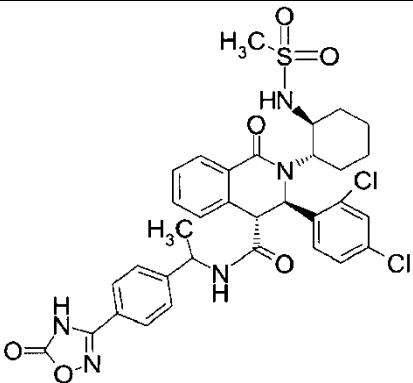
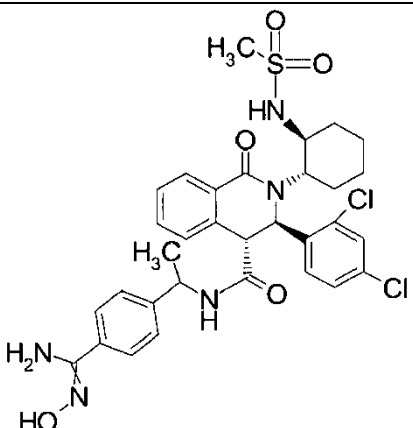
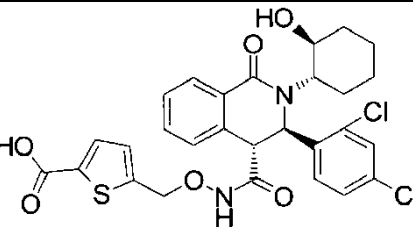
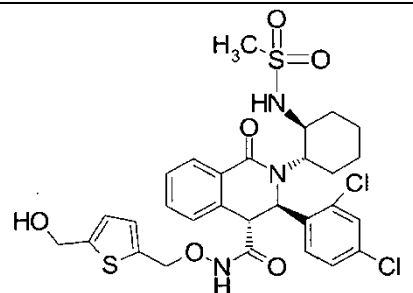
[Tabla 235]

731	 <p>Chemical structure of compound 731: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) on the nitrogen, a 2,4-dichlorophenyl group on the 2-position, and a 4-(benzoyloxymethyl)pyridin-2-ylmethoxy group on the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a methyl group on the 2-position and a 4-(benzoyloxymethyl)pyridin-2-ylmethoxy group on the 5-position.</p>	mezcla racémica
732	 <p>Chemical structure of compound 732: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) on the nitrogen, a 2,4-dichlorophenyl group on the 2-position, and a 4-(hydroxymethyl)pyridin-2-ylmethoxy group on the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a methyl group on the 2-position and a 4-(hydroxymethyl)pyridin-2-ylmethoxy group on the 5-position.</p>	mezcla racémica
N.º 733	 <p>Chemical structure of compound N.º 733: A complex molecule featuring a central benzimidazole core. The benzimidazole ring is substituted with a methylsulfonyl group (-SO₂CH₃) on the nitrogen, a 2,4-dichlorophenyl group on the 2-position, and a 4-(methylamino)pyridin-2-ylmethoxy group on the 5-position. The benzimidazole ring is also substituted with a methyl group on the 2-position and a 4-(methylamino)pyridin-2-ylmethoxy group on the 5-position.</p>	compuesto quiral, diastereómero del Ej. 729, menos polar

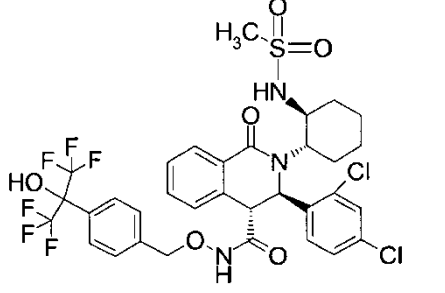
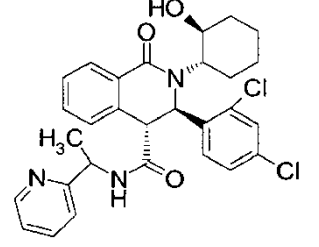
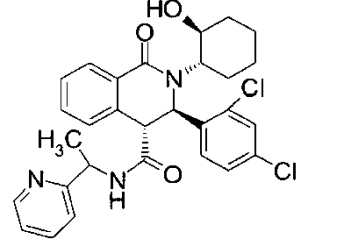
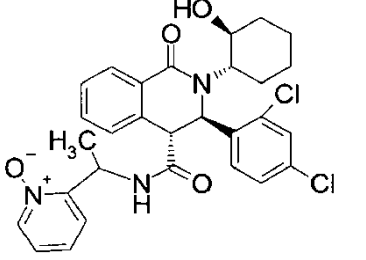
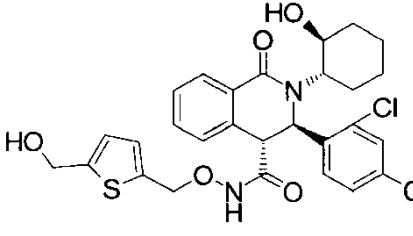
[Tabla 236]

N.º 734		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 735, más polar
N.º 735		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 734, menos polar
N.º 736		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 738, más polar

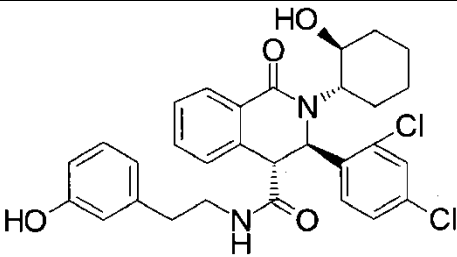
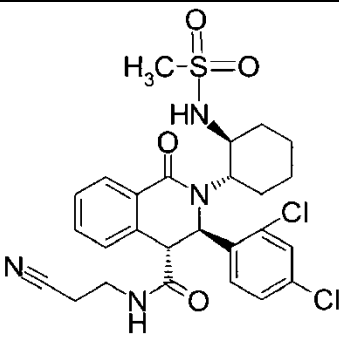
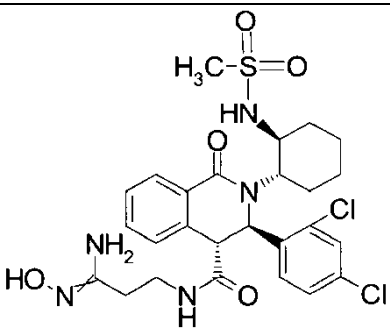
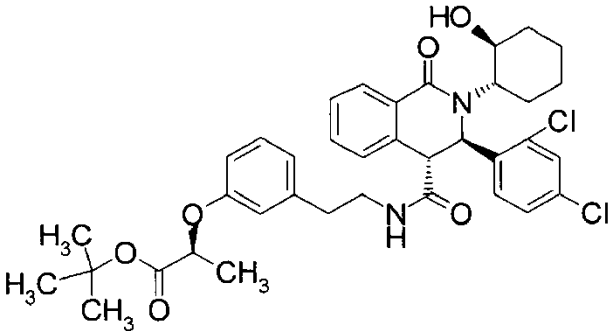
[Tabla 237]

N.º 737		compuesto quiral
N.º 738		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 736, menos polar
739		mezcla racémica
740		mezcla racémica

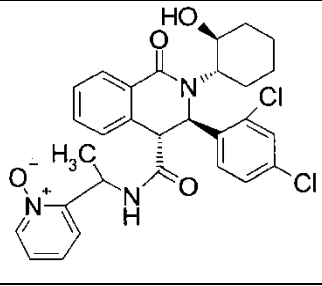
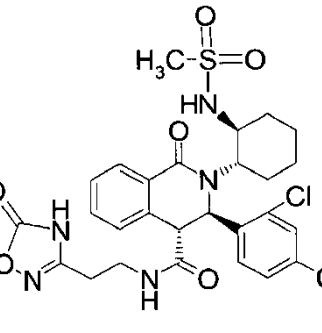
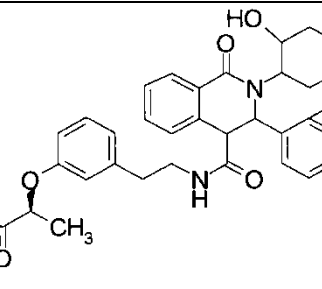
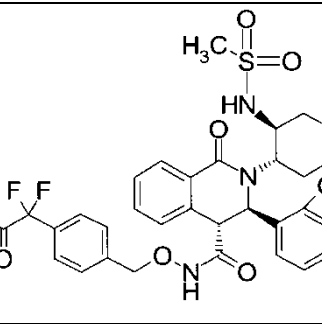
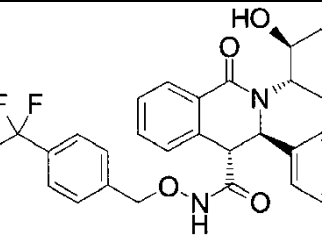
[Tabla 238]

741		mezcla racémica
N.º 742		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 743, menos polar
N.º 743		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 742, más polar
N.º 744		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 749, menos polar
745		mezcla racémica

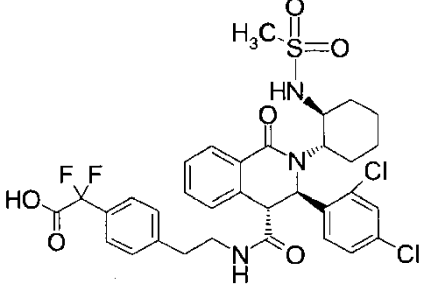
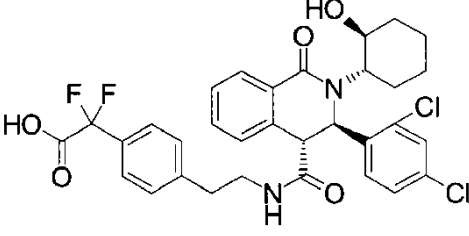
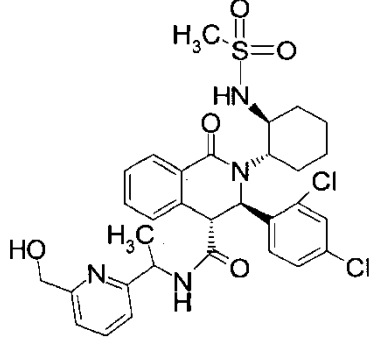
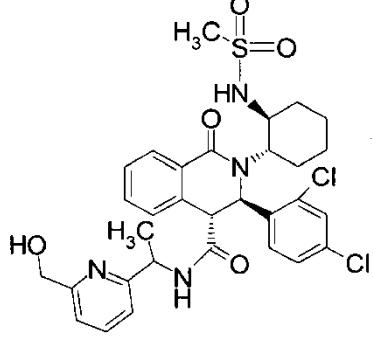
[Tabla 239]

N.º 746		mezcla racémica
N.º 747		mezcla racémica
N.º 748		mezcla racémica
N.º 59		

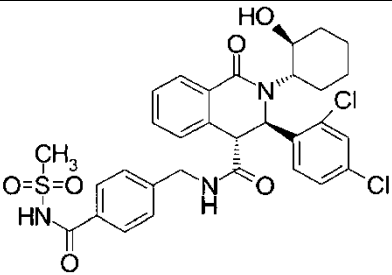
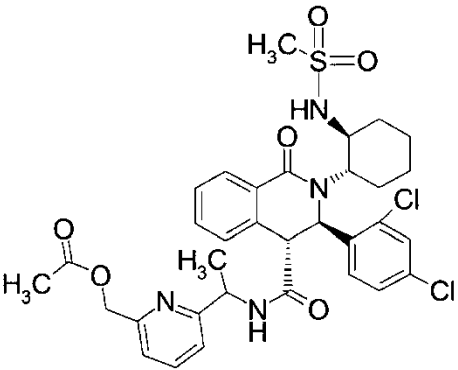
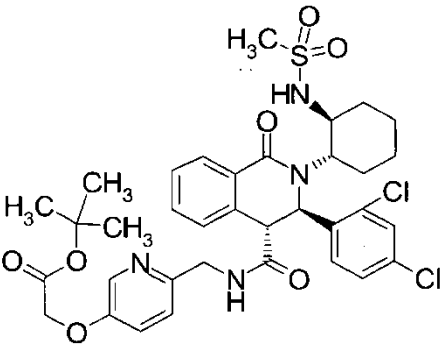
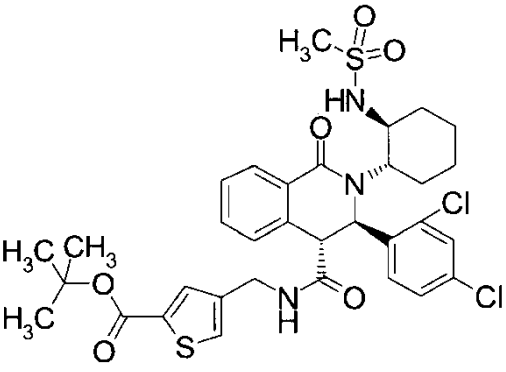
[Tabla 240]

N.º 749		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 744, más polar
N.º 750		mezcla racémica
N.º 751		mezcla diastereómera, 1',2'-trans, 3,4-trans
752		
753		mezcla racémica

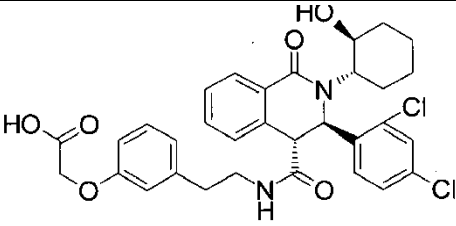
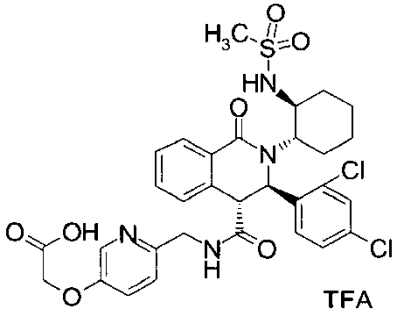
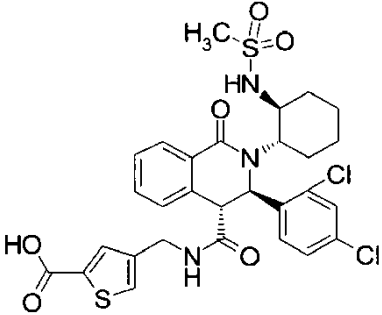
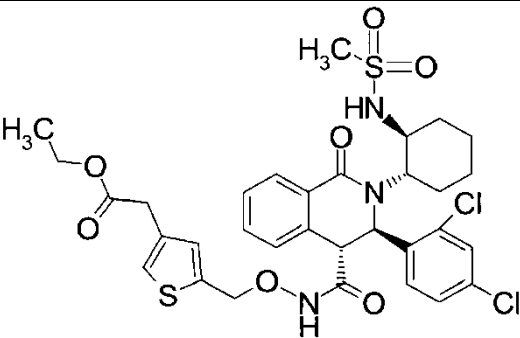
[Tabla 241]

