

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 612**

51 Int. Cl.:

C07C 237/22 (2006.01)

C07C 311/06 (2006.01)

C07K 5/06 (2006.01)

C07C 311/19 (2006.01)

C07D 207/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2012 E 12735610 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2729443**

54 Título: **Derivados bencilamina como inhibidores de la calicreina plasmática**

30 Prioridad:

07.07.2011 GB 201111682

07.07.2011 US 201161505305 P

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

22.02.2016

73 Titular/es:

**KALVISTA PHARMACEUTICALS LIMITED
(100.0%)**

**Building 227 Tetricus Science park
Salisbury, Wiltshire SP4 0JQ, GB**

72 Inventor/es:

**EVANS, DAVID MICHAEL;
DAVIE, REBECCA LOUISE;
EDWARDS, HANNAH JOY y
ROOKER, DAVID PHILIP**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 560 612 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).

Derivados bencilamina como inhibidores de la calicreína plasmática**Descripción**

5 La presente invención se refiere a derivados bencilamina y a composiciones farmacéuticas que los contienen y a los usos de tales derivados.

Antecedentes de la invención

10 Los derivados bencilamina de la presente invención son inhibidores de la calicreína plasmática y tienen varias aplicaciones terapéuticas, especialmente en el tratamiento de la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

15 La calicreína plasmática es una serín-proteasa similar a la tripsina que puede liberar cininas a partir de cininógenos (véase K.D. Bhoola *et al.*, "Kallikrein-Kinin Cascade", *Encyclopedic of Respiratory Medicine*, p. 483-493; J.W. Bryant *et al.*, "Human plasma kallikrein-kinin system: physiological and biochemical parameters", *Cardiovascular and haematological agents in medicinal chemistry*, 7, p. 234-250, 2009; K.D. Bhoola *et al.*, *Pharmacological Rev.*, 1992, 44, 1; y D.J. Campbell, "Towards understanding the kallikrein-kinin system: insights from the measurement of kinin peptides", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 2000, 33, 665-677). Es un miembro esencial de la cascada de coagulación sanguínea intrínseca aunque su papel en esta cascada no implica la liberación de bradicinina ni la escisión enzimática. La precalicreína plasmática es codificada por un único gen y se sintetiza en el hígado. Es secretada por los hepatocitos como precalicreína plasmática inactiva que circula en el plasma como un complejo heterodimérico unido a cininógeno de alto peso molecular que se activa para dar la calicreína plasmática activa. Las cininas son potentes mediadores de la inflamación que actúan a través de receptores acoplados a proteína G y se han investigado anteriormente antagonistas de cininas (tales como antagonistas de bradicinina) como posibles agentes terapéuticos para el tratamiento de varios trastornos (F. Marceau y D. Regoli, *Nature Rev., Drug Discovery*, 2004, 3, 845-852).

20 Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de calicreína plasmática es el inhibidor de la C1 esterasa serpina. Los pacientes que presentan una deficiencia genética del inhibidor de la C1 esterasa padecen angioedema hereditario (AEH) que da como resultado una hinchazón intermitente de la cara, las manos, la garganta, el tracto gastrointestinal y los genitales. Las ampollas formadas durante los episodios agudos contienen altos niveles de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular liberando bradicinina, lo que conduce a un aumento de la permeabilidad vascular. El tratamiento con un inhibidor de calicreína plasmática de proteína grande ha demostrado tratar con eficacia el AEH evitando la liberación de bradicinina que provoca un aumento de la permeabilidad vascular (A. Lehmann "Ecallantide (DX-88), a plasma kallikrein inhibitor for the treatment of hereditary angioedema and the prevention of blood loss in on-pump cardiothoracic surgery", *Expert Opin. Biol. Ther.* 8, p. 1187-99).

30 El sistema calicreína-cinina plasmático es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Se ha publicado recientemente que la calicreína plasmática contribuye a disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas (A. Clermont *et al.* "Plasma kallikrein mediates retinal vascular dysfunction and induces retinal thickening in diabetic rats", *Diabetes*, 2011, 60, p. 1590-98). Además, la administración del inhibidor de calicreína plasmática ASP-440 mejoraba las anomalías tanto de la permeabilidad vascular retiniana como del flujo sanguíneo de la retina en ratas diabéticas. Por lo tanto un inhibidor de calicreína plasmática debería tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

35 Se han descrito anteriormente inhibidores de calicreína plasmática de molécula sintética y pequeña, por ejemplo por Garrett *et al.* ("Peptide aldehyde..." *J. Peptide Res.* 52, p. 62-71 (1998)), T. Griesbacher *et al.* ("Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats", *British Journal of Pharmacology* 137, p. 692-700 (2002)), Evans ("Selective dipeptide inhibitors of kallikrein", WO03/076458), Szelke *et al.* ("Kininogenase inhibitors", WO92/04371), D.M. Evans *et al.* (*Immunopharmacology*, 32, p. 115-116 (1996)), Szelke *et al.* ("Kininogen inhibitors", WO95/07921), Antonsson *et al.* ("New peptides derivatives", WO94/29335 Stürzbecher J. *et al.* (*Brazilian J. Med. Biol. Res.* 27, p. 1929-34 (1994)), Kettner *et al.* (US 5.187.157), N. Teno *et al.* (*Chem. Harm. Bull.* 41, p. 1079-1090 (1993)), W.B. Young *et al.* ("Small molecule inhibitors of plasma kallikrein", *Bioorg. Med. Chem. Letts.* 16, p. 2034-2036 (2006)), Okada *et al.* ("Development of potent and selective plasminogen and plasma kallikrein inhibitors and studies on the structure-activity relationship", *Chem. Pharm. Bull.* 48, p. 1964-72 (2000)), Steinmetzer *et al.* ("Trypsin-like serine protease inhibitors and their preparation and use", WO08/049595), Zhang *et al.* ("Discovery of highly potent small molecule kallikrein inhibitors", *Medicinal Chemistry* 2, p. 545-553 (2006)), Sinha *et al.* ("Inhibitors of plasma kallikrein", WO08/016883) y Brandl *et al.* ("N-((6-amino-piridin-3-yl)methyl)-heteroaryl-carboxamides as inhibitors of plasma kallikrein", WO2012/017020). Asimismo, Steinmetzer *et al.* ("Serine protease inhibitors", WO2012/004678) describen análogos peptídicos ciclados que son inhibidores de la calicreína plasmática y la plasmina humana. Además, Sturzebecher *et al.* (WO2004/062657) describen el uso de 4-amidino- y 4-guanidinobencilaminas aciladas para la inhibición de la calicreína plasmática.

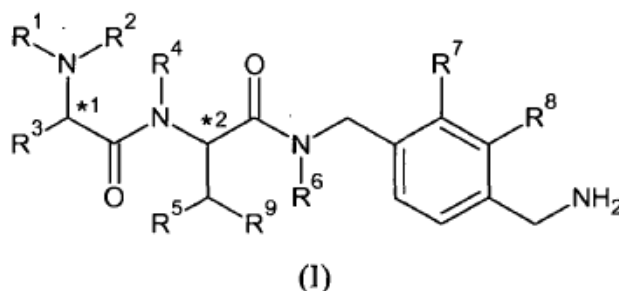
Hasta la fecha, no se ha autorizado ningún inhibidor de calicreína plasmática sintético de molécula pequeña para uso médico. Las moléculas descritas en la técnica conocida adolecen de limitaciones tales como la mala selectividad frente a enzimas relacionadas, tales como KLK1, trombina y otras serín-proteasas, y la escasa disponibilidad oral. Los inhibidores de calicreína plasmática de proteína grande presentan riesgo de reacciones anafilácticas, como se ha informado para Ecallantide. Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de compuestos que inhiban selectivamente la calicreína plasmática, que no induzcan anafilaxia y que estén disponibles por vía oral. Además, las moléculas de la técnica conocida tienen una funcionalidad guanidina o amidina altamente polar e ionizable. Es bien sabido que tales funcionalidades pueden ser limitativas para la permeabilidad intestinal y, por lo tanto, para la disponibilidad oral.

Otras complicaciones de la diabetes tales como la hemorragia cerebral, la nefropatía, la miocardiopatía y la neuropatía, todas las cuales tienen asociaciones con la calicreína plasmática, también pueden considerarse dianas de un inhibidor de calicreína plasmática.

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a una serie de bencilaminas que son inhibidores de la calicreína plasmática. Estos compuestos presentan una buena selectividad para la calicreína plasmática y son potencialmente útiles en el tratamiento del deterioro de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular, el angioedema hereditario, la diabetes, la pancreatitis, la hemorragia cerebral, la nefropatía, la miocardiopatía, la neuropatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis, la inflamación, el choque séptico, la hipotensión, el cáncer, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la cirugía de derivación cardiopulmonar y el sangrado postoperatorio. La invención se refiere adicionalmente a composiciones farmacéuticas de los inhibidores, al uso de las composiciones como agentes terapéuticos, y a métodos de tratamiento que utilizan estas composiciones.

En un aspecto, la presente invención proporciona compuestos de fórmula I



en los que:

R¹ está seleccionado de entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -COheteroarilo, -CO₂alquilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂(CH₂)_hR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -COcicloalquilo, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ y -CONR¹⁷R¹⁸;

R² está seleccionado de entre H y alquilo;

R³ está seleccionado de entre H, alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_eheteroarilo, -(CH₂)_fcicloalquilo, -(CH₂)_gheterocicloalquilo, -CH(cicloalquilo)₂, -CH(heterocicloalquilo)₂ y -(CH₂)_iarilo-O-(CH₂)_m-arilo;

R⁴ y R⁵ están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

R⁵ está seleccionado de entre H, alquilo, alcoxi y OH;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están fijados, pueden unirse para formar un estructura azacicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃;

R⁹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l y m son independientemente 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

*1 y *2 indican centros quirales;

el alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

el cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo arilo; o el cicloalquilo es adamantilo;

el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 miembros unido a través del C o del N, en los que dicho anillo heterocicloalquilo contiene, cuando sea posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, NR¹¹ y O;

5 el alcoxi es un hidrocarburo lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) unido a través del O o un hidrocarburo ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆) unido a través del O; el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

10 el arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; el arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹²;

el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 ó 3 miembros del anillo seleccionados independientemente de entre N, NR¹¹, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃, NR¹¹R¹² y NHR¹⁹;

15 R¹¹ y R¹² están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

R¹³ es arilo o heteroarilo;

R¹⁴ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁵ es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁶ es H, arilo o heteroarilo;

R¹⁷ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

20 R¹⁸ es -(CH₂)_mR²¹, en el que m es 0, 1, 2 ó 3 y R²¹ es H, arilo o heteroarilo;

R¹⁹ es -COalquilo, -COarilo o -COheteroarilo;

25 y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un N-óxido de un compuesto de fórmula (I) tal como se define en el presente documento, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Se entenderá que determinados compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratada, así como no solvatadas. Debe entenderse que la presente invención abarca todas esas formas solvatadas.