N.º 754		
N.º 755		mezcla racémica
N.º 756		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 757, menos polar
N.º 757		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 756, más polar

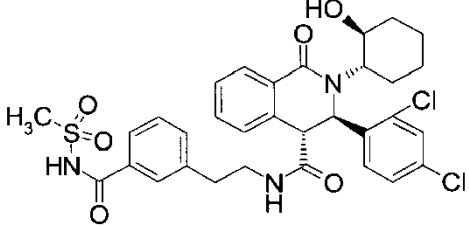
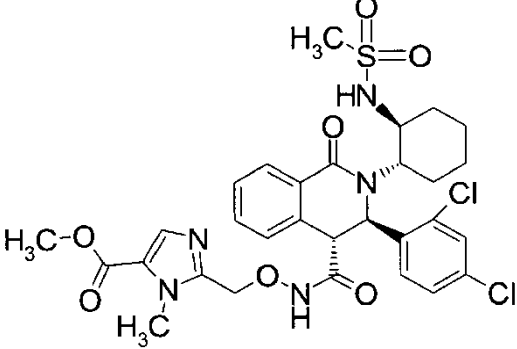
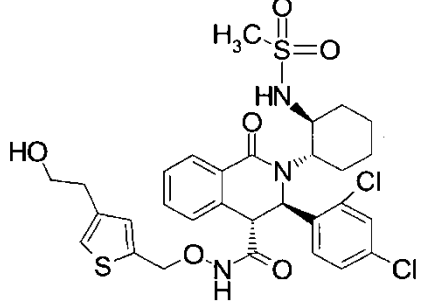
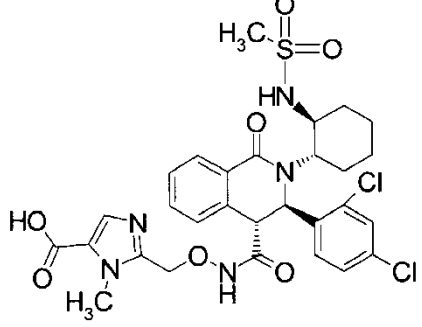
[Tabla 242]

N.º 758		mezcla racémica
N.º 50		compuesto quiral
N.º 759		
N.º 760		

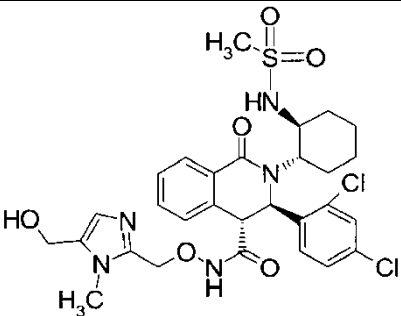
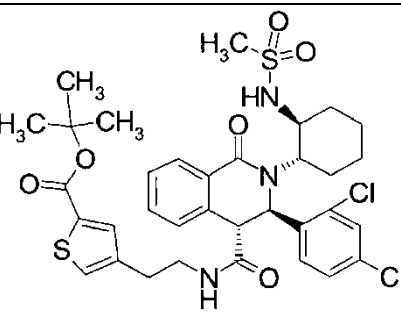
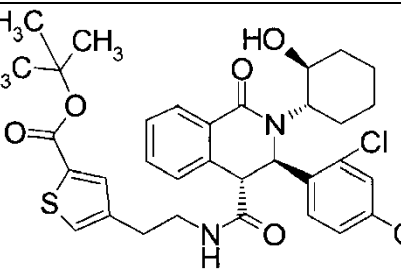
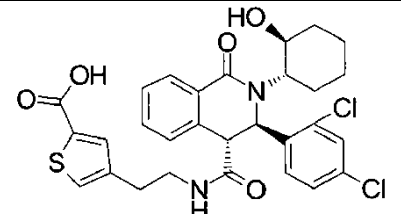
[Tabla 243]

N.º 761		
N.º 762	 <p>TFA</p>	
N.º 763		
764		mezcla racémica

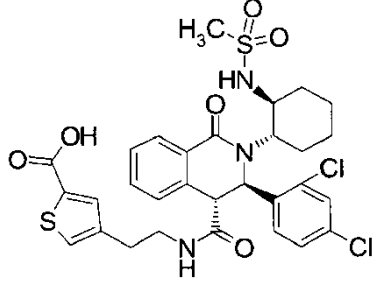
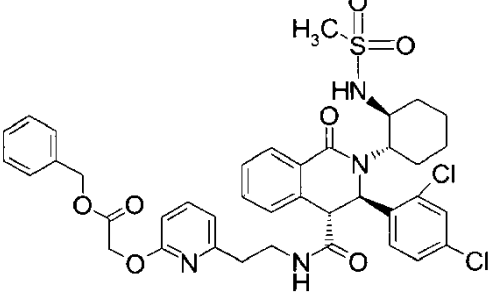
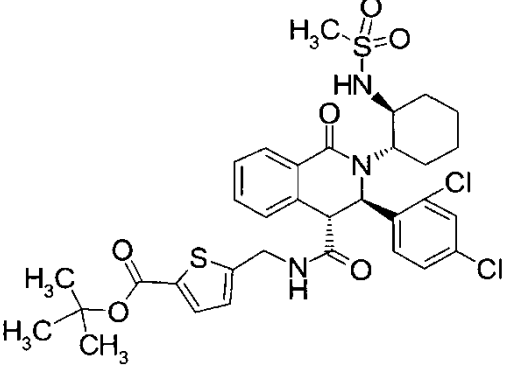
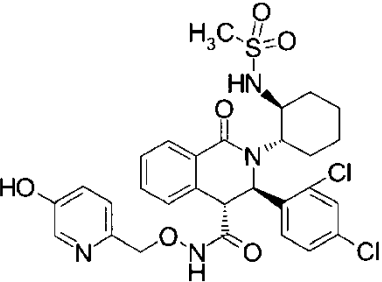
[Tabla 244]

N.º 765		
766		mezcla racémica
767		mezcla racémica
768		mezcla racémica

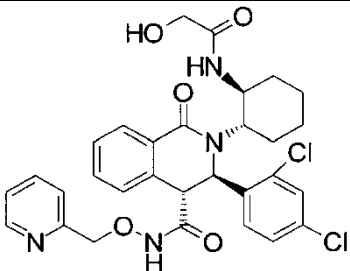
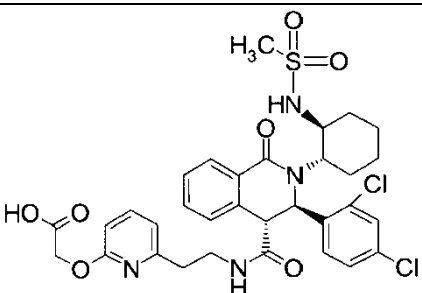
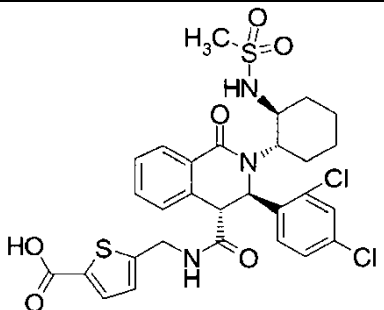
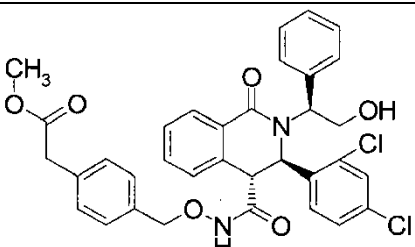
[Tabla 245]

769	 <p>Chemical structure of compound 769: A central benzimidazole core with a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-) attached to the nitrogen at position 2. The benzimidazole ring is substituted with a 1-hydroxyethyl group at position 4, a 2-chlorophenyl group at position 5, and a 3,4-dichlorophenyl group at position 6. The benzimidazole ring is also substituted with a 2-methyl-5-hydroxy-1H-imidazol-4-ylmethyl group at position 2.</p>	mezcla racémica
N.º 770	 <p>Chemical structure of compound N.º 770: A central benzimidazole core with a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-) attached to the nitrogen at position 2. The benzimidazole ring is substituted with a 2-chlorophenyl group at position 5, a 3,4-dichlorophenyl group at position 6, and a 2-(tert-butyl)acrylate group at position 4. The benzimidazole ring is also substituted with a 2-(3-(3,4-dichlorophenyl)propyl)thiazole-5-carboxylate group at position 2.</p>	
N.º 771	 <p>Chemical structure of compound N.º 771: A central benzimidazole core with a hydroxyl group (HO-) attached to the nitrogen at position 2. The benzimidazole ring is substituted with a 2-chlorophenyl group at position 5, a 3,4-dichlorophenyl group at position 6, and a 2-(tert-butyl)acrylate group at position 4. The benzimidazole ring is also substituted with a 2-(3-(3,4-dichlorophenyl)propyl)thiazole-5-carboxylate group at position 2.</p>	mezcla racémica
N.º 772	 <p>Chemical structure of compound N.º 772: A central benzimidazole core with a hydroxyl group (HO-) attached to the nitrogen at position 2. The benzimidazole ring is substituted with a 2-chlorophenyl group at position 5, a 3,4-dichlorophenyl group at position 6, and a 2-(tert-butyl)acrylate group at position 4. The benzimidazole ring is also substituted with a 2-(3-(3,4-dichlorophenyl)propyl)thiazole-5-carboxylic acid group at position 2.</p>	mezcla racémica

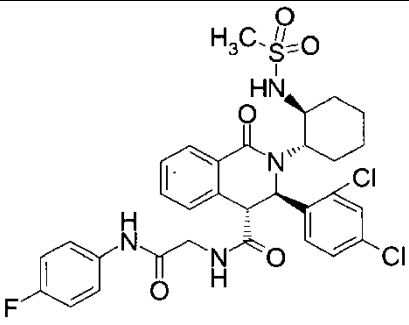
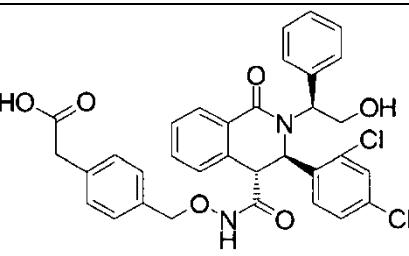
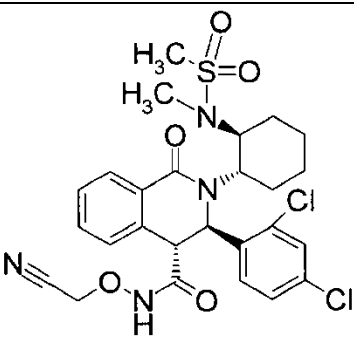
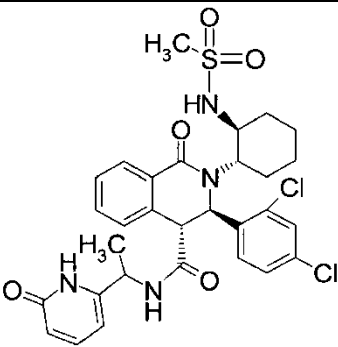
[Tabla 246]

N.º 773		
N.º 774		mezcla racémica
N.º 775		
776		mezcla racémica

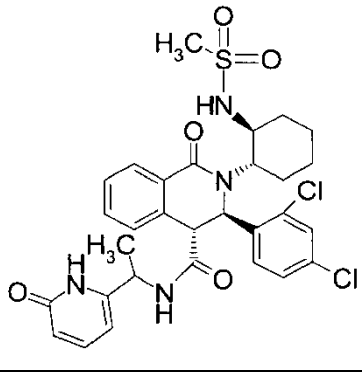
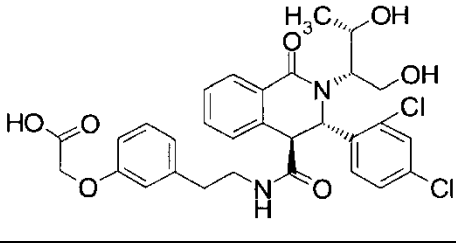
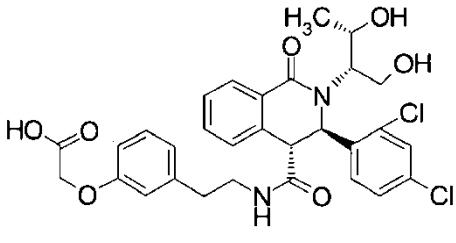
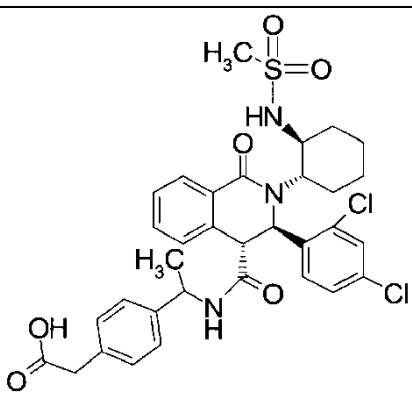
[Tabla 247]

777		mezcla racémica
N.º 48		mezcla racémica
N.º 778		
779		

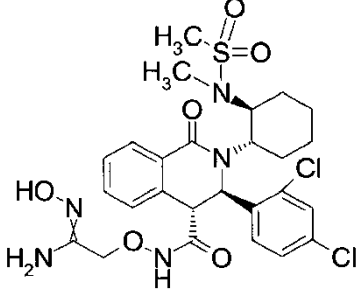
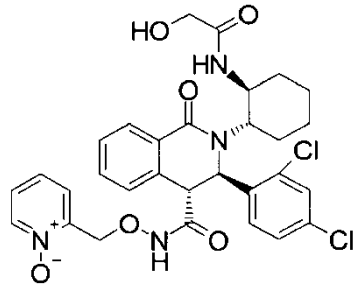
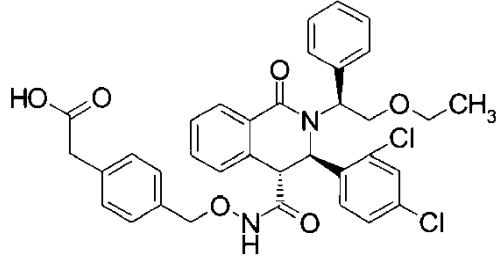
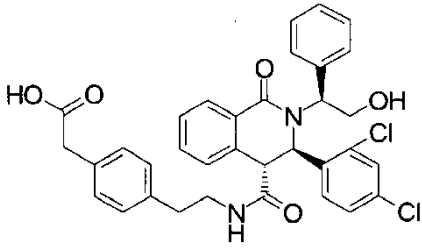
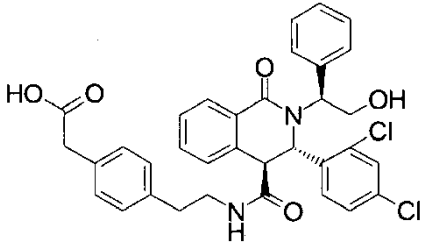
[Tabla 248]

N.º 780		
781		
N.º 782		mezcla racémica
N.º 783		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 784, menos polar

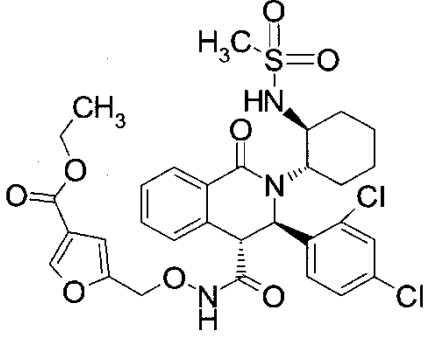
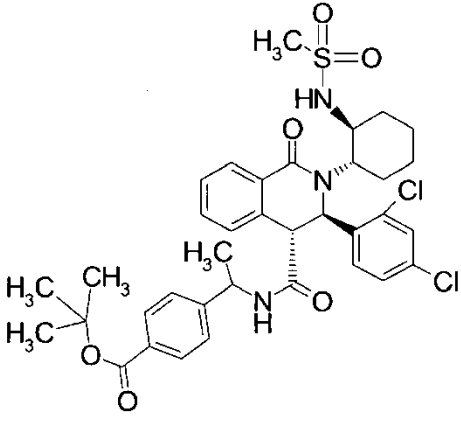
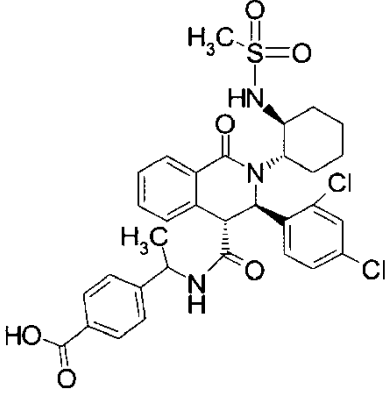
[Tabla 249]

N.º 784		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 783, más polar
N.º 785		
N.º 786		
N.º 787		compuesto quiral

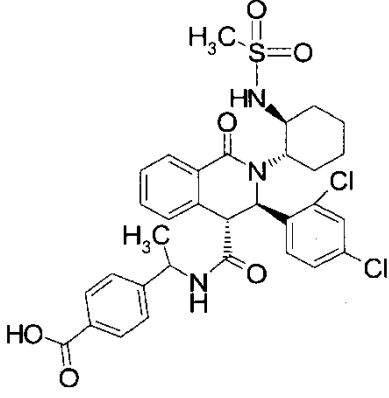
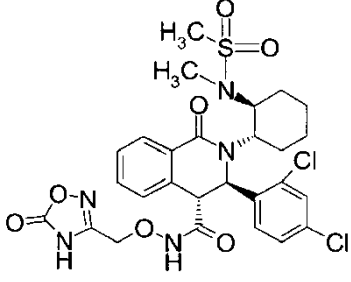
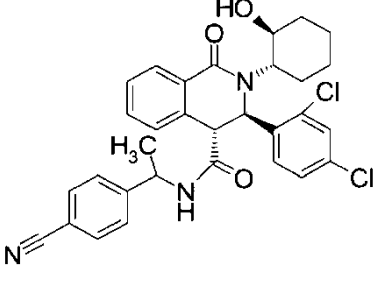
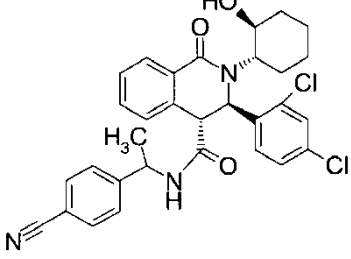
[Tabla 250]

N.º 788		mezcla racémica
789		mezcla racémica
N.º 790		
N.º 791		
N.º 792		

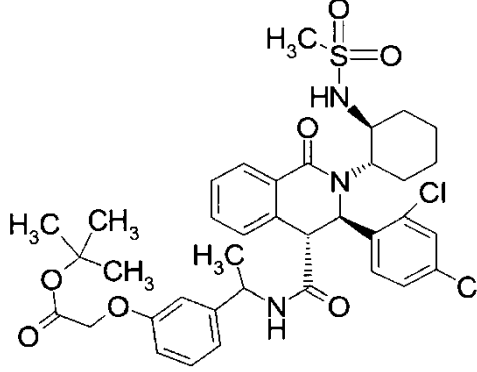
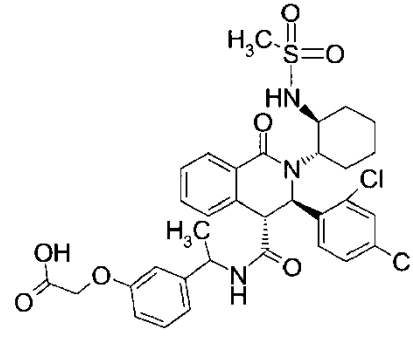
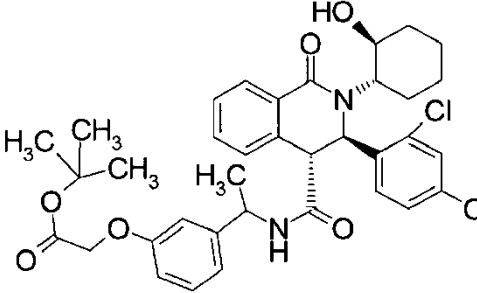
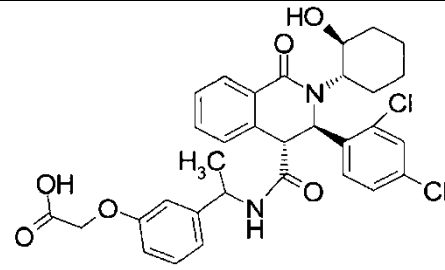
[Tabla 251]

793		mezcla racémica
N.º 794		mezcla diastereómera
N.º 795		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 796, menos polar

[Tabla 252]

N.º 796		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 795, más polar
797		mezcla racémica
N.º 798		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 799, menos polar
N.º 799		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 798, más polar

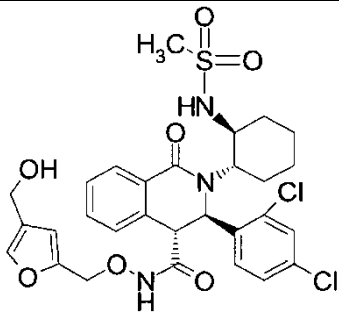
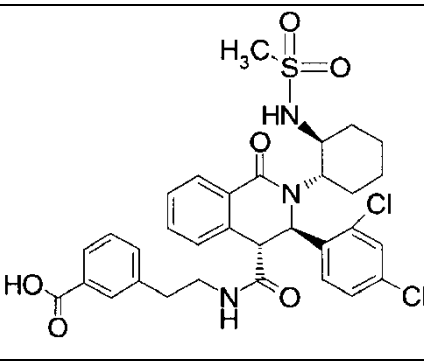
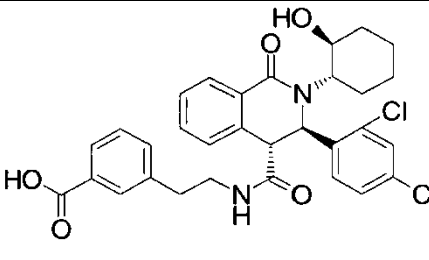
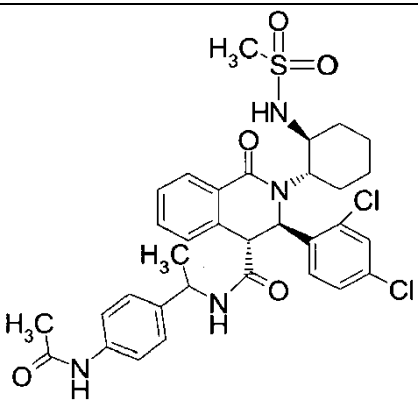
[Tabla 253]

N.º 800	 <p>Chemical structure of compound N.º 800. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-) and a cyclohexane ring. The other nitrogen is substituted with a methyl group (H₃C) and a 2,4-dichlorophenyl ring. A 3,5-bis(methyl)phenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge. A 4-(2-hydroxyethyl)phenoxy group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge.</p>	mezcla diastereómera
N.º 801	 <p>Chemical structure of compound N.º 801. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a methylsulfonyl group (H₃C-SO₂-) and a cyclohexane ring. The other nitrogen is substituted with a methyl group (H₃C) and a 2,4-dichlorophenyl ring. A 3,5-bis(methyl)phenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge. A 4-(2-hydroxyethyl)phenoxy group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge.</p>	compuesto quiral
N.º 802	 <p>Chemical structure of compound N.º 802. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a hydroxyl group (HO) and a cyclohexane ring. The other nitrogen is substituted with a methyl group (H₃C) and a 2,4-dichlorophenyl ring. A 3,5-bis(methyl)phenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge. A 4-(2-hydroxyethyl)phenoxy group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge.</p>	mezcla diastereómera
N.º 803	 <p>Chemical structure of compound N.º 803. It features a central benzimidazole ring system. One nitrogen is substituted with a hydroxyl group (HO) and a cyclohexane ring. The other nitrogen is substituted with a methyl group (H₃C) and a 2,4-dichlorophenyl ring. A 3,5-bis(methyl)phenyl group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge. A 4-(2-hydroxyethyl)phenoxy group is attached to the benzimidazole ring via a methylene bridge.</p>	compuesto quiral

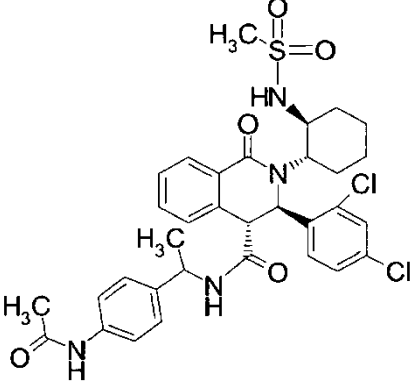
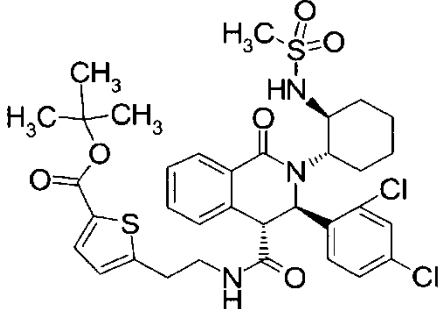
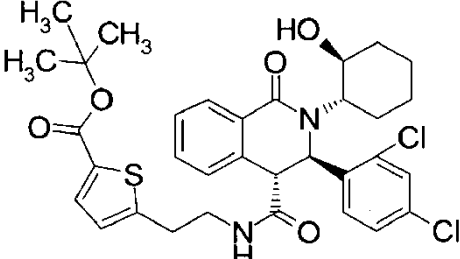
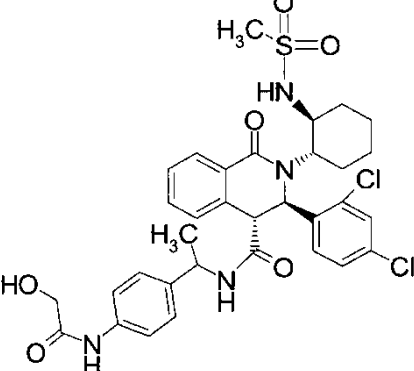
[Tabla 254]

804		mezcla racémica
N.º 805		compuesto quiral
N.º 56		compuesto quiral
806		mezcla racémica

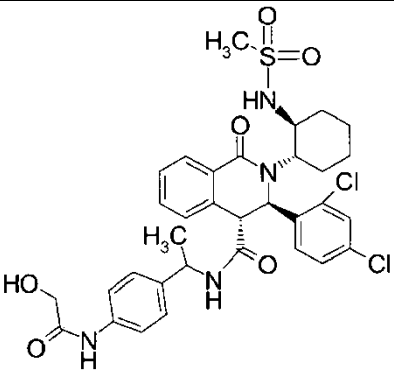
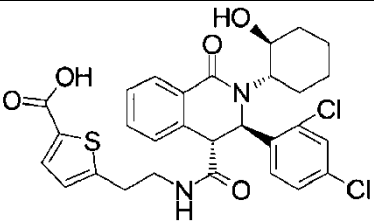
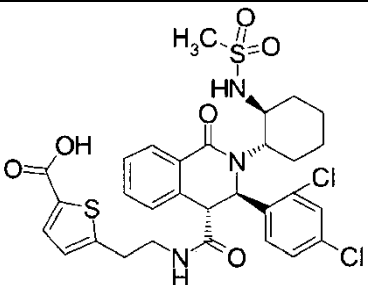
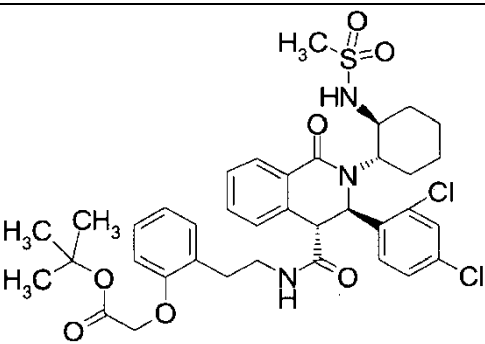
[Tabla 255]

807		mezcla racémica
N.º 808		mezcla racémica
N.º 809		mezcla racémica
N.º 810		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 811, menos polar