En un aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) en los que:

35 R¹ está seleccionado de entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -COheteroarilo, -CO₂alquilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo;

R² está seleccionado de entre H y alquilo;

40 R³ está seleccionado de entre H, alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_eheteroarilo, -(CH₂)_fcicloalquilo, -(CH₂)_gheterocicloalquilo, -CH(cicloalquilo)₂ y -CH(heterocicloalquilo)₂;

R⁴ y R⁵ están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

R⁵ está seleccionado de entre H, alquilo, alcoxi y OH;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están fijados, pueden unirse para formar un estructura azacicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, CN y halo;

45 R⁹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f y g son independientemente 1, 2 ó 3;

*1 y *2 indican centros quirales;

50 el alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

el cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono; el cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo arilo;

55 el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 miembros unido a través del C o del N, en los que dicho anillo heterocicloalquilo contiene, cuando sea posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, NR¹¹ y O;

60 el alcoxi es un hidrocarburo lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) unido a través del O o un hidrocarburo ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆) unido a través del O; el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

el arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; el arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹²;

65 el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros que contiene, cuando sea posible, 1, 2 ó 3 miembros del anillo seleccionados independientemente de entre N, NR¹¹, S y O; el heteroarilo

puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹² están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

- 5 y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

En otro aspecto, la invención comprende un subconjunto de los compuestos de fórmula (I) en los que:

10 R¹ está seleccionado de entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -CO₂alquilo, -CH₂CH₂OH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo;

R² está seleccionado de entre H y alquilo;

R³ está seleccionado de entre alquilo, -CH₂arilo, -CH₂cicloalquilo y -CH(cicloalquilo)₂;

15 R⁴ y R⁶ están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

R⁵ está seleccionado de entre H, alquilo y OH;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están fijados, pueden unirse para formar un estructura azacicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente de entre H, F y Cl;

R⁹ es arilo;

20 R¹⁰ es H o alquilo;

*1 y *2 indican centros quirales;

el alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

25 el cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono;

el alcoxi es un hidrocarburo lineal de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) unido a través del O o un hidrocarburo ramificado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆) unido a través del O; el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

30 el arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; el arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹²;

R¹¹ y R¹² están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

- 35 y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

La presente invención también comprende los siguientes aspectos y combinaciones de los mismos:

40 En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo.

En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -(CH₂)_aOH, -CH₂COOR¹⁰, -CH₂CONH₂, -SO₂alquilo y -SO₂arilo; en el que a es 1 ó 2.

En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre H, -COarilo, -COalquilo, -CH₂COOH, -SO₂Ph y -SO₂CH₃.

45 En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre H, -COetilo, metilo, metilsulfonilo, -COfenilo, fenilsulfona, -CH₂COOH, -CO-propilo, propilo, -CH₂COOCH₃, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂OH y -CONaftilo.

En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre -COalquilo y -COfenilo.

En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre H, -COarilo, COheteroarilo, -COalquilo, -CH₂COOH, -SO₂Ph y -SO₂CH₃.

50 En un aspecto de la invención, R¹ está seleccionado de entre -COalquilo, COheteroarilo y -COarilo.

En un aspecto de la invención, R² está seleccionado de entre H y metilo.

En un aspecto de la invención, R² es H.

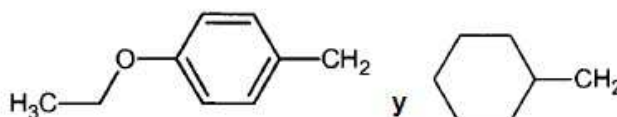
55 En un aspecto de la invención, R³ está seleccionado de entre alquilo, -(CH₂)_darilo, -(CH₂)_ecicloalquilo y -CH(cicloalquilo)₂; en el que d y e son, independientemente, 1 ó 2.

En un aspecto de la invención, R³ está seleccionado de entre alquilo, -CH₂arilo, -CH₂cicloalquilo y -CH(cicloalquilo)₂.

En un aspecto de la invención, R³ está seleccionado de entre -CH₂arilo, -CH₂cicloalquilo y -CH(cicloalquilo)₂.

En un aspecto de la invención, R³ está seleccionado de entre:

60



- En un aspecto de la invención, R⁴ está seleccionado de entre H y metilo.
 En un aspecto de la invención, R⁴ es H.
 En un aspecto de la invención, R⁵ está seleccionado de entre H, alquilo y OH.
 En un aspecto de la invención, R⁵ está seleccionado de entre H y OH.
 5 En un aspecto de la invención, R⁵ es H.
 En un aspecto de la invención, R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están fijados, se unen para formar un resto pirrolidina.
 En un aspecto de la invención, R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están fijados, se unen para formar un resto piperidina.
 10 En un aspecto de la invención, R⁶ está seleccionado de entre H y metilo.
 En un aspecto de la invención, R⁶ es H.
 En un aspecto de la invención, R⁷ está seleccionado de entre H, metilo y halo.
 En un aspecto de la invención, R⁷ está seleccionado de entre H, F y Cl.
 En un aspecto de la invención, R⁷ es H.
 15 En un aspecto de la invención, R⁸ está seleccionado de entre H, metilo y halo.
 En un aspecto de la invención, R⁸ está seleccionado de entre H, F y Cl.
 En un aspecto de la invención, R⁸ está seleccionado de entre H y F.
 En un aspecto de la invención, R⁸ es H.
 En un aspecto de la invención, R⁹ es arilo.
 20 En un aspecto de la invención, R⁹ está seleccionado de entre fenilo y naftilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹².
 En un aspecto de la invención, R⁹ es fenilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, halo y CF₃.
 25 En un aspecto de la invención, R⁹ está seleccionado de entre fenilo, 1-naftaleno, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-etoxi-fenilo.
 En un aspecto de la invención, R⁹ está seleccionado de entre fenilo, heteroarilo y naftilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹².
 30 En un aspecto de la invención, R⁹ está seleccionado de entre fenilo, 1-naftaleno, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-trifluorometilfenilo, pirid-3-ilo, pirid-2-ilo, pirid-4-ilo, benzotiofen-3-ilo, tiofen-2-ilo, tiofen-3-ilo, indol-3-ilo y tiazol-4-ilo.
 En un aspecto de la invención, R¹⁰ es H o metilo.
 En un aspecto de la invención, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *1 es R.
 35 En un aspecto de la invención, la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *2 es S.
 En un aspecto de la invención, a es 2 y b, c, d, e, f y g son 1.
 En un aspecto de la invención, a es 2 y b, c, d, e, f g, h, j, l y m son 1.
 En un aspecto de la invención, k es 0 ó 1.
 En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado de entre:
 40 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-metil-amino}-acético;
 (S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 45 (S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;
 50 Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-metil-amino}-acético;
 (S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino}-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;
 55 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
 60 (R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;
 (2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 65 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico;

- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- 5 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- 10 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metilbenzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 40 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;
- 45 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxifenil)-etil]-benzamida;
- 50 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
- 15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 40 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- 50 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;
- 55 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- 60 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 65 N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida;

5

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado de entre:

10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftalno-1-carboxílico;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
15 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;

15

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

En un aspecto, la invención comprende un compuesto seleccionado de entre:

20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

25

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;

30

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;

35

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;

40

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metilbenzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;

45

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;

50

[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;

55

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxifenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

60

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;

65

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido
 5 tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-
 10 tiofeno-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-
 cloro-tiofeno-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-
 isonicotinamida;
 15 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-
 acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-
 metil-tiofeno-2-carboxílico;

20 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

20 Aplicaciones terapéuticas

25 Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención son inhibidores potentes y selectivos de la calicreína plasmática. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de estados patológicos para los que el exceso de actividad de la calicreína plasmática es un factor causal.

Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) para usos médicos.

30 La presente invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

35 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática.

40 La presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, que comprende la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I).

45 En un aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática está seleccionada de entre el deterioro de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, el angioedema hereditario, la diabetes, la pancreatitis, la hemorragia cerebral, la nefropatía, la miocardiopatía, la neuropatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis, la inflamación, el choque séptico, la hipotensión, el cáncer, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la cirugía de derivación cardiopulmonar y el sangrado postoperatorio.

50 En otro aspecto, la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

50 Terapia de combinación

55 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en combinación con otros agentes terapéuticos. Las terapias de combinación adecuadas incluyen un compuesto de fórmula (I) en combinación con uno o más agentes seleccionados de entre agentes que inhiben el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), integrina alfa5beta1, esteroides, otros agentes que inhiben la calicreína plasmática y otros inhibidores de la inflamación. Los ejemplos específicos de agentes terapéuticos que pueden combinarse con los compuestos de la presente invención incluyen los descritos en el documento EP2281885A de S. Patel en Retina, 2009 junio; 29(6 supl.):S45-8.

60 Cuando se emplea la terapia de combinación, los compuestos de la presente invención y dichos agentes de combinación pueden existir en las mismas o en diferentes composiciones farmacéuticas, y pueden administrarse por separado, secuencialmente o simultáneamente.

65 Definiciones

El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburo saturados, incluidos:

- 5
- grupos lineales de hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀), o de hasta 6 átomos de carbono (C₁-C₆), o de hasta 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, metilo - C₁, etilo - C₂, propilo - C₃ y n-butilo - C₄.
 - grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀), o de hasta 7 átomos de carbono (C₃-C₇), o de hasta 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a, iso-propilo - C₃, sec-butilo - C₄, iso-butilo - C₄, terc-butilo - C₄ y neo-pentilo - C₅.

10 cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

El término "alcoxi" incluye residuos de hidrocarburo unidos a través del O, incluidos:

- 15
- grupos lineales de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆), o de entre 1 y 4 átomos de carbono (C₁-C₄). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, metoxi - C₁, etoxi - C₂, n-propoxi - C₃ y n-butoxi - C₄.
 - grupos ramificados de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆) o de entre 3 y 4 átomos de carbono (C₃-C₄). Los ejemplos de tales grupos alcoxi incluyen, pero no se limitan a, iso-propoxi - C₃, y sec-butoxi y terc-butoxi - C₄.

20 cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente.

A menos que se indique otra cosa, el halo está seleccionado de entre Cl, F, Br e I.

25 El cicloalquilo es como se ha definido anteriormente. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos de carbono, o de 4 a 10 átomos de carbono, o de 5 a 10 átomos de carbono, o de 4 a 6 átomos de carbono.