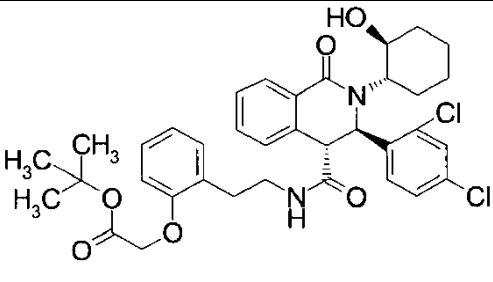
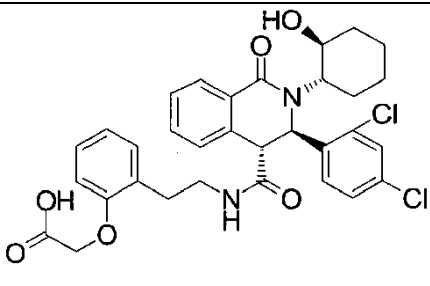
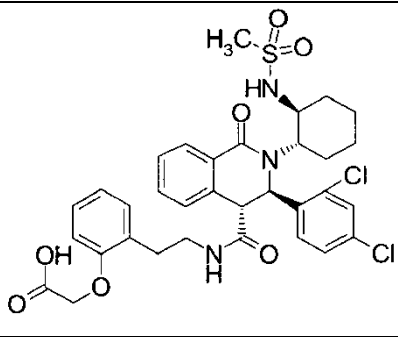
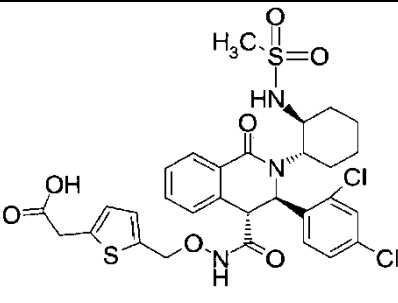
[Tabla 256]

N.º 811		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 810, más polar
N.º 812		
N.º 813		mezcla racémica
N.º 814		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 815, menos polar

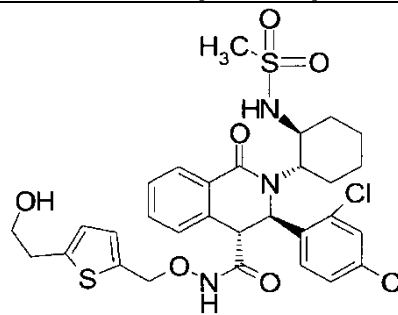
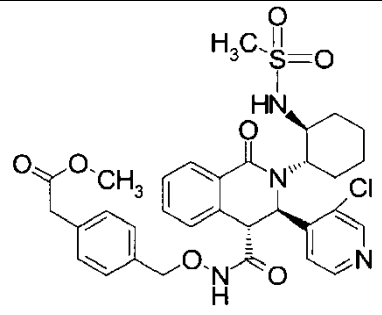
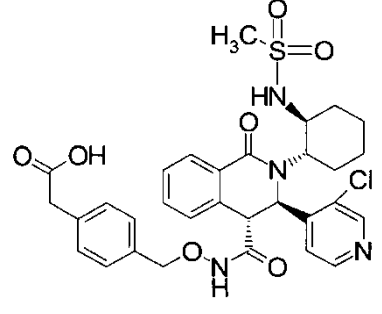
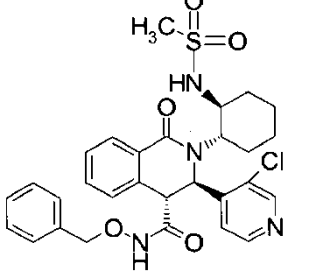
[Tabla 257]

N.º 815		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 814, más polar
N.º 816		mezcla racémica
N.º 817		
N.º 818		

[Tabla 258]

N.º 819		mezcla racémica
N.º 820		mezcla racémica
N.º 821		
822		mezcla racémica

[Tabla 259]

<p>823</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 824 *</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 825 *</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 826 *</p>		<p>mezcla racémica</p>

[Tabla 260]

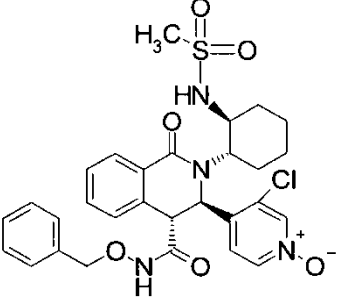
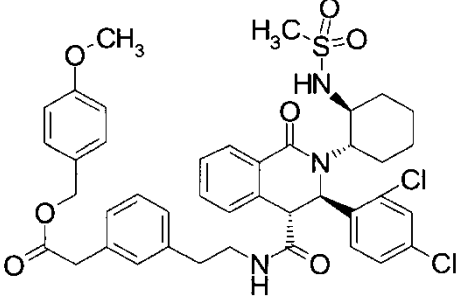
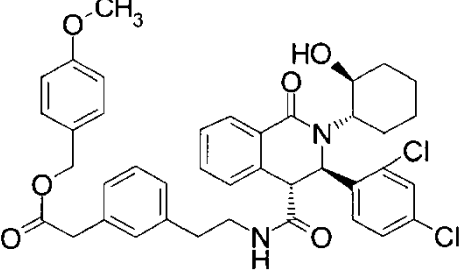
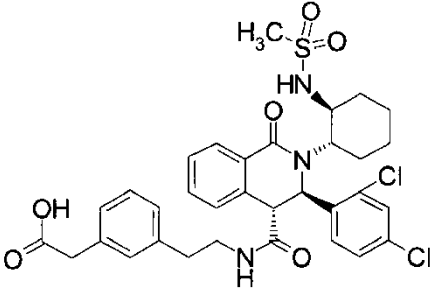
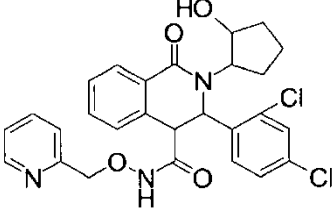
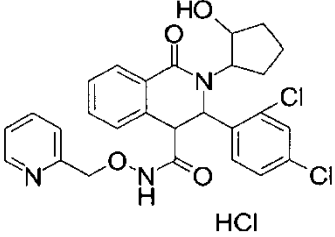
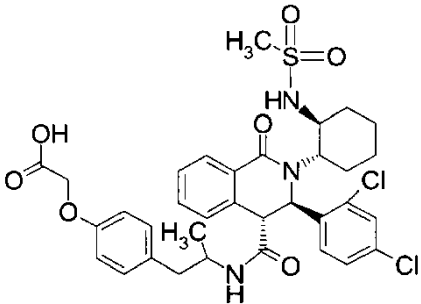
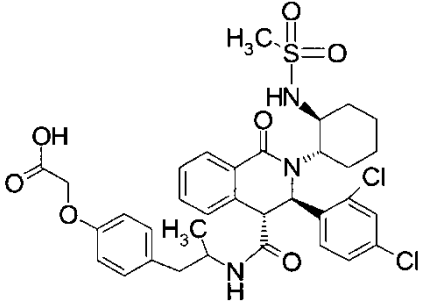
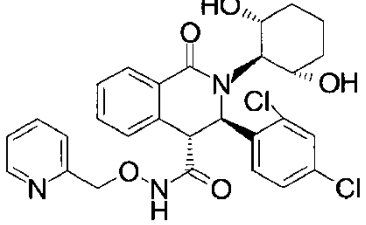
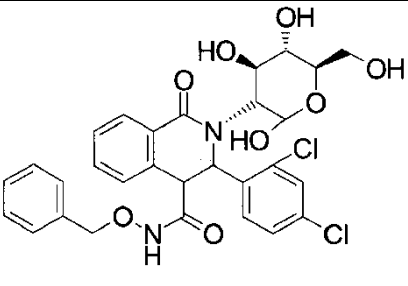
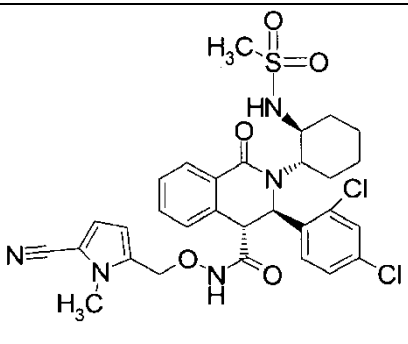
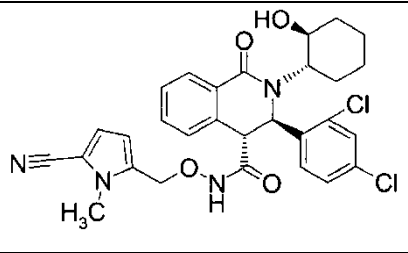
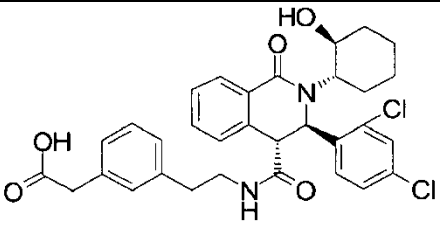
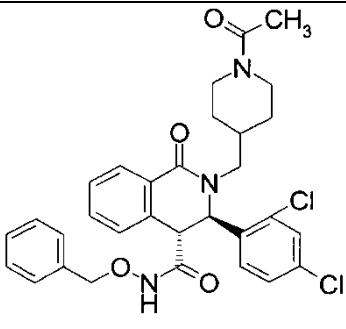
N.º 827 *		mezcla racémica
N.º 828		
N.º 829		mezcla racémica
N.º 58		

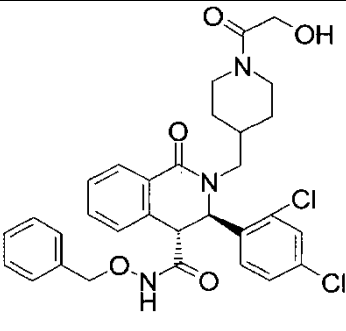
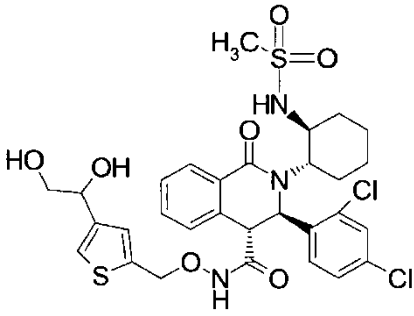
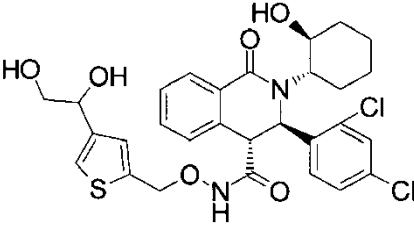
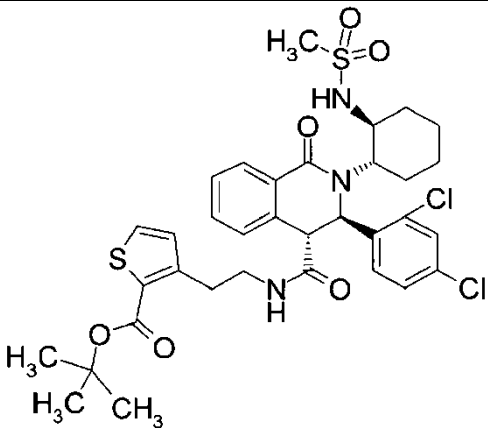
Tabla 261]

830		mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i> , diastereómero del Ej. 831, más polar
831	 HCl	mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 832		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 833, menos polar
N.º 833		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 832, más polar
834		mezcla racémica

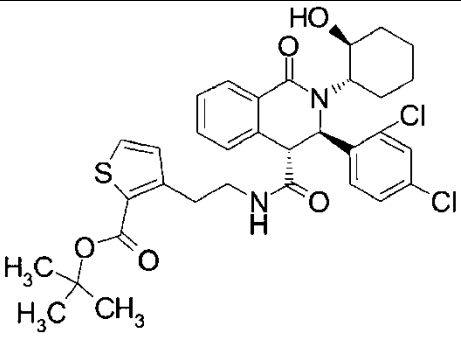
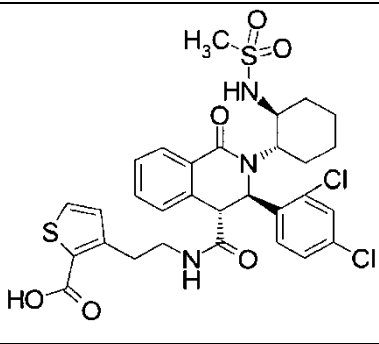
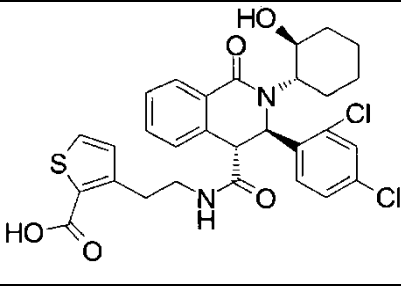
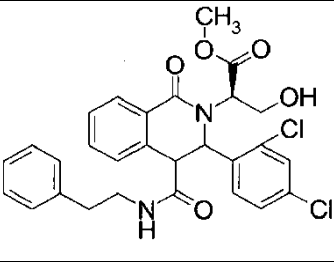
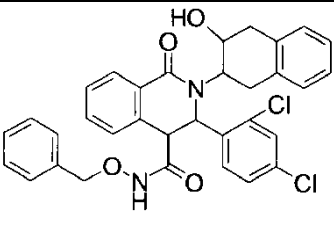
[Tabla 262]

N.º 835 *		mezcla diastereómera
836		mezcla racémica
837		mezcla racémica
N.º 838		mezcla racémica
N.º 839 *		mezcla racémica

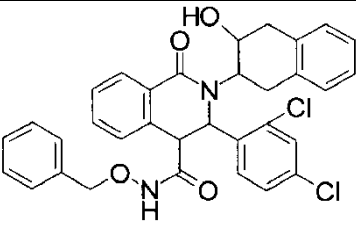
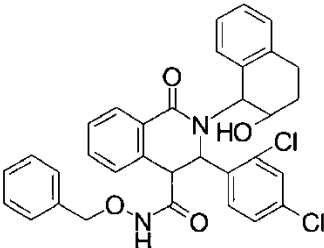
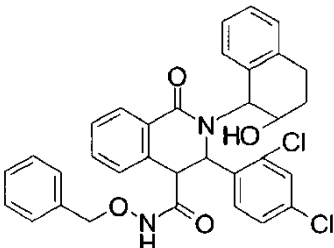
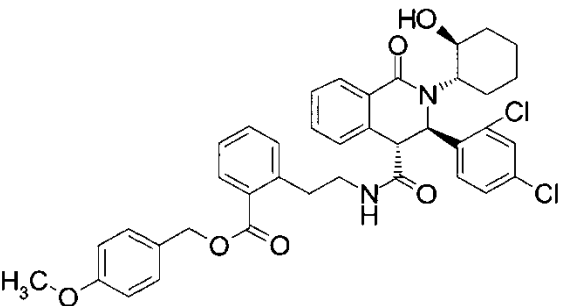
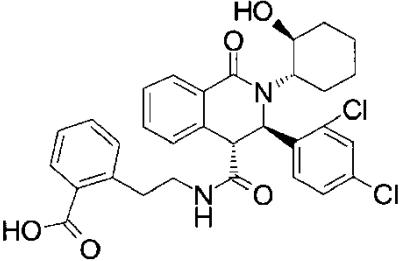
[Tabla 263]