30 Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos adecuados incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos adecuados incluyen decahidronaftaleno y octahidro-1*H*-indeno. Los ejemplos de grupos cicloalquilo adecuados, cuando están condensados con arilo, incluyen indanilo y 1,2,3,4-tetrahidronaftilo.

35 El heterocicloalquilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen oxiranilo, aziridinilo, azetidino, tetrahidrofuranilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, N-metilpiperidinilo, morfolinilo, N-metil morfolinilo, piperazinilo, N-metilpiperazinilo, azepanilo, oxazepanilo y diazepanilo.

40 El arilo es como se ha definido anteriormente. Por lo general, el arilo estará opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes. Los sustituyentes opcionales están seleccionados de entre los indicados anteriormente. Los ejemplos de grupos arilo adecuados incluyen fenilo y naftilo (cada uno opcionalmente sustituido como se ha indicado anteriormente).

45 El heteroarilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, quinolinilo e isoquinolinilo (opcionalmente sustituidos como se ha indicado anteriormente).

50 La expresión "unido a través del C", tal como en "heterocicloalquilo unido a través del C", se refiere a que el grupo heterocicloalquilo está unido al remanente de la molécula a través de un átomo de carbono del anillo.

50 La expresión "unido a través del N", tal como en "heterocicloalquilo unido a través del N", se refiere a que el grupo heterocicloalquilo está unido al remanente de la molécula a través de un átomo de nitrógeno del anillo.

55 La expresión "unido a través del O", tal como en "residuo de hidrocarburo unido a través del O", se refiere a que el residuo de hidrocarburo está unido al remanente de la molécula a través de un átomo de oxígeno.

55 En grupos tales como -COalquilo y -(CH₂)_bCOOR¹⁰, el signo "-" indica el punto de fijación del grupo sustituyente al remanente de la molécula.

60 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal fisiológicamente o toxicológicamente tolerable e incluye, cuando sea apropiado, sales de adición de base farmacéuticamente aceptables y sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo (i) cuando un compuesto de la invención contiene uno o más grupos ácidos, por ejemplo grupos carboxi, las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen sales de sodio, potasio, calcio, magnesio y amonio, o sales con aminas orgánicas, tales como, dietilamina, N-metil-glucamina, dietanolamina o aminoácidos (por ejemplo, lisina) y similares; (ii) cuando un compuesto de la invención contiene un grupo básico, tal como un grupo amino, las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables que pueden formarse incluyen clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, fosfatos, acetatos,

65

citratos, lactatos, tartratos, mesilatos, succinatos, oxalatos, fosfatos, esilatos, tosilatos, bencenosulfonatos, naftalenodisulfonatos, maleatos, adipatos, fumaratos, hipuratos, canforatos, xinafoatos, p-acetamidobenzoatos, dihidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, succinatos, ascorbatos, oleatos, bisulfatos, y similares.

5 También pueden formarse hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales adecuadas, véase "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use" de Stahl y Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

10 "Profármaco" se refiere a un compuesto que puede convertirse *in vivo* mediante medios metabólicos (por ejemplo, mediante hidrólisis, reducción u oxidación) en un compuesto de la invención. Los grupos adecuados para formar profármacos se describen en "The Practice of Medicinal Chemistry, 2ª ed. págs. 561-585 (2003) y en F.J. Leinweber, Drug Metab. Res., 1987, 18, 379.

15 Los compuestos de la invención pueden existir en formas tanto solvatadas como no solvatadas. El término "solvato" se utiliza en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una cantidad estequiométrica de una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando el disolvente es agua.

20 Cuando los compuestos de la invención existan en una o más formas geométricas, ópticas, enantioméricas, diastereoméricas y tautoméricas, incluidas pero no limitadas a las formas *cis* y *trans*, las formas *E* y *Z*, las formas *R*, *S* y *meso*, las formas *ceto* y *enol*. A menos que se indique otra cosa, una referencia a un compuesto concreto incluye todas esas formas isoméricas, incluidas las *racémica* y otras mezclas de las mismas. Cuando proceda, tales isómeros pueden separarse de sus mezclas aplicando o adaptando métodos conocidos (por ejemplo, técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización). Cuando proceda, tales isómeros pueden prepararse aplicando o adaptando métodos conocidos (por ejemplo, síntesis asimétrica).

25 En el contexto de la presente invención, las referencias en el presente documento a "tratamiento" incluyen referencias al tratamiento curativo, paliativo y profiláctico.

30 Métodos generales

Los compuestos de fórmula (I) deben evaluarse para determinar sus propiedades biofarmacéuticas, tales como la solubilidad y la estabilidad de la solución (a través del pH), la permeabilidad, etc., con el fin de seleccionar la forma farmacéutica y vía de administración más apropiadas para el tratamiento de la indicación propuesta. Pueden administrarse solos o en combinación con uno o más de otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros fármacos (o como cualquier combinación de los mismos). Generalmente, se administrarán como una formulación en asociación con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. El término "excipiente" se utiliza en el presente documento para describir cualquier ingrediente distinto del compuesto o compuestos de la invención que puede conferir a las formulaciones una característica funcional (es decir, el control de la velocidad de liberación del fármaco) y/o una no funcional (es decir, aditivo de procesamiento o diluyente). La elección del excipiente dependerá en gran medida de factores tales como el modo concreto de administración, el efecto del excipiente sobre la solubilidad y la estabilidad, y la naturaleza de la forma farmacéutica.

45 Los compuestos de la invención destinados a uso farmacéutico pueden administrarse como sólido o líquido, tal como un comprimido, una cápsula o una solución. Las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración de los compuestos de la presente invención y los métodos para su preparación resultarán evidentes para los expertos en la materia. Tales composiciones y métodos para su preparación pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª edición (Mack Publishing Company, 1995).

50 Por consiguiente, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

55 Para el tratamiento de afecciones tales como la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético, los compuestos de la invención pueden administrarse en una forma adecuada para la inyección en la región ocular de un paciente, en particular, en una forma adecuada para la inyección intravítrea. Se prevé que las formulaciones adecuadas para tal uso adopten la forma de soluciones estériles de un compuesto de la invención en un vehículo acuoso adecuado. Las composiciones pueden administrarse al paciente bajo la supervisión del médico a cargo.

60 Los compuestos de la invención también pueden administrarse directamente en el torrente sanguíneo, en el tejido subcutáneo, en el músculo o en un órgano interno. Los medios adecuados para la administración parenteral incluyen la intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intratecal, intraventricular, intrauretral, intraesternal, intracraneal, intramuscular, intrasinovial y subcutánea. Los dispositivos adecuados para la administración parenteral incluyen inyectores de aguja (incluidos inyectores de microaguja), inyectores sin aguja y técnicas de infusión.

65

Las formulaciones parenterales son por lo general soluciones acuosas u oleosas. Cuando la solución es acuosa, excipientes tales como azúcares (incluidos pero no restringidos a glucosa, manitol, sorbitol, etc.), sales, carbohidratos y tampones (preferentemente a un pH de 3 a 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse de manera más adecuada como una solución no acuosa estéril o como una forma seca para utilizarse junto con un vehículo adecuado tal como agua apirógena estéril.

Las formulaciones parenterales pueden incluir implantes derivados de polímeros degradables tales como poliésteres (por ejemplo, ácido poliláctico, polilactida, polilactida-co-glicólido, policaprolactona, polihidroxibutirato), polioctoésteres y polianhídridos. Estas formulaciones pueden administrarse mediante incisión quirúrgica en el tejido subcutáneo, en el tejido muscular, o directamente en órganos específicos.

La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización, puede lograrse fácilmente mediante técnicas farmacéuticas convencionales bien conocidas por los expertos en la materia.

La solubilidad de los compuestos de fórmula (I) utilizados en la preparación de soluciones parenterales puede aumentarse mediante el uso de técnicas de formulación apropiadas, tales como la incorporación de codisolventes y/o agentes potenciadores de la solubilidad tales como tensioactivos, estructuras micelares y ciclodextrinas.

En una forma de realización, los compuestos de la invención pueden administrarse por vía oral. La administración oral puede implicar la deglución, de manera que el compuesto entre en el tracto gastrointestinal, y/o la administración bucal, lingual o sublingual mediante la cual el compuesto entra en el torrente sanguíneo directamente desde la boca.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral incluyen tabletas sólidas, micropartículas sólidas, sistemas semisólidos y líquidos (incluidos sistemas de múltiples fases o dispersos) tales como comprimidos; cápsulas blandas o duras que contienen material multiparticulado o nanoparticulado, líquidos, emulsiones o polvos; grageas (incluidas rellenas de líquido); comprimidos masticables; geles; formas farmacéuticas de dispersión rápida; películas; óvulos; aerosoles; y parches bucales/mucoadhesivos.

Las formulaciones adecuadas para la administración oral también pueden diseñarse para administrar los compuestos de la invención a modo de liberación inmediata o a modo de velocidad sostenida, en las que el perfil de liberación puede retardarse, pulsarse, controlarse, sostenerse, o retardarse y sostenerse o modificarse de tal manera que optimice la eficacia terapéutica de dichos compuestos. Los medios para administrar los compuestos a modo de velocidad sostenida son conocidos en la técnica e incluyen polímeros de liberación lenta que pueden formularse con dichos compuestos para controlar su liberación.

Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen polímeros degradables y no degradables que pueden utilizarse para liberar dichos compuestos por difusión o una combinación de difusión y erosión del polímero. Los ejemplos de polímeros de velocidad sostenida incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, goma de xantano, polimetacrilatos, óxido de polietileno y polietilenglicol.

Las formulaciones líquidas (incluidos sistemas de múltiples fases y dispersos) incluyen emulsiones, soluciones, jarabes y elixires. Tales formulaciones pueden presentarse como cargas en cápsulas blandas o duras (hechas, por ejemplo, de gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa) y comprenden por lo general un vehículo, por ejemplo, agua, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, metilcelulosa, o un aceite adecuado, y uno o más emulsionantes y/o agentes de suspensión. Las formulaciones líquidas también pueden prepararse mediante la reconstitución de un sólido que se encuentra, por ejemplo, en un sobrecito.

Los compuestos de la invención también pueden utilizarse en formas farmacéuticas de disolución rápida, de disgregación rápida tales como las descritas en Liang y Chen, Expert Opinion in Therapeutic Patents, 2001, 11 (6), 981-986.

La formulación de comprimidos se analiza en Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, vol. 1, de H. Lieberman y L. Lachman (Marcel Dekker, Nueva York, 1980).

Para la administración a pacientes humanos, la dosis diaria total de los compuestos de la invención está por lo general en el intervalo comprendido entre 0,01 mg y 1.000 mg, o entre 0,1 mg y 250 mg, o entre 1 mg y 50 mg dependiendo, por supuesto, del modo de administración. Por ejemplo, si se administra mediante inyección intravítrea, se prevé que el compuesto de la invención se dosifique con poca frecuencia, por ejemplo, una vez al mes. En este caso, se prevé una dosis de entre 0,5 mg y 20 mg, tal como entre 1 mg y 10 mg. Si se dosifica con mayor frecuencia, por ejemplo, una vez al día, se prevé una dosis mucho menor de entre 0,005 mg y 0,02 mg.

La dosis total puede administrarse en dosis únicas o divididas y puede, a discreción del médico, quedar fuera del intervalo típico proporcionado en el presente documento. Estas posologías se basan en un sujeto humano medio con un peso de aproximadamente 60 kg a 70 kg. El médico podrá determinar fácilmente las dosis para sujetos cuyo peso quede fuera de este intervalo, tal como los lactantes y las personas de edad avanzada.

Métodos de síntesis

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse según los procedimientos de los siguientes esquemas y ejemplos, utilizando materiales apropiados, y se ejemplifican adicionalmente mediante los ejemplos específicos proporcionados en el presente documento más adelante. Además, al utilizar los procedimientos descritos en el presente documento, un experto en la materia puede preparar fácilmente compuestos adicionales que pertenecen al alcance de la presente invención reivindicada en el presente documento. Sin embargo, los compuestos ilustrados en los ejemplos no deben interpretarse como que forman el único género que se considera como la invención. Los ejemplos ilustran adicionalmente detalles para la preparación de los compuestos de la presente invención. Los expertos en la materia entenderán fácilmente que pueden utilizarse variaciones conocidas de las condiciones y los procesos de los siguientes procedimientos de preparación para preparar estos compuestos.

Los compuestos de la invención pueden aislarse en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables, tales como las descritas anteriormente en el presente documento.

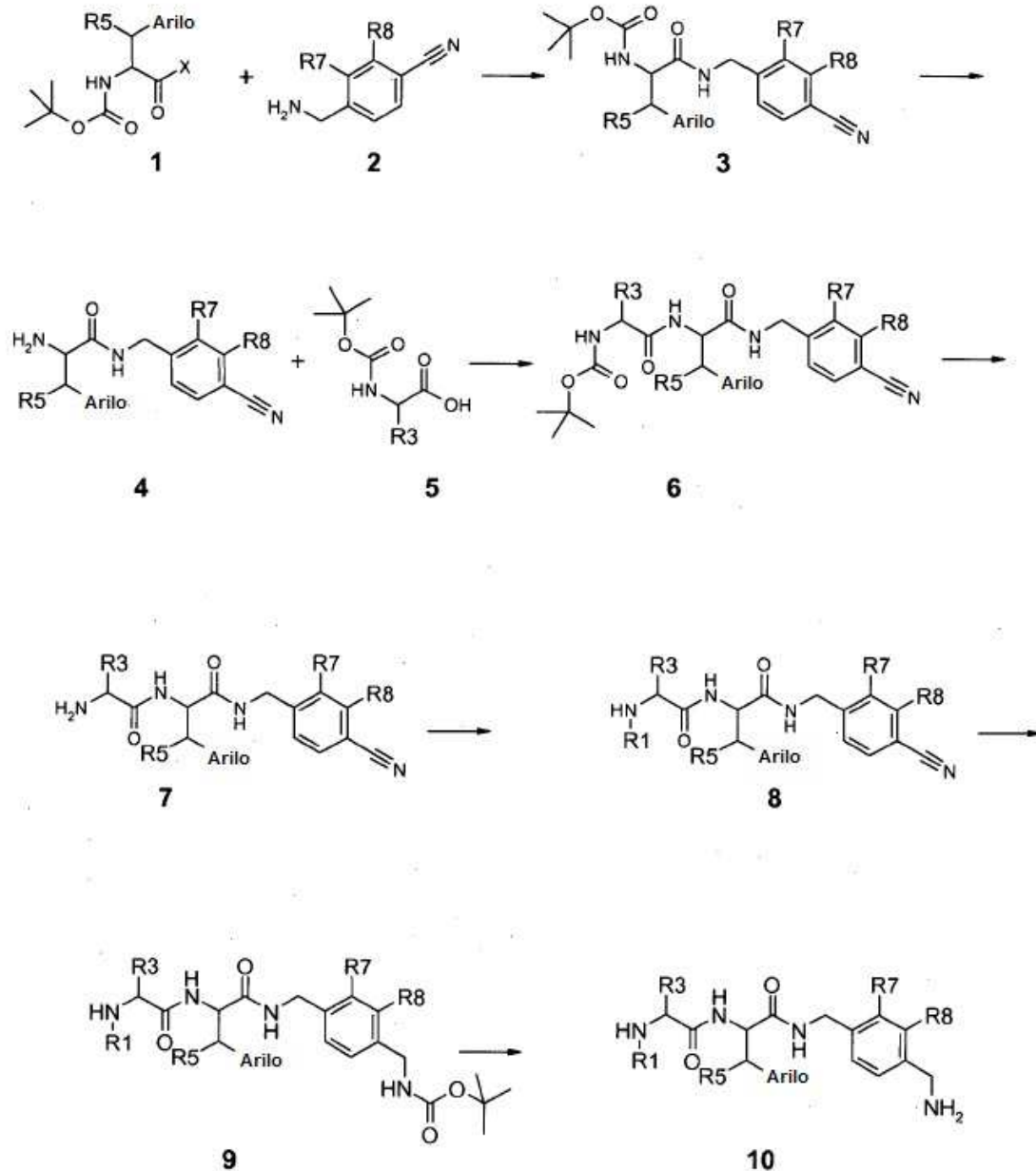
Puede ser necesario proteger los grupos funcionales reactivos (por ejemplo, hidroxilo, amino, tio o carboxilo) en los productos intermedios utilizados en la preparación de los compuestos de la invención para evitar su participación no deseada en una reacción que conduce a la formación de los compuestos. Pueden utilizarse grupos protectores convencionales, por ejemplo los descritos por T.W. Greene y P.G.M. Wuts en "Protective Groups in Organic Chemistry" John Wiley and Sons, 4ª edición, 2006. Por ejemplo, un grupo protector de amino común adecuado para su uso en el presente documento es *tert*-butoxicarbonilo (Boc), que se elimina fácilmente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o cloruro de hidrógeno en un disolvente orgánico tal como diclorometano. Como alternativa, el grupo protector de amino puede ser un grupo *benciloxicarbonilo* (Z) que puede eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno o un grupo *9-fluorenilmetiloxicarbonilo* (Fmoc) que puede eliminarse mediante soluciones de aminas orgánicas secundarias tales como dietilamina o piperidina en un disolvente orgánico. Los grupos carboxilo se protegen por lo general como ésteres tales como metilo, etilo, *bencilo* o *tert*-butilo, que pueden eliminarse mediante hidrólisis en presencia de bases tales como hidróxido sódico o de litio. Los grupos protectores de *bencilo* también pueden eliminarse mediante hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno, mientras que los grupos *tert*-butilo también pueden eliminarse mediante ácido trifluoroacético. Como alternativa, un grupo protector de éster de tricloroetilo se elimina con zinc en ácido acético. Un grupo protector de hidroxilo común adecuado para su uso en el presente documento es un éter de metilo, las condiciones de desprotección comprenden reflujo en HBr acuoso al 48% durante 1-24 horas, o mediante agitación con tribromuro de borano en diclorometano durante 1-24 horas. Como alternativa, cuando un grupo hidroxilo está protegido como un éter *bencilico*, las condiciones de desprotección comprenden hidrogenación con un catalizador de paladio en atmósfera de hidrógeno.

Los compuestos según la fórmula general I pueden prepararse utilizando métodos de síntesis convencionales, por ejemplo, pero no limitados a, la ruta esbozada en el Esquema 1. En una primera etapa típica, la amina (2) se acopla utilizando condiciones normales de acoplamiento de péptidos a un aminoácido alfa activado (1) que tiene el grupo amino adecuadamente protegido con un grupo protector convencional tal como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), *benciloxicarbonilo* (Z) o *9-fluorenilmetiloxicarbonilo* (Fmoc). El grupo activante (X) puede ser *N*-hidroxisuccinimida. El uso de tales grupos es bien conocido en la técnica. Cuando R⁵ o R⁹ (mostrados como "Arilo" en el Esquema 1) tiene un grupo funcional reactivo tal como una amina o un ácido carboxílico, este grupo también estará protegido. Otros métodos convencionales de acoplamiento de péptidos incluyen la reacción de ácidos con aminas en presencia de hidroxibenzotriazol y carbodiimida tal como carbodiimida hidrosoluble, o hexafluorofosfato de 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilamonio o hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-pirrolidino-fosfonio o hexafluorofosfato de bromo-trispirolidino-fosfonio en presencia de bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina o *N*-metilmorfolina. En una segunda etapa típica, el grupo protector se elimina mediante métodos convencionales tal como se ha descrito anteriormente.

A continuación, la ruta ejemplificada en el Esquema 1 continúa en la tercera etapa mediante un acoplamiento normal de péptidos y en la cuarta etapa mediante la eliminación del grupo protector Boc utilizando condiciones normales tal como se ha descrito anteriormente. A continuación, la amina que aparece en 7 puede por lo general, en una quinta etapa, alquilarse o acilarse con el grupo R1. La acilación puede llevarse a cabo mediante tratamiento con un agente de acilación tal como un cloruro de acilo, por ejemplo cloruro de acetilo o cloruro de benzilo, en presencia de una base, por lo general una base de amina terciaria tal como trietilamina o diisopropilamina. La alquilación puede llevarse a cabo por lo general mediante tratamiento con un haluro de alquilo o mediante alquilación reductora. Por lo general, en un procedimiento de alquilación reductora se deja que la amina reaccione con un aldehído o cetona en presencia de un agente reductor adecuado tal como cianoborohidruro sódico o acetoxiborohidruro sódico en un disolvente adecuado tal como metanol, a temperatura ambiente. A continuación, el compuesto de nitrilo resultante 8 puede reducirse mediante hidrogenación. La conversión de 8 en 10

puede conseguirse en una sola etapa, ya sea por reducción directa del nitrilo mediante hidrogenación en un disolvente adecuado tal como metanol en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón en presencia de un ácido tal como ácido clorhídrico o por reducción con un borohidruro adecuado en presencia de un metal de transición adecuado tal como cloruro de níquel o cobalto en un disolvente adecuado tal como metanol a temperatura ambiente. Como alternativa, puede aislarse la amina protegida con *tert*-butoxicarbonilo (Boc) **9** (utilizando, por ejemplo, el método que se describe en S. Caddick *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2000, 41, 3513) y desprotegerse posteriormente mediante los métodos convencionales descritos anteriormente para dar la amina **10**.