N.º 840 *		mezcla racémica
841		mezcla diastereómera
842		mezcla diastereómera
N.º 843		

[Tabla 264]

N.º 844		mezcla racémica
N.º 845		
N.º 846		mezcla racémica
N.º 847		compuesto quiral, 3,4- <i>trans</i>
N.º 848		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 849, menos polar

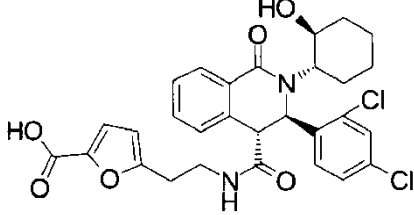
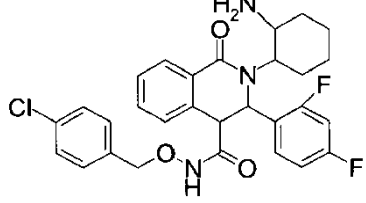
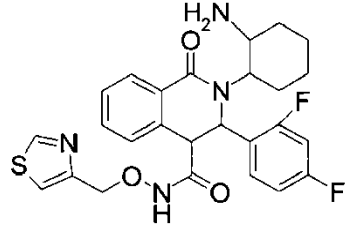
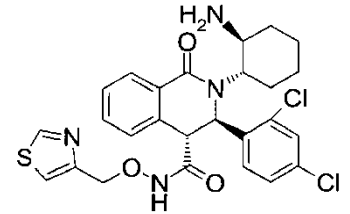
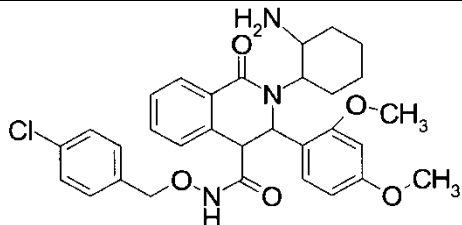
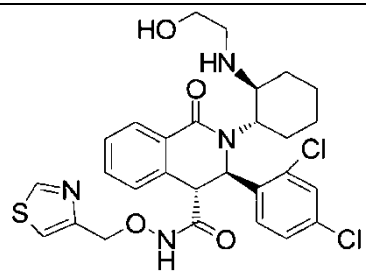
[Tabla 265]

N.º 849		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 848, más polar
N.º 850		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 851, menos polar
N.º 851		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 850, más polar
N.º 852		
N.º 853		mezcla racémica

[Tabla 266]

854		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 855, menos polar
855		compuesto quiral, diastereómero del Ej. 854, más polar
856		
857		mezcla racémica
N.º 858		mezcla racémica

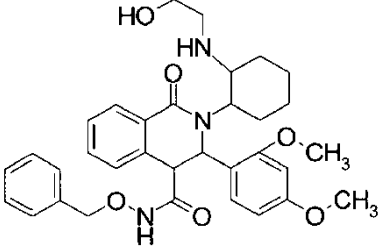
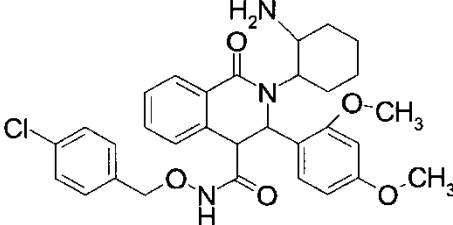
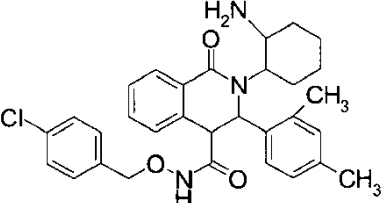
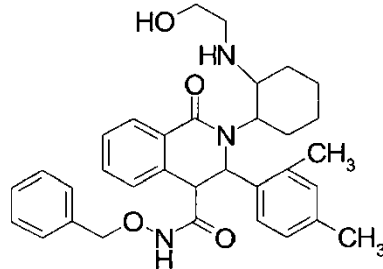
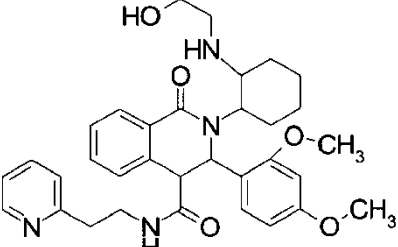
[Tabla 267]

<p>N.º 859</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>860</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>
<p>861</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>
<p>862</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>863</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>
<p>N.º 864 *</p>		<p>mezcla racémica</p>

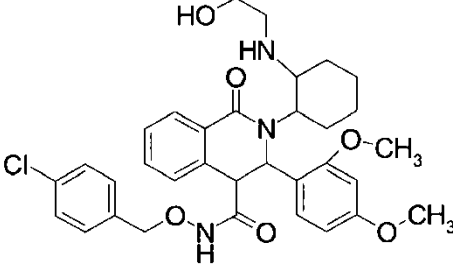
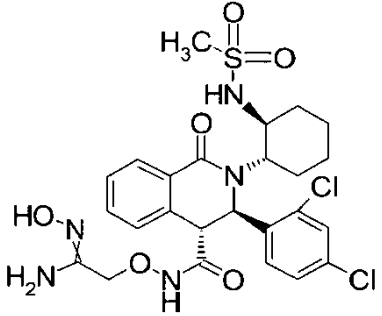
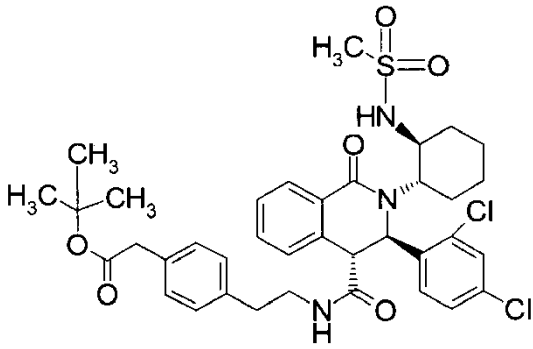
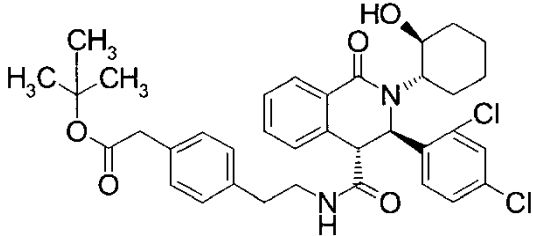
[Tabla 268]

<p>865</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>
<p>N.º 866 *</p>		<p>mezcla racémica, diastereómero del Ej. 872, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>
<p>N.º 867 *</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>
<p>N.º 868 *</p>		<p>mezcla racémica</p>
<p>N.º 869</p>		<p>mezcla racémica, 1',2'-<i>trans</i>, 3,4-<i>trans</i></p>

[Tabla 269]

N.º 870 *		mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
871		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 863, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 872 *		mezcla racémica, diastereómero del Ej. 866, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 873 *		mezcla racémica, 1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 874		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>

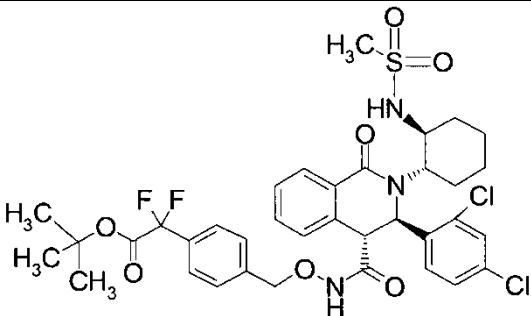
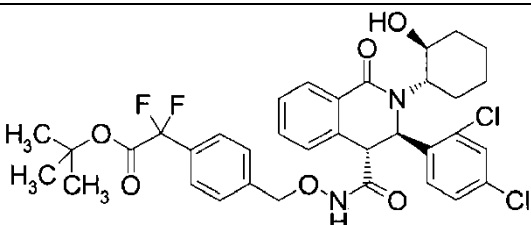
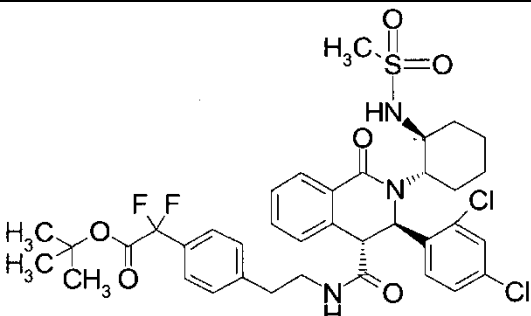
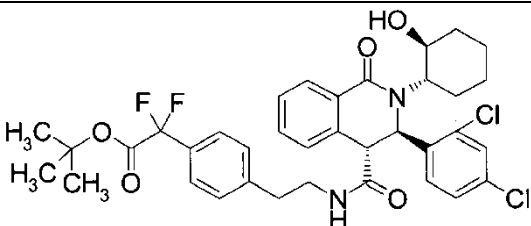
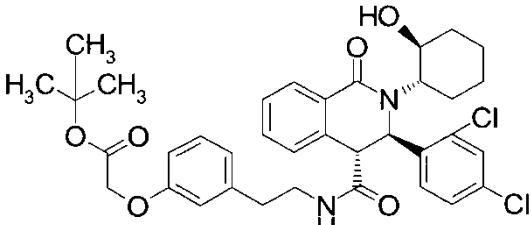
[Tabla 270]

N.º 875 *		1',2'- <i>trans</i> , 3,4- <i>trans</i>
N.º 876		
N.º 877		
N.º 878		mezcla racémica

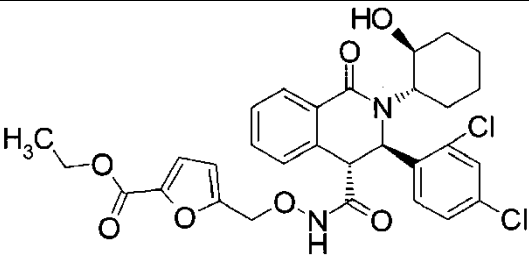
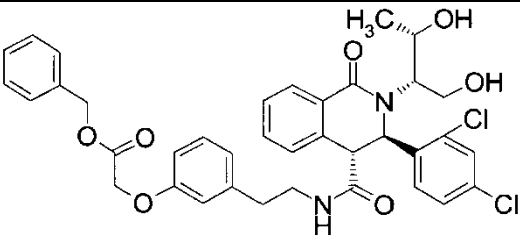
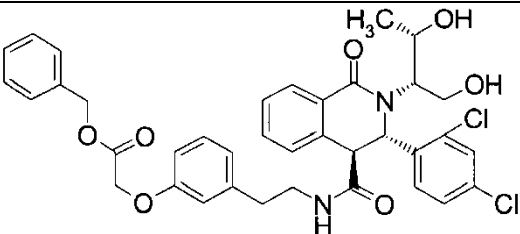
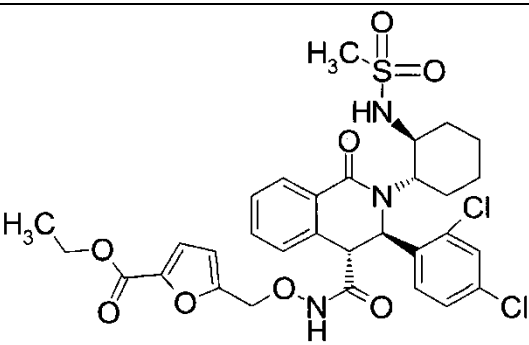
[Tabla 271]

879		mezcla racémica
N.º 880		
N.º 881		mezcla racémica
N.º 882		mezcla racémica
883		mezcla racémica

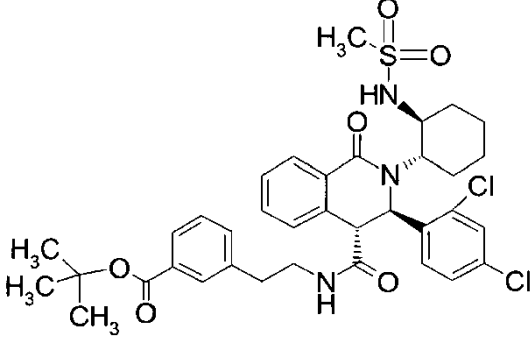
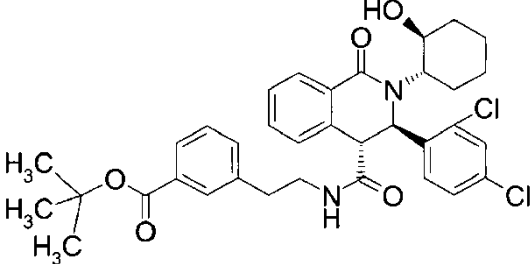
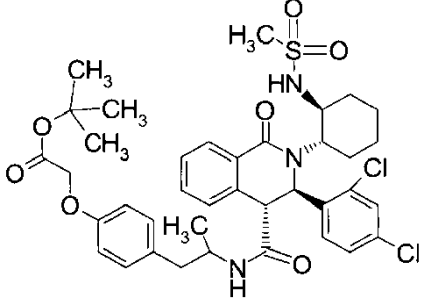
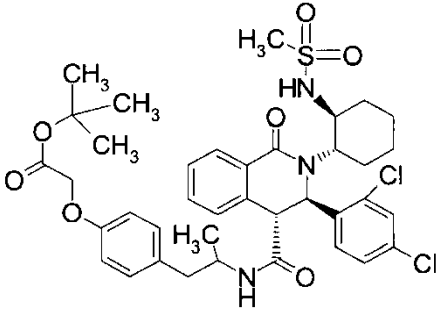
[Tabla 272]

884		
885		mezcla racémica
N.º 886		
N.º 887		mezcla racémica
N.º 888		

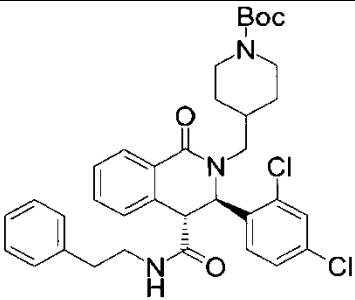
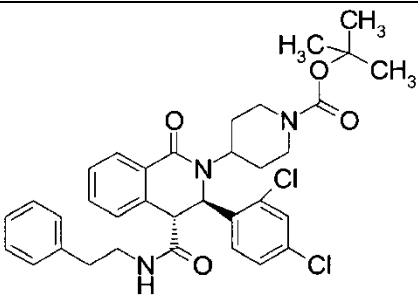
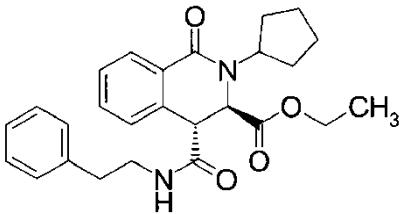
[Tabla 273]