Esquema 1



Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el efecto inhibitor del Ejemplo 3 y CH-3457 (control positivo; inhibidor de calcireína plasmática) sobre la PVR estimulada con CA-I en ratas Sprague Dawley.
La Figura 2 muestra las concentraciones del Ejemplo 3 en los tejidos oculares después de la administración IVT de 4,2 µg/ml (210 ng/ojo).

Ejemplos

La invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitativos en los que se utilizan las siguientes abreviaturas y definiciones:

5	Cha	3-ciclohexilalanina
	DMF	N,N-dimetilformamida
	DMSO	Dimetilsulfóxido
10	Et	Etilo
	EtOAc	Acetato de etilo
	hrs	Horas
	HOBt	Hidroxibenzotriazol
15	LCMS	Cromatografía de líquidos - espectrometría de masas
	Me	Metilo
	MeCN	Acetonitrilo
	MeOH	Metanol
	min	Minutos
20	MS	Espectro de masas
	m/z	Relación entre masa y carga (del ion precursor, MH ⁺ , a menos que se indique otra cosa)
	RMN	Espectro de resonancia magnética nuclear - los espectros de RMN se registraron a una frecuencia de 400 MHz a menos que se indique otra cosa
25	Éter de pet.	Fracción de éter de petróleo en ebullición a 60°C-80°C
	Ph	Fenilo
	Phe	Fenilalanina
	n-Pr	n-propilo
	THF	Tetrahidrofurano
30	TFA	Ácido trifluoroacético

Todas las reacciones se llevaron a cabo en atmósfera de nitrógeno a menos que se especifique otra cosa. Los espectros de ¹H RMN se registraron en un espectrómetro Bruker Avance III (400 MHz) con respecto a un disolvente de deuterio y a temperatura ambiente.

Los iones moleculares se obtuvieron utilizando LCMS que se llevó a cabo utilizando una columna Chromolith SpeedROD RP-18e, 50 x 4,6 mm, con un gradiente lineal del 10% al 90%, HCO₂H al 0,1%/MeCN en HCO₂H al 0,1%/H₂O, durante 11 minutos, caudal 1,5 ml/min. Los datos se recogieron utilizando un espectrómetro de masas Thermofinnigan Surveyor MSQ con ionización por electronebulización junto con un sistema Thermofinnigan Surveyor LC.

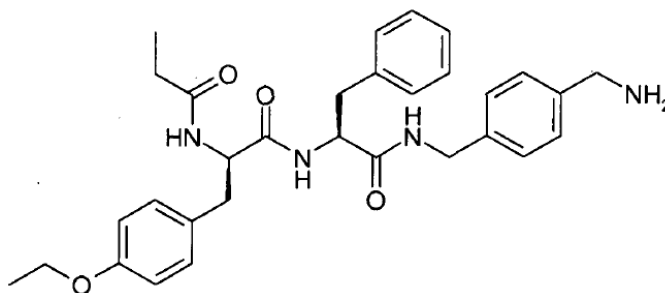
Los nombres químicos se generaron utilizando el software Autonom proporcionado como parte del paquete ISIS/Draw de MDL Information Systems.

Cuando los productos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida, "sílice" se refiere a gel de sílice para cromatografía, de 0,035 mm a 0,070 mm (de malla 220 a 440) (por ejemplo, Merck Silica Gel 60), y una elución en columna acelerada a presión de nitrógeno aplicada de hasta 10 p.s.i. Las purificaciones de HPLC preparativa de fase inversa se llevaron a cabo utilizando un sistema de bombeo de gradiente binario Waters 2525 a caudales de por lo general 20 ml/minutos utilizando un detector de matriz de fotodiodos Waters 2996.

Todos los disolventes y reactivos comerciales se utilizaron tal como se recibieron.

EJEMPLO 1

(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida



A. Éster metílico del ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico

Se disolvió H-Phe-OMe.HCl (2,3 g, 10,7 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml) y DMF (10 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió ácido (R)-2-butoxiloxycarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (3,0 g, 9,7 mmol) seguido de HOBt (1,57 g, 11,6 mmol) y trietilamina (2,9 g, 29,0 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (2,04 g, 10,6 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter de pet. al 20% (60°C-80°C), EtOAc al 80%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como éster metílico del ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (4,25 g, 9,03 mmol, 93%).
[M+H]⁺ = 471,27.

B. Ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico

Se disolvió éster metílico del ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenilpropiónico (2,5 g, 5,3 mmol) en THF (100 ml). Se añadió hidróxido de litio monohidrato (668 mg, 15,9 mmol) en agua (10 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (150 ml). Esta solución se lavó con KHSO₄ 0,3 M (1x50 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (2,095 g, 4,58 mmol, 86%).
[M+H]⁺ = 457,25.

C. Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se disolvió clorhidrato de 4-(aminometil)benzonitrilo (303 mg, 1,80 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y DMF (5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió ácido (S)-2-[(R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propiónico (745 mg, 1,63 mmol) seguido de HOBt (265 mg, 1,96 mmol) y trietilamina (495 mg, 4,9 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (344 mg, 1,8 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter de pet. al 20% (60°C-80°C), EtOAc al 80%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como éster terc-butílico del ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (493 mg, 0,86 mmol, 53%).
[M+H]⁺ = 571,29

D. Clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida

Se trató éster terc-butílico del ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (225 mg, 0,39 mmol) con HCl/dioxano 4M (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida (200 mg, 0,39 mmol, 100%).
[M+H]⁺ = 471,26

E. (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida

Se disolvió clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida (200 mg, 0,37 mol) en diclorometano (50 ml), esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (111 g, 1,1 mmol) seguido de cloruro de propionilo (39 mg, 0,40 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (50 ml), esta solución se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 2%, CHCl₃ al 98%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida (189 mg, 0,36 mmol, 98%).
[M+H]⁺ = 527,27

F. Éster terc-butílico del ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil]-carbámico

Se disolvió (S)-N-(4-ciano-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida (100 mg, 0,19 mmol) en metanol (50 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (4,5 mg, 0,0192 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (83 mg, 0,38 mmol) seguido de borohidruro sódico (50 mg, 1,33 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas. El metanol se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl₃ (70 ml), se lavó

con solución saturada de NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente MeOH al 1%, CHCl_3 al 99%, para dar un aceite incoloro identificado como éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (89 mg, 0,14 mmol, 74%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 631,39$

G. Trifluoroacetato de (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida

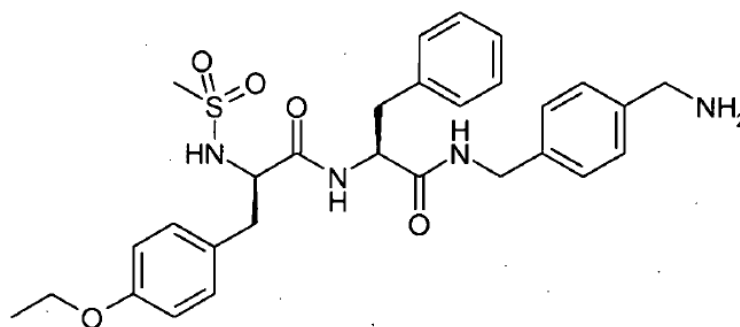
Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (89 mg, 0,13 mmol) en ácido trifluoroacético (20 ml). Esta solución se agitó a temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío para dar un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire prep C18 OBD. 19x250 mm, 10 μ), del 10% al 90%, TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H₂O durante 35 minutos a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como trifluoroacetato de (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida (38 mg, 0,056 mmol, 42%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 531,31$.

¹H RMN: (CD_3OD) 1,02 (3H, t, J=7,7Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,13-2,21 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,81-2,92 (2H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 4,05 (2H, q, J=6,9Hz), 4,13 (2H, s), 4,37-4,50 (3H, m), 4,57-4,69 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,05 (2H, d, J=8,6Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,24-7,31 (5H, m), 7,41 (2H, d, J= 8,1Hz).

EJEMPLO 2

(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionamida



A. (R)-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionamida

Se disolvió clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida (150 mg, 0,30 mmol) en CH_2Cl_2 (20 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (37 mg, 0,33 mmol) seguido de trietilamina (90 mg, 0,89 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (50 ml) y se lavó con NaHCO_3 (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 2%, CHCl_3 al 98%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como (R)-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionamida (110 mg, 0,20 mmol, 68%).

$[\text{M}+\text{H}]^+ = 549,11$

B. Éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió (R)-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionamida (110 mg, 0,20 mmol) en metanol (50 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (4,8 mg, 0,02 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (88 mg, 0,4 mmol) seguido de borohidruro sódico (53 mg, 1,4 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl_3 (70 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente MeOH al 2%, CHCl_3 al 98%, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (86 mg, 0,13 mmol, 66%).

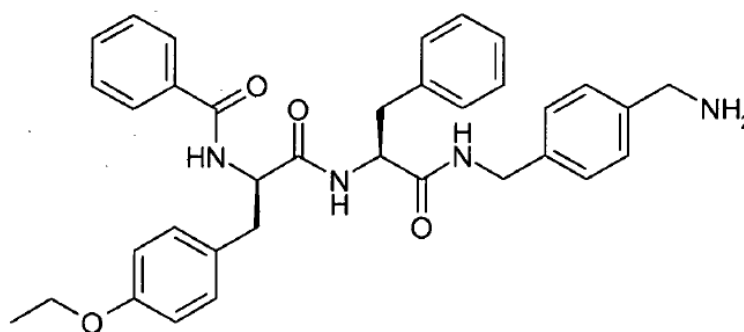
$[\text{M}+\text{H}]^+ = 653,23, 675,19$ (M+Na).

D. Trifluoroacetato de (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionamida

Se trató éster terc-butílico del ácido [4-((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil]-carbámico (86 mg, 0,13 mmol) con ácido trifluoroacético (20 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire prep C18 OBD. 19x250 mm, 10 µg), del 10% al 90%, TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H₂O durante 35 minutos a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como trifluoroacetato de (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metanosulfonilamino-propionamida (28 mg, 0,042 mmol, 32%).

[M+H]⁺ = 553,08.