889		mezcla racémica
N.º 890		
N.º 891		
892		

[Tabla 274]

N.º 893		mezcla racémica
N.º 894		mezcla racémica
N.º 895		menos polar, diastereómero del Ej. 896
N.º 896		más polar, diastereómero del Ej. 895

[Tabla 275]

N.º 897		mezcla racémica
N.º 898		mezcla racémica
N.º 899		mezcla racémica

ES 2 558 677 T3

[Tabla 276]

Ej.	Sin.	Datos
60	1	FAB+: 573
61	1	FAB+: 574
62	1	FAB+: 559
63	1	FAB+: 537
64	3	FAB+: 590
65	1	FAB+: 548
66	1	IEN+ : 537
67	1	FAB+: 537
68	1	FAB+: 573
69	1	FAB+: 544
70	1	FAB+: 519
71	1	FAB+: 533
72	1	FAB+: 508
73	1	FAB+: 523
74	5	FAB+: 536
75	6	FAB+: 564
1	1	FAB+: 507
76	1	FAB+: 508
77	1	FAB+: 521
78	1	FAB+: 525
3	3	IEN+ : 524
79	1	FAB+: 525
80	1	FAB+: 503
81	1	FAB+: 565
82	1	FAB+: 511
83	1	FAB+: 467
84	1	IEN+ : 499
85	1	FAB+: 491
86	1	FAB+: 539
37	37	FAB+: 560
87	1	FAB+: 533
88	1	FAB+: 503
89	1	FAB+: 511
90	1	FAB+: 525
91	1	FAB+: 483

ES 2 558 677 T3

[Tabla 277]

92	1	FAB+: 513
93	1	FAB+: 483
94	1	FAB+: 548
95	5	FAB+: 522
96	1	FAB+: 567
97	1	FAB+: 538
98	1	FAB+: 475
99	1	FAB+: 499
100	1	FAB+: 491
101	1	FAB+: 499
102	1	FAB+: 559
103	6	FAB+: 550
104	3	FAB+: 524
105	1	FAB+: 503
106	1	FAB+: 499
107	1	FAB+: 497
108	1	FAB+: 565
2	2	FAB+: 507
109	39	FAB+: 497
39	39	FAB+: 511
110	1	FAB+: 391
111	1	FAB+: 431
4	4	FAB+: 475
112	1	FAB+: 573
113	32	FAB+: 488
114	32	FAB+: 474
115	38	FAB+: 407
116	33	FAB+: 420
117	33	FAB+: 434
118	1	FAB+: 573
119	1	FAB+: 514
120	1	FAB+: 516
121	1	FAB+: 529
122	1	FAB+: 440
123	1	FAB+: 440
124	1	FAB+: 440

ES 2 558 677 T3

[Tabla 278]

36	36	FAB+: 456
125	36	FAB+: 456
126	36	FAB+: 456
127	1	FAB+: 497
38	38	FAB+: 483
128	38	FAB+: 483
7	7	FAB+: 393
129	1	FAB+: 467
130	10	FAB+: 498
10	10	FAB+: 604
131	10	FAB+: 527
132	3	IEN+: 633
133	3	IEN+: 617
134	3	IEN+: 617
135	3	IEN+: 645
136	3	IEN+: 617
137	3	FAB+: 647
138	3	IEN+: 663
139	3	IEN+: 647
140	3	IEN+: 651
141	3	IEN+: 633
142	3	IEN+: 633
143	3	IEN+: 667
144	3	FAB+: 647
145	3	IEN+: 655
146	3	IEN+: 631
147	3	IEN+: 633 RMN ¹ : 1,00-1,90 (7H, m), 2,06-2,23 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,25-3,45 (1H, m), 3,60 (1H, s), 4,12 (1H, s a), 4,90-5,06 (2H, m), 5,21 (1H, s), 6,39 (1H, s a), 6,89 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,04-7,20 (2H, m), 7,27-7,69 (6H, m), 7,87-7,97 (1H, m), 8,29 (1H, d, J = 6,4 Hz), 11,64 (1H, s a)
9	9	FAB+: 517
148	11	FAB+: 580
149	11	FAB+: 580
11	11	FAB+: 581
150	1	IEN-: 635

ES 2 558 677 T3

151	1	FAB+: 550
152	1	FAB+: 589
153	1	FAB+: 582
154	1	FAB+: 561

[Tabla 279]

155	1	FAB+: 561
156	1	FAB+: 563
157	1	FAB+: 563 RMN ¹ : 1,19 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,10-3,40 (2H, m), 3,54 (1H, s), 3,99-4,12 (1H, m), 4,34 (1H, s a), 4,46-4,58 (1H, m), 4,80 (2H, s a), 4,90 (1H, s a), 5,75 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99-7,08 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,51 (6H, m), 7,61 (1H, s), 7,96-8,09 (1H, m), 11,63 (1H, s a)
158	1	FAB+: 523
159	1	FAB+: 498
160	1	FAB+: 498
161	1	FAB+: 555
162	1	FAB+: 551
163	1	FAB+: 552
164	1	FAB+: 538
165	1	FAB+: 636
166	1	FAB+: 579
167	1	FAB+: 482
168	1	FAB+: 536
169	1	FAB+: 510
170	1	FAB+: 540
171	1	FAB+: 553
172	1	FAB+: 578
173	1	FAB+: 552
174	1	FAB+: 583
175	1	FAB+: 565
176	1	FAB+: 579
177	1	FAB+: 549
178	1	FAB+: 538
34	34	FAB+: 647
179	1	FAB+: 551
180	1	FAB+: 664

ES 2 558 677 T3

181	1	FAB+: 555
182	1	FAB+: 539
183	1	FAB+: 555
184	1	FAB+: 540
185	1	FAB+: 668
186	1	FAB+: 668
187	1	FAB+: 547
188	1	FAB+: 540
189	1	FAB+: 505

[Tabla 280]

190	1	FAB+: 505
191	1	FAB+: 499
192	1	FAB+: 499
193	1	FAB+: 533
194	1	FAB+: 528
195	1	IEN+: 528
196	1	IEN+: 561
197	1	IEN+: 559
198	1	FAB+: 505
199	1	FAB+: 505
200	1	FAB+: 594
201	1	FAB+: 594
202	1	FAB+: 597
203	1	FAB+: 527
204	1	IEN+: 534
205	1	FAB+: 626
206	1	FAB+: 610
207	1	FAB+: 610
208	1	FAB+: 682
209	1	FAB+: 682
210	1	FAB+: 539
211	1	IEN+: 515
212	1	IEN+: 515
213	1	FAB+: 533
214	1	IEN-: 541

ES 2 558 677 T3

215	1	IEN-: 541 RMN ¹ : 1,16 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,54-2,64 (2H, m), 3,09-3,38 (4H, m), 3,77 (1H, s), 3,99-4,11 (1H, m), 4,27-4,37 (1H, m), 4,52 (1H, s a), 5,13 (1H, d, J = 4,4 Hz), 5,70 (1H, s), 6,65 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,11-7,24 (2H, m), 7,36-7,49 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,95-8,08 (1H, m), 8,35-8,50 (1H, m), 9,17 (1H, s)
216	1	FAB+: 632
217	1	FAB+: 533
218	1	FAB+: 538
219	1	FAB+: 538 RMN ¹ : 1,54-1,71 (1H, m), 1,76-1,90 (1H, m), 1,96-2,21 (2H, m), 3,01-3,24 (2H, m), 3,27-3,40 (1H, m), 3,55 (1H, s a), 3,70 (1H, s), 4,70-4,80 (2H, m), 5,25 (1H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,30-7,47 (7H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,82-7,90 (1H, m), 11,34 (1H, s)

[Tabla 281]

220	1	FAB+: 610
221	1	FAB+: 573
222	1	FAB+: 529
223	1	IEN-: 527
224	1	IEN+: 541
225	1	FAB+: 561
226	1	FAB+: 616
227	1	FAB+: 549
228	1	FAB+: 664
229	1	FAB+: 679
230	1	FAB+: 679
231	1	FAB+: 602
232	1	IEN+: 680
233	1	IEN+: 694
234	1	FAB+: 678
235	1	IEN+: 674
236	1	FAB+: 614
237	1	FAB+: 614
238	1	FAB+: 693
239	1	FAB+: 659
240	1	FAB+: 587
241	1	FAB+: 694
242	1	FAB+: 587

ES 2 558 677 T3

243	1	IEN+: 675
244	1	FAB+: 670
245	1	IEN+: 602
246	1	IEN+: 607
247	1	IEN+: 672
248	R38 1	IEN+: 574
249	R38 1	FAB+: 573
250	1	FAB+: 567
251	1	FAB+: 566
252	1	IEN+: 658
253	1	IEN+: 658
254	1	FAB+: 632
255	1	FAB+: 585
256	1	FAB+: 584
257	1	FAB+: 674
258	1	IEN+: 658

[Tabla 282]

259	1	FAB+: 630
260	1	FAB+: 639
261	1	IEN+: 603
262	1	FAB+: 600
263	1	FAB+: 607
264	1	FAB+: 628
265	1	FAB+: 616
266	1	FAB+: 616
267	1	IEN+: 603
268	1	IEN+: 631
269	1	FAB+: 629
270	1	FAB+: 617
271	1	FAB+: 577
272	1	FAB+: 554
273	1	IEN+: 601
274	1	FAB+: 601

ES 2 558 677 T3

275	1	FAB+: 577
276	1	IEN+: 602
277	1	IEN+: 539
278	1	IEN+: 539
279	1	FAB+: 601
280	1	IEN+: 554
281	1	FAB+: 624
282	1	IEN-: 626
283	1	FAB+: 582
284	1	IEN+: 593
285	1	IEN+: 593
286	1	FAB+: 592
287	1	FAB+: 592
288	1	FAB+: 498
289	1	FAB+: 530
290	1	FAB+: 530
291	1	FAB+: 704
292	1	FAB+: 502
293	1	FAB+: 529
294	1	IEN-:527
295	1	FAB+: 638
296	1	FAB+: 630
297	1	FAB+: 633
298	1	FAB+: 744
299	1	FAB+: 746

[Tabla 283]

300	1	IEN+: 718
301	1	FAB+: 730
302	1	FAB+: 647
303	1	IEN+: 633
304	1	FAB+: 751
305	1	IEN+: 688
306	1	IEN+: 647
307	1	IEN+: 723
308	1	FAB+: 730

ES 2 558 677 T3

309	1	FAB+: 652
310	1	FAB+: 638
311	1	FAB+: 710
312	1	IEN+: 849
313	1	IEN+: 660
314	1	IEN+: 673
315	1	FAB+: 647
316	1	FAB+: 647
317	1	IEN+: 730
318	1	IEN+: 656
319	1	FAB+: 730
320	1	IEN+: 728
321	1	IEN+: 618
322	1	FAB+: 688
323	1	FAB+: 692
324	1	FAB+: 704
325	1	FAB+: 704
326	1	FAB+: 634
327	1	FAB+: 702
328	1	FAB+: 617
329	1	IEN+: 674
330	1	FAB+: 680
331	1	FAB+: 635
332	1	FAB+: 608
333	1	IEN+: 688
334	1	FAB+: 622
335	1	IEN+: 631
336	1	FAB+: 617
337	1	FAB+: 617
338	1	IEN+: 660
339	1	FAB+: 635
340	1	IEN+: 622

ES 2 558 677 T3

[Tabla 284]

341	1	FAB+: 647
342	1	FAB+: 563
343	1	FAB+: 563
344	1	FAB+: 635
345	1	IEN+: 660
346	1	FAB+: 631
347	1	IEN+: 622
348	1	IEN+: 647
349	1	IEN+: 673
350	1	IEN+: 606
351	1	FAB+: 620
352	1	IEN+: 632
353	1	FAB+: 619
354	1	IEN-: 568
355	1	FAB+: 620
356	1	FAB+: 642
357	1	FAB+: 622
358	1	IEN+: 631
359	1	IEN+: 680
360	1	IEN+: 565
361	1	FAB+: 607
362	1	IEN+: 591
363	1	IEN+: 642
364	1	FAB+: 613
365	1	IEN+: 651
366	1	FAB+: 657
367	1	FAB+: 637
368	1	FAB+: 631
369	1	IEN+: 637
370	1	FAB+: 623
371	1	FAB+: 631
372	1	IEN+: 618
373	1	IEN+: 688
374	1	FAB+: 631
375	1	FAB+: 601

ES 2 558 677 T3

376	1	FAB+: 702
377	1	FAB+: 601
378	1	IEN+: 647
379	1	IEN+: 643
380	1	FAB+: 654
381	1	IEN+: 602

[Tabla 285]

382	1	FAB+: 630
383	1	FAB+: 657
384	1	FAB+: 587
385	1	FAB+: 587
386	1	FAB+: 630
387	1	FAB+: 630
388	1	FAB+: 631
389	1	FAB+: 671
390	1	IEN+: 679
391	1	FAB+: 640
392	1	IEN+: 647
393	1	FAB+: 608
394	1	IEN+: 643
395	1	FAB+: 660
396	1	IEN+: 602
397	1	IEN+: 602
398	1	IEN+: 640
399	1	IEN+: 641
400	1	FAB+: 538
401	1	FAB+: 538 RMN ¹ : 1,54-1,71 (1H, m), 1,75-1,89 (1H, m), 1,97-2,21 (2H, m), 2,99-3,25 (2H, m), 3,26-3,41 (1H, m), 3,55 (1H, s a), 3,70 (1H, s), 4,67-4,82 (2H, m), 5,25 (1H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 2,4, 8,4 Hz), 7,27-7,40 (7H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80-7,90 (1H, m), 11,34 (1H, s)
402	1	IEN+: 528
403	1	FAB+: 547
404	1	IEN+: 528
405	1	FAB+: 569
406	1	FAB+: 582

ES 2 558 677 T3

407	1	FAB+: 529
408	1	FAB+: 529
409	1	FAB+: 527
410	1	FAB+: 539
411	1	FAB+: 539
412	1	IEN-: 593
413	1	FAB+: 540
414	1	FAB+: 668
415	1	FAB+: 540
416	1	FAB+: 592
417	1	FAB+: 592

[Tabla 286]