¹H RMN: (CD₃OD) 1,41 (3H, t, J=7,0Hz), 2,60 (3H, s), 2,69-2,75 (1H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,09 (1H, dd, J=13,7, 6,5Hz), 4,04 (2H, q, J=7,0Hz), 4,13 (3H, m), 4,39 (2H, s), 4,62 (1H, dd, J=8,1, 6,6Hz), 6,87 (2H, d, J=8,6Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6Hz), 7,23 (2H, t, J=6,6Hz), 7,25-7,32 (5H, m), 7,41 (2H, d, J= 8,1Hz).

EJEMPLO 3**N-[(R)-1-1-(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida****A. Éster bencilico del ácido {(S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etil}-carbámico**

Se disolvió 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido (S)-2-benciloxicarbonilamino-3-fenil-propiónico (4,25 g, 10,72 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió 1-(N-Boc-aminometil)-4-(aminometil)benceno (2,79 g, 11,79 mmol) seguido de trietilamina (3,25 g, 32,16 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se trituró con éter de pet. (60°C-80°C) y EtOAc para dar un sólido blanco identificado como éster bencilico del ácido {(S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etil}-carbámico (3,88 g, 7,49 mmol, 70%).

[M+H]⁺ = 518,28, 540,32 (M+Na).

B. Éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico

Se disolvió éster bencilico del ácido {(S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etil}-carbámico (3,66 g, 7,08 mmol) en metanol (200 ml). Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (500 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual el catalizador se separó por filtración a través de celite y el residuo se lavó con metanol (30 ml), los filtrados combinados se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (2,627 g, 6,85 mmol, 97%).

[M+H]⁺ = 384,37

C. Ácido (R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico

Se disolvió ácido (R)-2-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (4,0 g, 12,93 mmol) en HCl 4M en dioxano (150 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato del ácido (R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (3,18 g, 12,9 mmol, 100%).

[M+H]⁺ = 210,18

D. Ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico

Se disolvió clorhidrato del ácido (R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (3,17 g, 12,9 mmol) en una solución de hidróxido sódico (1,14 g, 28,38 mmol) en agua (100 ml). Se añadió cloroformiato de bencilo (2,64 g, 15,48 mmol) en dioxano (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después de lo cual el dioxano se eliminó a vacío. El residuo acuoso se lavó con éter dietílico (1 x 100 ml), se acidificó a pH 2 con HCl 1M y se extrajo con cloroformo (2x200 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (4,0 g, 11,65 mmol, 90%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344,20$.

10 **E. Éster bencilico del ácido [(R)-1-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil-carbámico**

15 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-amino-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (2,63 g, 6,86 mmol) en CH_2Cl_2 (100 ml) y DMF (5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió ácido (R)-2-benciloxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (2,59 g, 7,54 mmol) seguido de HOBt (1,11 g, 8,23 mmol) y trietilamina (2,08 g, 20,57 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (1,45 g, 7,54 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml) y se lavó con NaHCO_3 (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se trituró con acetato de etilo y de éter de pet. (60°C-80°C) para dar un sólido blanco identificado como éster bencilico del ácido [(R)-1-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (3,55 g, 5,01 mmol, 73%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 709,34$.

25 **F. Éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico**

30 Se disolvió éster bencilico del ácido [(R)-1-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (3,55 g, 5,00 mmol) en metanol (200 ml). Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (500 mg) a presión atmosférica y temperatura ambiente durante una hora, después de lo cual el catalizador se separó por filtración a través de Celite y el residuo se lavó con metanol (30 ml), los filtrados combinados se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (2,8 g, 4,87 mmol, 97%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 575,37$.

35 **G. Éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico**

40 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (3,45 g, 5,99 mmol) en diclorometano (150 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (1,01 g, 7,19 mmol) seguido de trietilamina (1,82 g, 17,98 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se diluyó con CHCl_3 (150 ml), esta solución se lavó con KHSO_4 0,3 M (1x50 ml), solución saturada de NaHCO_3 (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío. El residuo se trituró con éter de pet. (60°C-80°C) y EtOAc para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (3,06 g, 4,51 mmol, 75%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 679,34$.

50 **H. Clorhidrato de N-[(R)-1-((S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**

55 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (2,86 g, 4,21 mmol) en HCl 4M en dioxano (150 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se precipitó a partir de etanol para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de N-[(R)-1-((S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (2,1 g, 3,41 mmol, 81%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 579,34$.

60 ^1H RMN: (CD_3OD), 1,40 (3H, t, J= 6,9 Hz), 2,91-2,99 (3H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 4,02 (2H, q, J= 6,9 Hz), 4,08 (2H, s), 4,41 (1H, d, J= 15,5 Hz), 4,51 (1H, d, J= 15,5 Hz), 4,66-4,69 (2H, m), 6,82 (2H, d, J= 8,4 Hz), 7,10 (2H, d, J= 8,2 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,25-7,38 (7H, m), 7,44-7,59 (3H, m), 7,72 (2H, d, J= 7,8 Hz).

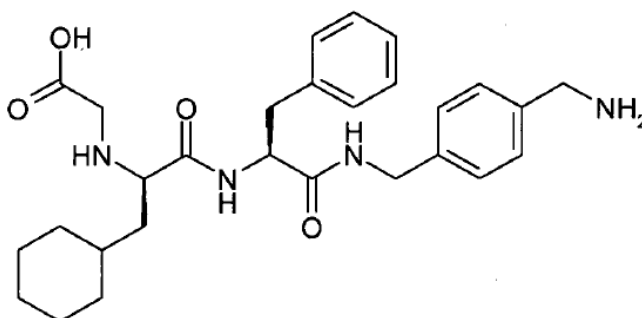
EJEMPLO 3b

65 **Clorhidrato de N-[(R)-1-((S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**

Se agitó éster terc-butílico del ácido [4-((S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil]-carbámico (10,0 g, 14,7 mmol) en cloruro de hidrógeno/acetato de etilo (3,7 M, 250 ml) a temperatura ambiente. Después de dos horas la mezcla se filtró, se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml) y se secó para proporcionar un sólido (7,9 g). Una porción del sólido (0,106 g) se suspendió en una mezcla de acetonitrilo (2,1 ml) y agua (0,32 ml), se agitó y se calentó a 77°C. Se añadieron sucesivamente a la mezcla alícuotas de agua adicionales (0,05 ml) hasta que se observó la disolución. A continuación, la mezcla agitada se enfrió a la temperatura ambiente durante la noche. El sólido resultante se aisló mediante filtración y se secó a vacío a 40°C para proporcionar clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (0,067 g, 3,41 mmol, 81%). La ¹H RMN (CD₃OD) fue idéntica a la del Ejemplo 3, Etapa H.

EJEMPLO 4

Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético



A. Éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico

Se disolvió clorhidrato de 4-aminometilbenzonitrilo (1,53 g, 9,1 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster del ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-fenilpropiónico (3,00 g, 8,3 mmol) seguido de trietilamina (2,51 g, 25 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se cristalizó a partir de EtOAc/éter de pet. (60°C-80°C) para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico (2,71 g, 7,1 mmol, 86%).

[M+H]⁺ = 380,13

B. Clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-3-fenil-propionamida

Se trató éster terc-butílico del ácido [(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-carbámico (2,71 g, 7,1 mmol) con HCl/dioxano 4M (150 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-3-fenil-propionamida (2,24 g, 7,1 mmol, 99%).

[M+H]⁺ = 280,14

C. Éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-carbámico

Se disolvió clorhidrato de (S)-2-amino-N-(4-ciano-bencil)-3-fenil-propionamida (500 mg, 1,58 mmol) en CH₂Cl₂ (30 ml) y DMF (3 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió Boc-DCHA-OH (473 mg, 1,74 mmol) seguido de HOBt (257 mg, 1,74 mmol) y trietilamina (481 mg, 4,75 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (339 mg, 1,74 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (100 ml) y se lavó con NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente ciclohexano al 60%, EtOAc al 40%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un sólido espumoso blanco identificado como éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-carbámico (799 mg, 1,50 mmol, 95%).

[M+H]⁺ = 533,18

D. Clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida

Se trató éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-carbámico (799 mg, 1,5 mmol) con HCl/dioxano 4M (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se

eliminó el disolvente para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida (703 mg, 1,5 mmol, 100%).

$[M+H]^+ = 433,06$

5 E. Éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético

Se disolvió clorhidrato de (R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida (290 mg, 0,62 mmol) en acetonitrilo (10 ml). Se añadió bromoacetato de terc-butilo (144 mg, 0,74 mmol) seguido de diisopropiletilamina (160 mg, 1,24 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 2 días, después de lo cual se diluyó con cloroformo (100 ml), se lavó con agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente éter de pet. al 25% (60°C-80°C), EtOAc al 75%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (240 mg, 0,44 mmol, 71%).

$[M+H]^+ = 547,30$.

20 F. Éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[(S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético

Se disolvió éster terc-butílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-ciano-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (240 mg, 0,44 mmol) en metanol (25 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadieron cloruro de níquel (II) hexahidrato (10,4 mg, 0,44 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (192 mg, 0,88 mmol) seguido de borohidruro sódico (116 mg, 3,1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 3 días. El MeOH se eliminó por evaporación. El residuo se disolvió en CHCl_3 (70 ml), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para dar un aceite amarillo. Se purificó mediante cromatografía ultrarrápida, eluyente de éter de pet. al 40% (60°C-80°C), EtOAc al 60%, para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[(S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (65 mg, 0,10 mmol, 23%).

$[M+H]^+ = 651,44$.

35 G. Ditrifluoroacetato del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético

Se trató éster terc-butílico del ácido ((R)-1-[(S)-1-[4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (65 mg, 0,1 mmol) con ácido trifluoroacético (4 ml) y CH_2Cl_2 (2 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire prep C18 OBD. 19x250 mm, 10 μ), del 10% al 90%, TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H₂O durante 35 minutos a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y liofilizaron para dar un sólido blanco identificado como ditrifluoroacetato del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético (46 mg, 0,064 mmol, 64%).

$[M+H]^+ = 495,28$.

¹H RMN: (CD_3OD) 0,78-0,98 (2H, m), 1,10-1,25 (4H, m), 1,53-1,70 (7H, m), 2,97 (1H, dd, J=14,0, 10,5Hz), 3,25 (1H, dd, J=14,1, 5,2Hz), 3,74 (2H, s), 4,01 (1H, dd, J=8,1, 6,1Hz), 4,15 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,76 (1H, dd, J=10,5, 5,2Hz), 7,28-7,38 (7H, m), 7,45 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,83 (1H, t, J= 5,9Hz).

Los compuestos de las Tablas 1 a 5 se sintetizaron como se describe para los Ejemplos 1 al 4 (anteriores) y 199 a 201 (más adelante).