418	1	FAB+: 592
419	1	FAB+: 592
420	1	FAB+: 537
421	1	FAB+: 537
422	1	FAB+: 551
423	1	FAB+: 540
424	1	FAB+: 539
425	1	FAB+: 587
426	1	FAB+: 575
427	1	FAB+: 566
428	1	FAB+: 551
429	1	FAB+: 530
430	1	FAB+: 510
431	1	FAB+: 538
432	1	FAB+: 508
433	1	FAB+: 608
434	1	FAB+: 538
435	1	FAB+: 601
436	1	FAB+: 587
437	1	FAB+: 613
438	1	FAB+: 674
439	1	FAB+: 539
440	1	FAB+: 593

ES 2 558 677 T3

441	1	FAB+: 500
442	1	FAB+: 499
443	1	FAB+: 530
444	1	FAB+: 540
445	1	FAB+: 530
446	1	FAB+: 530
447	1	FAB+: 530
448	1	FAB+: 530
449	1	FAB+: 596
450	1	FAB+: 540
451	1	IEN+: 515
452	1	FAB+: 540
453	1	FAB+: 596
454	1	IEN+: 595
455	1	IEN+: 595
456	1	IEN+: 595
457	1	IEN+: 595
458	1	FAB+: 571

[Tabla 287]

459	1	FAB+: 571
460	1	FAB+: 538
461	1	FAB+: 605
462	1	IEN+: 618
463	1	IEN+: 606
464	1	IEN+: 746
465	1	IEN+: 690
466	1	IEN+: 703
467	1	IEN+: 692
468	1	IEN+: 746
469	1	IEN+: 732
470	1	IEN+: 718
471	1	IEN+: 692
472	1	IEN+: 692
473	1	FAB+: 642
474	1	IEN+: 732

ES 2 558 677 T3

475	1	IEN+: 606
476	1	IEN+: 746
477	1	FAB+: 618
478	1	IEN+: 638
479	1	IEN+: 692
480	1	IEN+: 605
481	1	FAB+: 543
482	1	IEN+: 557
483	1	FAB+: 571
484	1	FAB+: 674
485	1	IEN+: 674
486	1	FAB+: 597
487	1	FAB+: 553
488	1	FAB+: 597
489	1	FAB+: 589
490	1	FAB+: 576
491	1	FAB+: 567
492	1	FAB+: 545
493	1	FAB+: 546
494	1	IEN-: 567
495	1	FAB+: 567
496	1	FAB+: 567
497	1	FAB+: 607
498	1	FAB+: 553
499	1	IEN+:573

[Tabla 288]

500	1	FAB+: 573
501	1	IEN+: 592
502	1	FAB+: 603
503	1	IEN+: 565
504	1	FAB+: 565
505	1	FAB+: 573
506	1	FAB+: 505
507	1	IEN+: 557
32	32	FAB+: 623

ES 2 558 677 T3

508	32	FAB+: 595
509	32	IEN+: 659
510	32	FAB+: 610
511	32	IEN+: 582
512	32	IEN+: 596
513	32	FAB+: 610
514	32	FAB+: 582
515	32	FAB+: 596
33	33	FAB+: 496
516	34	FAB+: 581
517	34	FAB+: 567
518	34	FAB+: 595
519	34	FAB+: 595
520	34	FAB+: 611
521	34	FAB+: 637
522	34	FAB+: 638
523	34	FAB+: 650
524	34	FAB+: 596
525	34	FAB+: 609
526	34	IEN-: 627
35	35	FAB+: 596
527	35	FAB+: 623
528	4	IEN+: 674
529	4	IEN-: 571 RMN ¹ : 1,19 (3H, d, J = 6,0 Hz), 3,12-3,48 (2H, m), 3,55 (1H, s), 4,01-4,13 (1H, m), 4,28-4,38 (1H, m), 4,47-4,60 (1H, m), 4,80-4,97 (3H, m), 5,73 (1H, s), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01-7,09 (1H, m), 7,17 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,39-7,69 (5H, m), 7,91-8,08 (3H, m), 11,67 (1H, s), 13,04 (1H, s a)
530	4	IEN+: 661
531	4	IEN-: 571
532	4	FAB+: 644

ES 2 558 677 T3

[Tabla 289]

533	4	IEN+: 666
534	4	IEN+: 666
535	4	IEN+: 665
536	4	IEN+: 645
537	4	FAB+: 688
538	4	IEN+: 688
539	4	IEN+: 690
540	4	IEN+: 674
541	4	IEN+: 674 RMN ¹ : 1,00-2,30 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,07 (1H, s a), 4,74 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,18 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43-7,48 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93-7,96 (1H, m), 11,42 (1H, s), 12,34 (1H, s a)
542	4	FAB+: 71 RMN ¹ : 0,48-0,71(1H, m), 1,01-1,37 (4H, m), 1,40-1,65 (2H, m), 2,46-2,59 (1H, m), 2,78 (3H, s), 3,15-3,50 (2H, m), 4,66-4,84 (3H, m), 5,17 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02-7,09 (1H, m), 7,12-7,20 (3H, m), 7,27-7,40 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,57 (1H, s a)
543	4	IEN+: 718
544	4	IEN+: 702
545	4	IEN-: 702
546	4	FAB+: 638
547	4	FAB+: 624
548	4	IEN+: 702
549	4	IEN+: 676
550	4	IEN+: 674
551	4	IEN+: 640
552	4	IEN+: 678
553	4	IEN-: 688
554	4	IEN+: 690
555	4	FAB+: 660
556	4	IEN+: 660
557	4	IEN+: 666
558	4	FAB+: 620
559	4	IEN+: 596
560	4	IEN+: 660
561	4	FAB+: 583
562	4	IEN+: 583

ES 2 558 677 T3

[Tabla 290]

563	4	IEN+:660
564	4	IEN+: 660
565	4	IEN+: 678
566	4	FAB+: 678
567	4	IEN+: 690
568	4	FAB+: 718
569	4	IEN+: 647
570	4	IEN+: 678
571	4	FAB+: 678
572	38	FAB+: 592
573	39	IEN+: 569
574	39	IEN+: 582
575	39	IEN+: 602
576	39	FAB+: 565
577	39	FAB+: 636
578	39	FAB+: 573
16	16	FAB+: 579
15	15	IEN-: 579
22	22	IEN+: 716
43	43	FAB+: 680
29	29	IEN+: 666
23	23	IEN+: 700
41	41	FAB+: 624
579	23	IEN+: 830
13	13	FAB+: 617
580	13	FAB+: 609
581	13	FAB+: 577
582	13	FAB+: 577
583	13	FAB+: 618
14	14	FAB+: 645
584	12	FAB+: 576
12	12	FAB+: 616
585	12	FAB+: 617
586	12	IEN+: 617
587	12	FAB+: 608

ES 2 558 677 T3

588	12	FAB+: 678
589	12	IEN+: 617
590	12	FAB+: 615
591	12	FAB+: 562
592	12	FAB+: 630
593	12	FAB+: 616

[Tabla 291]

594	12	FAB+: 608
595	12	FAB+: 580
596	12	FAB+: 610
18	18	IEN+: 684
597	18	FAB+: 592
598	18	IEN+: 606
599	18	IEN+: 606
600	18	IEN+: 608
21	21	IEN+: 598
601	21	IEN+: 674
20	20	IEN+: 737
27	27	FAB+: 593
40	40	IEN-: 568
602	40	FAB+: 569
8	8	FAB+: 577
603	6	FAB+: 566
604	6	FAB+: 540
605	6	FAB+: 540
606	6	FAB+: 524
6	6	FAB+: 564
607	6	FAB+: 524
42	42	IEN+: 648
31	31	FAB+: 638
608	5	IEN+: 526
609	5	IEN+: 484
610	5	FAB+: 538
611	5	FAB+: 582
612	5	IEN+: 510

ES 2 558 677 T3

613	5	IEN+: 510
614	5	IEN+: 510
615	5	IEN+: 510
616	5	FAB+: 582
617	5	FAB+: 508
618	5	FAB+: 508
619	5	FAB+: 536
620	5	FAB+: 536
5	5	FAB+: 482
621	5	FAB+: 538
30	30	FAB+: 632
622	30	IEN+: 648
623	28	FAB+: 568

[Tabla 292]

28	28	FAB+: 568
624	28	FAB+: 568
24	24	IEN+: 607
625	19	IEN+: 632
626	19	FAB+: 674
627	19	IEN+: 672
628	19	IEN+: 688
629	19	FAB+: 654
630	19	FAB+: 674
631	19	IEN+: 690
632	19	IEN+: 584
633	19	IEN+: 613
19	19	IEN+: 690
634	19	IEN+: 647
635	19	IEN+: 632
636	19	FAB+: 690
25	25	IEN+: 633
637	25	FAB+: 690
26	26	FAB+: 526
17-2	17	FAB+: 568
17-1	17	FAB+: 550

ES 2 558 677 T3

638	1	IEN+: 724
639	1	IEN+: 780
640	53	IEN+: 650
53	53	IEN+: 664
641	30	IEN+: 648
642	1	IEN+: 662
45	45	IEN+: 632
643	4	IEN+: 676
644	1	IEN+: 623
645	1	IEN+: 748
646	1	IEN+: 704
647	1	IEN+: 688
648	1 4	FAB+: 676
649	1 4	IEN+: 690
650	4	FAB+: 718
651	3	FAB+: 767
52	52	IEN+: 663

[Tabla 293]

652	19	IEN+: 648
653	1 19	FAB+: 611
654	4	IEN+: 674
655	1 4	IEN+: 674
656	1	FAB+: 615
657	1	FAB+: 615
51	51	IEN+: 598
658	1	FAB+: 665
659	3	IEN+: 631
660	1	IEN+: 695
661	43	IEN+: 624
662	41	IEN+: 680
663	55	IEN+: 638

ES 2 558 677 T3

664	20	IEN+: 767
665	6 12	IEN+: 703
666	4	IEN+: 651
667	3	IEN+: 631
668	39	IEN+: 675
46	46	FAB+: 660
669	1	FAB+: 673
670	1	IEN+: 721
47	47	IEN+: 624
671	1	IEN+: 704
672	1	FAB+: 672
673	1	IEN+: 731
674	1 19	IEN+: 710
675	19	IEN+: 648
676	19	FAB+: 675
677	1	IEN+: 695
678	1	IEN+: 735
679	1 19	IEN+: 710
680	1 19	IEN+: 688
681	P8 P9 1	IEN-: 675

ES 2 558 677 T3

[Tabla 294]

682	1	FAB+: 658
683	4	IEN+: 663
684	1	FAB+: 611
49	49	FAB+: 689
685	3	FAB+: 705
686	4	FAB+: 597
687	1	FAB+: 633
688	1	IEN+: 731
55	55	FAB+: 663
689	1	FAB+: 703
690	20	FAB+: 674
691	19	IEN+: 675
692	1	IEN+: 744
693	19	IEN+: 688
54	54	IEN+: 663
694	3	FAB+: 719
695	1	FAB+: 752
696	P38 1	IEN+: 714
697	54	FAB+: 679
698	52	IEN+: 648
699	4	FAB+: 700
700	1	IEN+: 735 RMN ¹ : 0,99-1,85 (8H, m), 2,10-2,24 (1H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 2,92 (3H, s), 3,25-3,45 (5H, m), 3,73 (1H, s), 3,95 (1H, s a), 5,21 (1H, s), 6,41-6,51 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11-7,22 (2H, m), 7,35-7,48 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,73-7,81 (2H, m), 7,88-7,96 (1H, m), 8,07 (1H, s a), 12,08 (1H, s a)
701	19	IEN+: 672 RMN ¹ : 0,99-1,87 (8H, m), 2,11-2,26 (1H, m), 2,59-2,74 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,18-3,40 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,75 (1H, s), 3,93 (1H, s a), 5,24 (1H, s), 6,41-6,54 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01-7,23 (6H, m), 7,39-7,48 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89-7,98 (1H, m), 8,08 (1H, s a), 12,28 (1H, s a)
702	19	FAB+: 595
703	4	FAB+: 589
704	1	IEN+: 669
705	1	FAB+: 555
706	1	IEN+: 746
707	1	FAB+: 531
708	1	IEN+: 678

ES 2 558 677 T3

[Tabla 295]

44	44	IEN-: 650
709	4	FAB+: 718 RMN ¹ : 1,09 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,00-2,00 (5H, m), 2,10-2,25 (1H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,94 (3H, s), 3,18-3,50 (3H, m), 3,57 (1H, s), 3,98 (1H, t, J = 6,3 Hz), 4,73 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,78 (1H, d J = 11,3 Hz), 5,16 (1H, s), 6,32-6,38 (1H, m), 6,85-6,95 (3H, m), 7,05-7,50 (3H, m), 7,39-7,48 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89-7,98 (1H, m), 11,39 (1H, s a)
710	1	IEN+: 751
711	19	IEN+: 708
712	19	IEN+: 708 RMN ¹ : 0,99-1,87 (8H, m), 2,11-2,26 (1H, m), 2,59-2,74 (2H, m), 2,91 (3H, s), 3,18-3,40 (2H, m), 3,51 (2H, s), 3,75 (1H, s), 3,93 (1H, s a), 5,24 (1H, s), 6,41-6,54 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01-7,23 (6H, m), 7,39-7,48 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,89-7,98 (1H, m), 8,08 (1H, s a), 12,28 (1H, s a)
713	19	IEN+: 631
714	19	IEN+: 633
715	3	IEN+: 767
57	57	IEN+: 701
716	4	FAB+: 650
717	32	IEN+: 596
718	52	IEN+:663
719	1	FAB+: 596
720	1	IEN+: 572
721	4	IEN+: 641
722	32	FAB+: 610
723	21	IEN+: 596
724	21	FAB+: 596
725	1	FAB+: 751
726	1	IEN+: 639
727	1	IEN+: 639
728	P9 P40 1	IEN+: 617
729	41	IEN+: 622
730	52	IEN+: 647
731	3	FAB+: 767
732	52	FAB+: 663
733	41	IEN+: 622
734	18	IEN+: 682
735	18	IEN+: 682

ES 2 558 677 T3

[Tabla 296]

736	21	IEN+: 672
737	41	IEN+: 698
738	21	IEN+: 672
739	4	IEN+: 589
740	44	IEN-: 650
741	1	IEN+: 782
742	1	IEN+: 538
743	1	IEN+: 538
744	3	IEN+: 554
745	44	IEN-: 573
746	1	IEN+: 555
747	1	IEN+: 563
748	21	IEN+: 596
59	59	IEN+: 681
749	3	IEN+: 554
750	41	IEN+: 622
751	19	IEN-: 623
752	19	FAB+: 710
753	19	IEN+: 633
754	19	IEN+: 708
755	19	IEN+: 631
756	1	IEN+: 645
757	1	IEN+: 645
758	1	IEN+: 644
50	50	IEN+: 687
759	1	IEN+: 731
760	1	IEN+: 706
761	19	IEN-: 609
762	19	FAB+: 675
763	19	IEN+: 650
764	1	IEN+: 709
765	1	IEN-: 656
766	1	IEN+: 678
767	44	IEN+: 667
768	4	FAB+: 664

ES 2 558 677 T3

769	44	IEN+: 650
770	1	IEN+: 720
771	1	IEN+: 643
772	19	IEN+: 587
773	19	IEN+: 664
774	1	IEN+: 779

[Tabla 297]

775	1	IEN+: 706
776	P8	IEN+: 633
	P9	
	1	
777	35	IEN+: 597
48	48	IEN+: 689
778	19	IEN+: 650
779	1	FAB+: 633
780	1	IEN+: 661
781	4	IEN+: 619
782	1	IEN-: 577
783	1	IEN+: 631
784	1	IEN+: 631
785	48	IEN+: 601
786	48	IEN+: 601
787	1	IEN+: 672
	19	
788	21	IEN+: 612
789	3	IEN+: 613
790	4	IEN+: 647
791	19	IEN+: 617
792	19	IEN+: 617
793	P9	IEN+: 678
	1	
794	1	IEN+: 714
795	19	IEN+: 658
796	19	IEN+: 658
797	41	IEN+: 638

ES 2 558 677 T3

798	1	IEN+: 562
799	1	IEN+: 562
800	1	FAB+: 744
801	19	IEN+: 688
802	1	IEN+: 667
803	19	IEN+: 611
804	44	IEN-: 634
805	3	IEN+: 703
56	56	IEN: 661
806	4	IEN+: 650
807	44	IEN+: 636
808	19	IEN+: 658
809	19	IEN+: 581

[Tabla 298]

810	1	IEN+: 671
811	1	IEN+: 671
812	1	IEN-: 718
813	P23 1	IEN-: 641
814	1	IEN+: 687
815	1	IEN+: 687
816	19	IEN+: 587
817	19	IEN+: 664
818	P23 1	IEN+: 744
819	1	IEN+: 667
820	19	IEN+: 611
821	19	IEN+: 688
822	P9 1 4	IEN+: 681
823	1 44	FAB+: 666
824	1	IEN+: 655
825	4	IEN+: 641

ES 2 558 677 T3

826	1	IEN+: 513
827	36	IEN+: 599
828	1	IEN+: 792
829	1	IEN+: 715
58	58	IEN+: 672
830	1	IEN+: 526
831	1	IEN+: 526
832	19	IEN+: 702
833	19	IEN+: 702
834	1	IEN+: 556
835	P33 1	IEN-: 601
836	1	IEN+: 644
837	1	IEN+: 567
838	58	IEN+: 595
839	11	IEN+: 580
840	35	IEN+: 596
841	1	IEN-: 680
842	1	FAB+: 605
843	1	IEN+: 721

[Tabla 299]

844	1	IEN+: 643
845	19	IEN+: 664
846	19	IEN+: 587
847	P33 1	FAB+: 541
848	1	FAB+: 587
849	1	FAB+: 587
850	1	FAB+: 587
851	1	FAB+: 587
852	1	IEN+: 701
853	58	IEN+: 581
854	1	FAB+: 591
855	1	FAB+: 591

ES 2 558 677 T3

856	4	IEN+: 674 RMN ¹ : 1,00-2,30 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,58 (3H, s), 4,07 (1H, s a), 4,74 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,18 (1H, s), 6,36 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,08-7,11 (1H, m), 7,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,43-7,48 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 2,0 Hz) 7,93-7,96 (1H, m), 11,42 (1H, s), 12,34 (1H, s a)
857	1	FAB+: 616
858	1	IEN+: 627
859	19	IEN+: 571
860	1	IEN+: 540
861	1	IEN+: 513
862	1	IEN+: 545
863	1	IEN+: 564
864	1	IEN+: 589
865	1	IEN+: 537
866	1	IEN+: 532
867	1	IEN+: 505
868	1	IEN+: 616
869	1	IEN+: 548
870	1	IEN+: 574
871	1	FAB+: 564
872	1	FAB+: 532
873	1	IEN+: 542
874	1	IEN+: 573
875	1	IEN+: 608
876	21	IEN+: 598
877	1	FAB+: 728

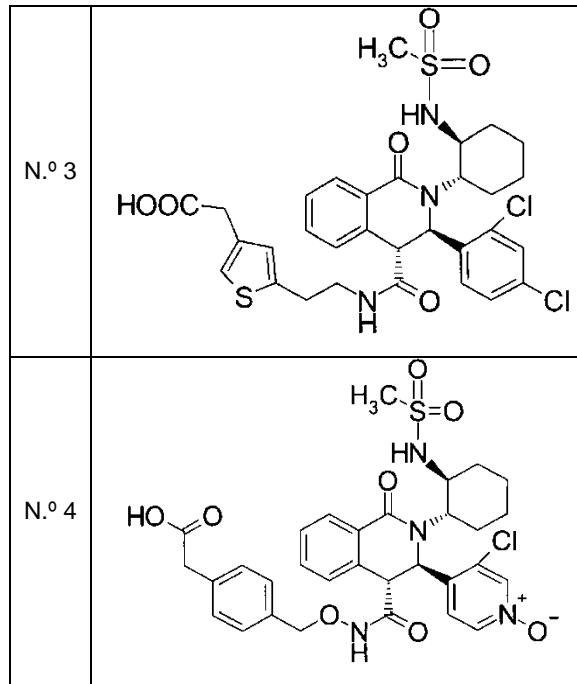
[Tabla 300]

878	1	FAB+: 651
879	1	FAB+: 603
880	1	FAB+: 764
881	1	FAB+: 687
882	1	FAB+: 764
883	1	FAB+: 689
884	1	IEN+: 766
885	1	IEN+: 689

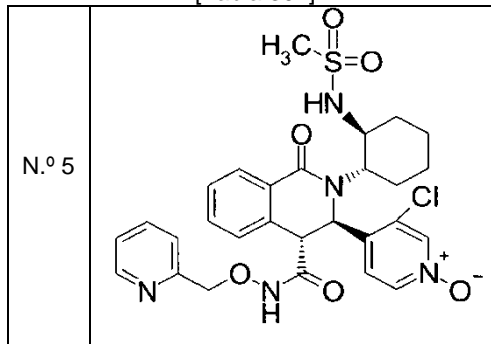
886	1	IEN+: 764
887	1	IEN+: 687
888	1	IEN-: 665
889	1	FAB+: 601
890	1	IEN+: 691
891	1	IEN+: 691
892	P9 1	IEN+: 678
893	1	IEN+: 714
894	1	FAB+: 637
895	1	FAB+: 758
896	1	IEN+: 758
897	1	FAB+: 636
898	P33 1	IEN+: 622
899	P33 1	APCI+:435

[Tabla 301]

N.º	Estructura
1	
2	



[Tabla 302]

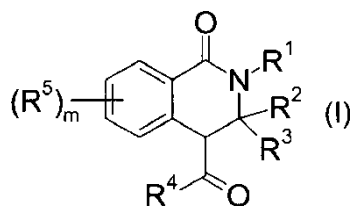


Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto (I) de la presente invención como se ha descrito anteriormente es útil como un agente terapéutico para las enfermedades en las que se relacionan los receptores de BB2, en particular, para SII ya que tiene una excelente actividad antagónica del receptor de BB2, y además, exhibe una excelente eficacia con respecto a los trastornos del movimiento del intestino.

REIVINDICACIONES

1. Un derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona representado por la fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en donde los símbolos en la fórmula tienen los siguientes significados:

R¹: (alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ o -OR⁰ y -OH)-OH, o cicloalquilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OR⁰, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆ y un grupo heterocíclico,

10 R⁰: el mismo o diferente entre sí, que cada uno representa -H o alquilo C₁₋₆,

R²: fenilo que puede estar sustituido con halógeno o -OR⁰,

R³: -H,

R⁴: -N(R⁰)-O-alquilen C₁₋₆-(arilo o heteroarilo, que pueden estar cada uno sustituido con un grupo seleccionado del el grupo G⁶),

15 Grupo G⁶: halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, halogeno-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, -CN, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -C(O)N(R⁰)₂, alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁰, alquilen C₁₋₆-OC(O)arilo, alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-

20 alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -O-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂N(R⁰)₂, grupo heterocíclico, -C(=NH)NH₂, -C(-NH)=NO-C(O)O-alquilo C₁₋₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(O)N=C(N(R⁰)₂)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)C(O)OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(arilo)₃ y oxo,

25 con lo que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G⁶ cada uno puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, oxo, y tioxo (=S),

m: un número entero de 0 a 3, y

R⁵: alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰ o -O-alquilen C₁₋₆-arilo,

30 en donde el arilo en R⁵ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰ y -O-halogeno-alquilo C₁₋₆.

2. El compuesto como se describe en la reivindicación 1, en donde R⁴ es -NH-O-alquilen C₁₋₆-(fenilo, piridilo, N-oxidopiridilo, tienilo o tiazolilo, que cada uno pueden estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, -OR⁰, alquilen C₁₋₆-OR⁰, -CO₂R⁰, alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰ y -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰).

35 3. El compuesto como se describe en la reivindicación 2, en donde R¹ es cicloalquilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OR⁰, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-C₁₋₆alquilene-OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, y grupo heterocíclico.

4. El compuesto como se describe en la reivindicación 3, en donde m es 0.

40 5. El compuesto como se describe en la reivindicación 4, en donde R¹ es ciclohexilo sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en -OR⁰, -N(R⁰)C(O)R⁰ y -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆.

6. El compuesto como se describe en la reivindicación 1, que se selecciona entre el grupo que consiste en:

(3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-1-oxo-N-(piridin-2-ilmetoxi)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida,

45 (3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-N-[(1-oxidopiridin-2-il)metoxi]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida,

ácido 3-[[[(3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)-amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]-oxi]metil]benzoico,

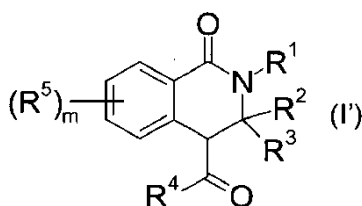
ácido 4-[[[(3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)-amino]-ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]-oxi]metil]feniloacético,

50 ácido 3-[[[(3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)-amino]ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il]carbonil]amino]-oxi]metil]fenoxi]acético,

- ácido {3-[2-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)-etil]fenil}(difluoro)acético,
 (3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-N-(2-{3-[(metilsulfonil)carbamoil]fenil}etil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-carboxamida,
 5 ácido {4-[2-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)-etil]fenil}acético, y
 ácido 4-(3-(((3R,4R)-3-(2,4-diclorofenil)-2-((1S,2S)-2-[(metilsulfonil)amino]-ciclohexil)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-4-il)carbonil)amino)-oxi]metil]fenoxi)butanoico;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 10 7. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto como se describe en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
8. Una composición farmacéutica que comprende un derivado de tetrahidroisoquinolin-1-ona representado por la fórmula (I') o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable:



- 15 en donde los símbolos en la fórmula representan los siguientes significados:

- R¹: (alquileo C₁₋₆ que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G¹)-OH, cicloalquilo que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G², o un grupo heterocíclico que puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G²,
- 20 Grupo G¹: halógeno, -OR⁰, -N(R⁰)(R⁶) y arilo, con lo que el "arilo" en el Grupo G¹ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰ y -O-halogeno-alquilo C₁₋₆,
- Grupo G²: halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-OR⁰, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)OR⁰, -N(R⁰)C(O)-arilo, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(O)N(R⁰)₂, -N(R⁰)C(=NR⁰)-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(alquilen C₁₋₆-OR⁰)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰)-S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)S(O)₂-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilen C₁₋₆-Si(alquilo C₁₋₆)₃, -C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -C(O)N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, grupo -C(O)N(R⁰)-O-alquilen C₁₋₆-heterocíclico, grupo heterocíclico, -C(O)R⁰, -C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -C(O)-alquilen C₁₋₆-N(R⁰)₂, grupo -C(O)-heterocíclico y oxo,
- con lo que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G² puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆ y oxo;
- 35 R⁰: el mismo o diferente entre sí, que cada uno representa -H o alquilo C₁₋₆,
- R²: fenilo que puede estar sustituido con halógeno, alquilo C₁₋₆ o -OR⁰,
- R³: -H,
- R⁴: -N(R⁰)-O-alquilen C₁₋₆-(arilo o heteroarilo, que cada uno puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo G⁶),
- Grupo G⁶: halógeno, alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, halogeno-alquilo C₁₋₆ que puede estar sustituido con -OR⁰, -CN, -N(R⁰)₂, -CO₂R⁰, -CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -C(O)N(R⁰)₂, alquilen C₁₋₆-OC(O)R⁰, alquilen C₁₋₆-OC(O)arilo, alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂-alquilen C₁₋₆-arilo, -O-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰, -O-halogeno-alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)₂, -C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, alquilen C₁₋₆-C(O)N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -S(O)₂N(R⁰)₂, grupo heterocíclico, -C(=NH)NH₂, -C(-NH)=NO-C(O)O-alquilo C₁₋₁₀, -C(=NOH)NH₂, -C(O)N=C(N(R⁰)₂)₂, -N(R⁰)C(O)R⁰, -N(R⁰)C(O)-alquilen C₁₋₆-OR⁰, -N(R⁰)C(O)OR⁰, -N(R⁰)S(O)₂-alquilo C₁₋₆, -C(arilo)₃ y oxo,
- con lo que el "arilo" y el "grupo heterocíclico" en el Grupo G⁶ que cada uno puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, oxo y tioxo (=S),
- 50 m: un número entero de 0 a 3,
- R⁵: alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, halógeno, nitro, -OR⁰, -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, -N(R⁰)₂, -O-alquilen C₁₋₆-CO₂R⁰ o -O-alquilen C₁₋₆-arilo,
- con lo que el arilo en R⁵ puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en halógeno, alquilo C₁₋₆, halogeno-alquilo C₁₋₆, -OR⁰ y -O-halogeno-alquilo C₁₋₆, y

R^6 : R^0 , $-C(O)-R^0$, $-CO_2$ -alquilo C_{1-6} o $-S(O)_2$ -alquilo C_{1-6} .

9. Uso del compuesto representado por la fórmula (I') en la reivindicación 8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para síndrome de intestino irritable.
- 5 10. Uso del compuesto como se describe en la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un agente terapéutico para cánceres.
11. El compuesto representado por la fórmula (I') en la reivindicación 8 o una sal del mismo para su uso en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.
12. El compuesto como se describe en la reivindicación 1 o una sal del mismo para su uso en el tratamiento de cánceres.