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

40

45

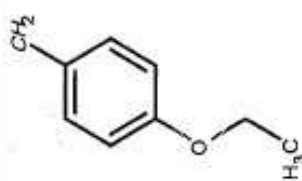
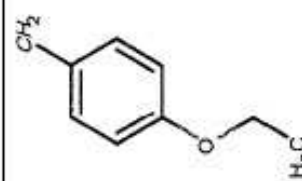
50

55

60

65

Tabla 1

Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	mvz
5	H	H		H	fenilo	H	H	H	475,3
6	H	H		H	fenilo	H	H	F	493,3

5

10

15

20

25

30

35

40

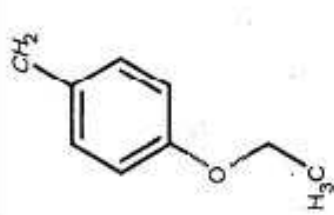
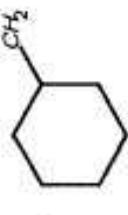
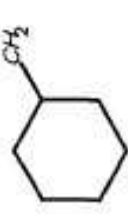
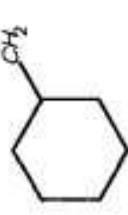
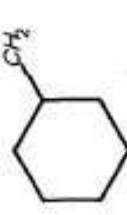
45

50

55

60

65

7	R1	CH ₃ CH ₂ CO	R2	H	R3		R4	H	Ariilo	fenilo	R6	H	R7	H	R8	F	m/z	549,3
8			R2	H	R3		R4	H		fenilo	R6	H	R7	H	R8	H	m/z	315,2
9			R2	CH ₃	R3		R4	H		fenilo	R6	H	R7	H	R8	H	m/z	465,3
10			R2	H	R3		R4	H		fenilo	R6	H	R7	H	R8	H	m/z	493,2
11			R2	H	R3		R4	H		fenilo	R6	H	R7	H	R8	H	m/z	515,2

5

10

15

20

25

30

35

40

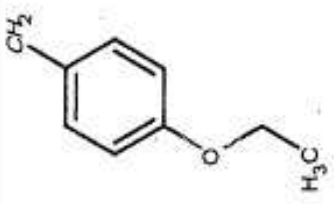
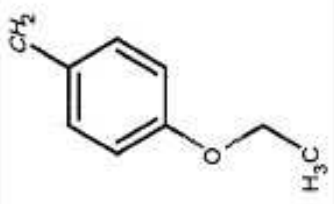
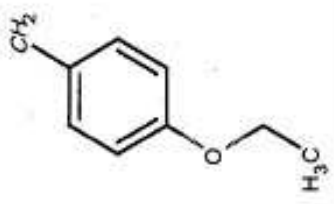
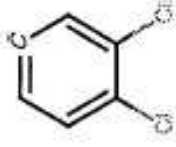
45

50

55

60

65

Nº de Ej.	12	13	14
R1	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃	H
R2	H	CH ₃	H
R3			
R4	H	H	H
Arilo	fenilo	fenilo	
R6	H	H	H
R7	Cl	H	H
R8	H	H	H
m/z	565,1	503,2	543,2 y 545,2

5

10

15

20

25

30

35

40

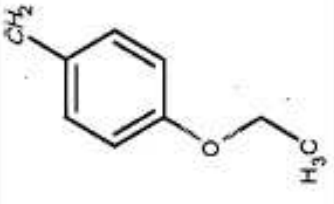
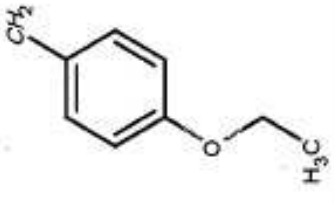
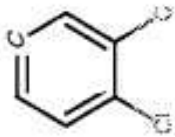
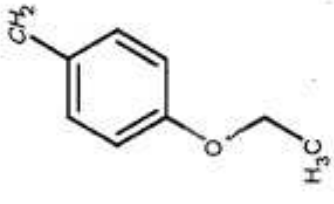
45

50

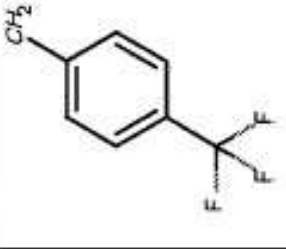
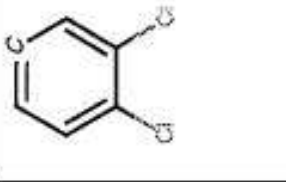
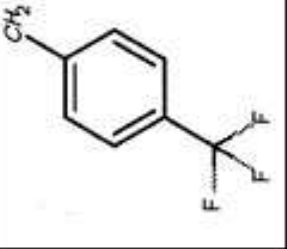
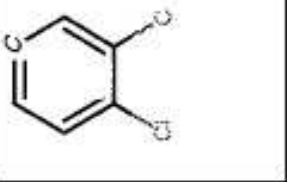
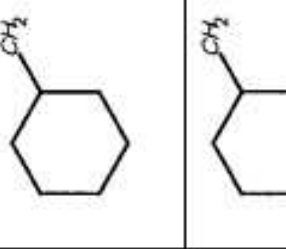
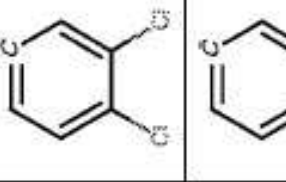
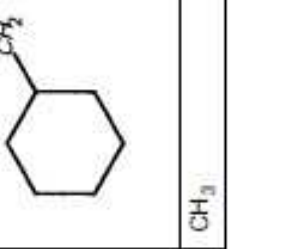
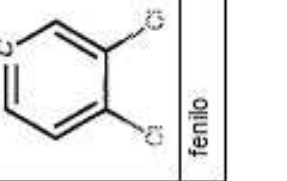
55

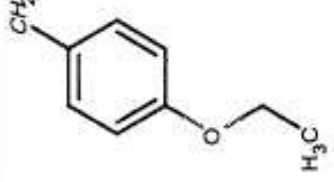
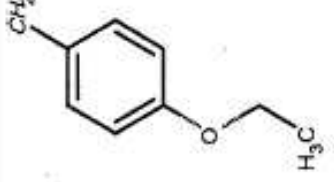
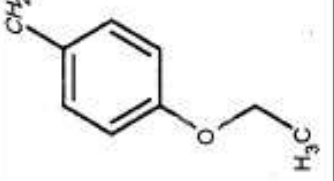
60

65

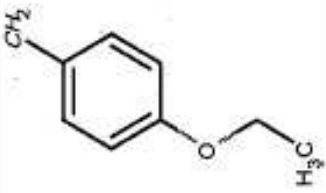
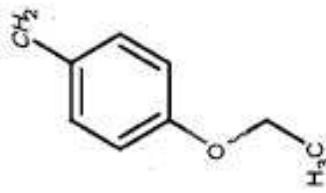
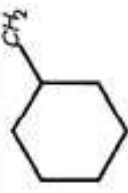
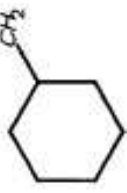
Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
15	PhSO ₂	H		H	fenilo	H	H	H	615,2
16	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	599,1 y 601,2
17	HOO CCH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	533,2

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

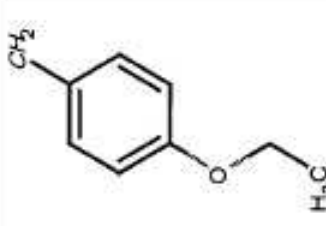
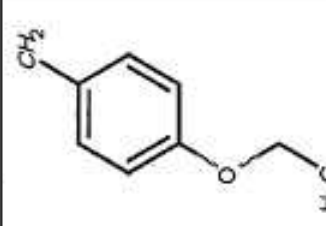
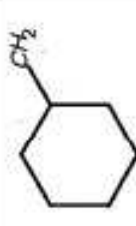
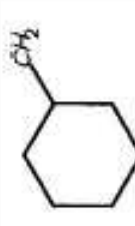
Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
18	H	H		H		H	H	H	567,1 y 569,1
19	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	623,2 y 625,2
20	H	H		H		H	H	H	505,2 y 507,2
21	CH ₃ CH ₂ CO	H		H		H	H	H	561,2 y 563,2
22	PhCO	H	CH ₃	H	fenilo	H	H	H	459,2

5											
10											
15											
20											
25											
30											
35											
40											
45											
50											
55											
60											
65											
	Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z	
	23	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	CH ₃	fenilo	H	H	Cl	565,1
	24	CH ₃ CH ₂ CO	H		H	CH ₃	fenilo	CH ₃	H	H	545,3
	25	H	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	H	489,2

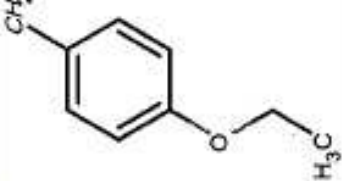
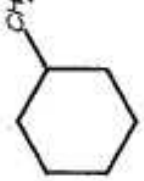

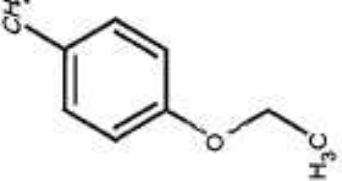
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

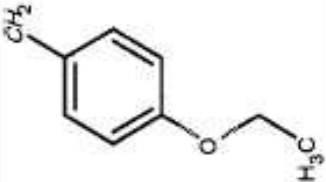
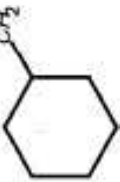
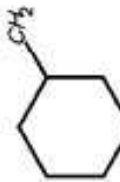
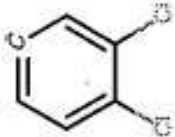
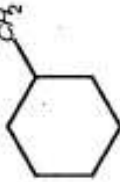
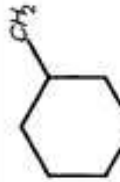
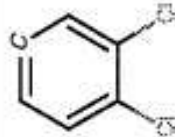
Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
26	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$	H		CH_3	fenilo	H	H	H	545,2
27	CH_3	H		H	fenilo	H	H	H	489,3
28	HOOCCH_2	H	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$	H	fenilo	H	H	H	455,3
29	HOOCCH_2	CH_3		H	fenilo	H	H	H	509,3
30	HOOCCH_2	H		CH_3	fenilo	H	H	H	509,3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

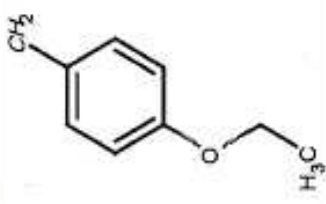
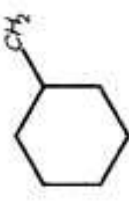
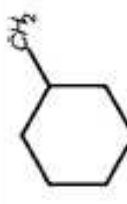
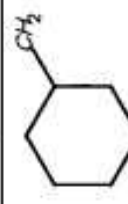
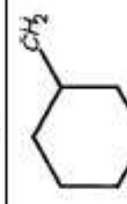
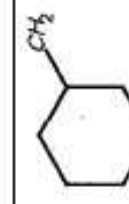
Nº de E.J.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
31	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃		H	fenilo	H	H	H	545,3
32	CH ₃ CH ₂ CO	H		CH ₃	fenilo	H	H	F	563,3
33	CH ₃	H		H	fenilo	H	H	H	451,4
34	HOOCCCH ₂	H		CH ₃	fenilo	H	H	F	527,3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

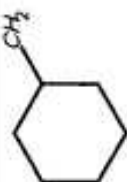
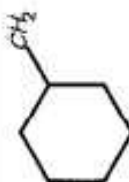
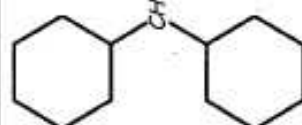
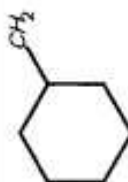
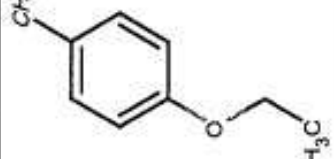
Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
35	n-Pr	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	531,4
36	HOCCCH ₂	H		H	fenilo	CH ₃	H	H	509,3
37	n-Pr	H		H	fenilo	H	H	H	479,4
38	PhOO	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	593,3

Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
39	CH ₃ CO	H		CH ₃	fenilo	H	H	H	531,3
40	CH ₃	H		H	fenilo	H	H	F	469,3
41	CH ₃	H		H		H	H	F	537,2 y 539,2
42	HOOCCH ₂	CH ₃		H	fenilo	H	H	F	527,3
43	HOOCCH ₂	CH ₃		H		H	H	F	595,3 y 597,3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Artlo	R6	R7	R8	m/z
44	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCO}$	H		CH_3	fenilo	H	H	H	559,3
45	n-Pr	CH_3		H	fenilo	H	H	H	493,4
46	$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2$	H		H	fenilo	H	H	H	509,3
47	$\text{CH}_3\text{OCOCH}_2$	CH_3		H	fenilo	H	H	H	523,3
48	NH_2COCH_2	CH_3		H	fenilo	H	H	H	508,3
49	HOCH_2CH_2	CH_3		H	fenilo	H	H	H	495,4

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Nº de Ej.	R1	R2	R3	R4	Arilo	R6	R7	R8	m/z
50	NH ₂ COCH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	494,3
51	HOCH ₂ CH ₂	H		H	fenilo	H	H	H	481,3
52	H	H		H	fenilo	H	H	H	519,3
53	n-Pr	n-Pr		H	fenilo	H	H	H	521,3
54	1-NaphCO	H		H	fenilo	H	H	H	629,3

5

10

15

20

25

30

35

40

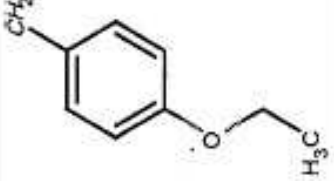
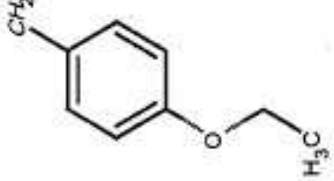
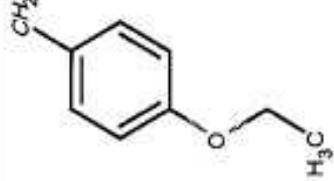
45

50

55

60

65

Nº de Ej.	55	56	57
R1	4-ClPhCO	4-CF ₃ PhCO	4-Ph-PhCO
R2	H	H	H
R3			
R4	H	H	H
Ariilo	fenilo	fenilo	fenilo
R6	H	H	H
R7	H	H	H
R8	H	H	H
m/z	613,3	647,3	655,3

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

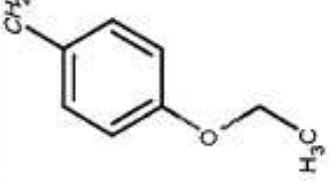
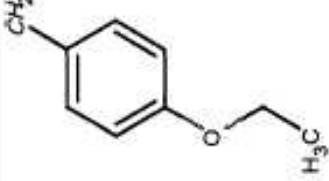
Nº de Ej.	58	59
R1	2,4-diCl-PhCO	3,4-diF-PhCO
R2	H	H
R3		
R4	H	H
Arilo	fenilo	fenilo
R6	H	H
R7	H	H
R8	H	H
m/z	647,3	615,3

Tabla 2

5

10

15

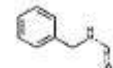
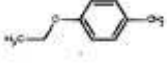

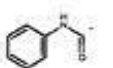
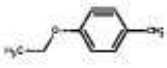

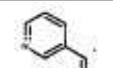
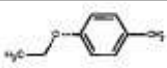


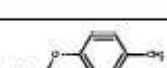

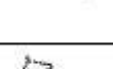



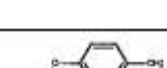

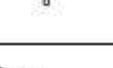


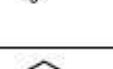








20

Nº de ejemplo	*	&	R1	R2	R4	R5	m/z
60	separado pero no confirmado	R	H	H	H	OH	491,2
61		R	H	H	H	OH	491,2
62	separado pero no confirmado	R	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	OH	547,2
63		R	CH ₃ CH ₂ CO	H	H	OH	547,3
64	separado pero no confirmado	R	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃ CH ₂	H	559,3
65		R	CH ₃ CH ₂ CO	H	CH ₃ CH ₂	H	559,3
66	S	S	CH ₃ CH ₂ CO	CH ₃	H	H	545,3

Tabla 3

Nº de ejemplo		m/z
67		557,17

Tabla 4

N° de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
68			H	H		607,99
69			H	H		594,04
70			H	H		580,19
71			H	H		580,18
72			H	H		585,15
73			H	H		585,15
74			H	H		542,95
75			H	H		585
76			H	H		572,99
77			H	H		560,28

5

10

15

20

25

30

35

40


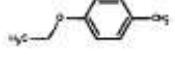


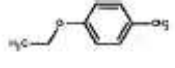

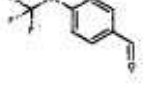
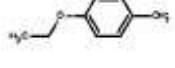


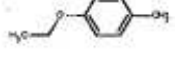


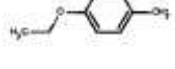

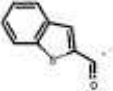
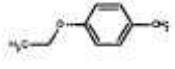

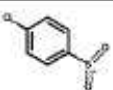
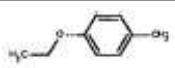


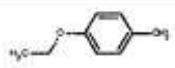


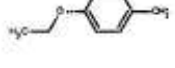

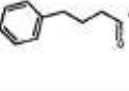
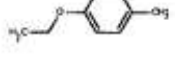


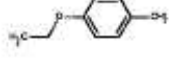

45


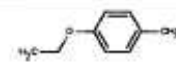

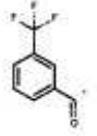
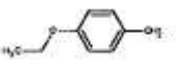


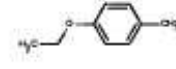


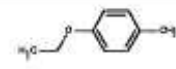

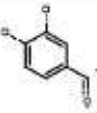
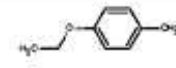

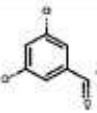
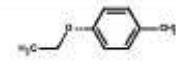


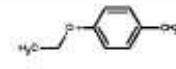


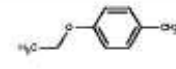


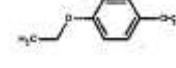


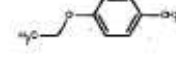

50

55

60

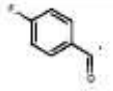
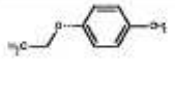

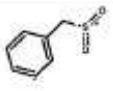
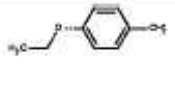

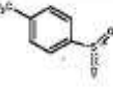
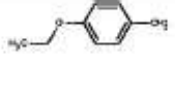

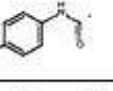
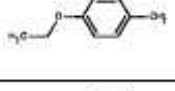

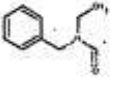
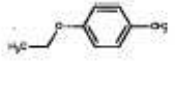

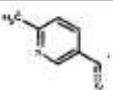
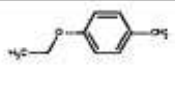


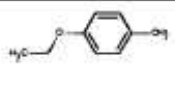

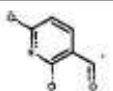
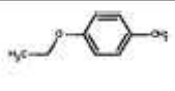

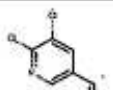
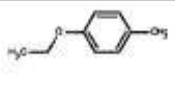

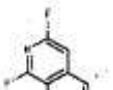
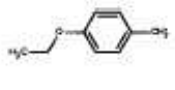


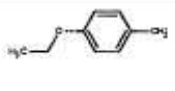

65

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
78			H	H		602,26
79			H	H		570,13
80			H	H		663,12
81			H	H		580,18
82			H	H		597,2
83			H	H		635,14
84			H	H		649,13
85			H	H		594,10
86			H	H		607,18
87			H	H		621,2
88			H	H		613,1

N° de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 89			H	H		613,1
10 90			H	H		647,1
15 91			H	H		637,21
20 92			H	H		594,12
25 93			H	H		647,05
30 94			H	H		647,05
35 95			H	H		610,11
40 96			H	H		605,17
45 97			H	H		650,16
50 98			H	H		636,16

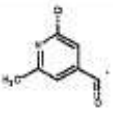
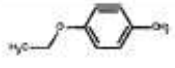

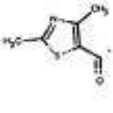
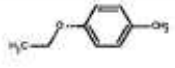

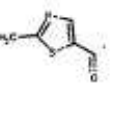
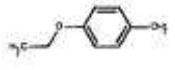

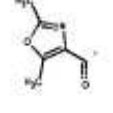
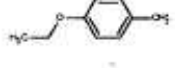

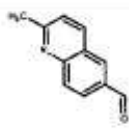
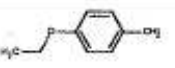

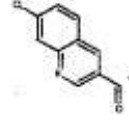
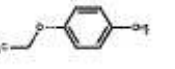

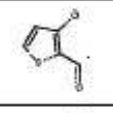
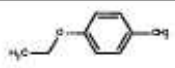

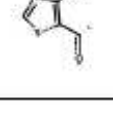
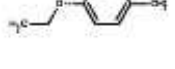

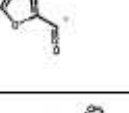


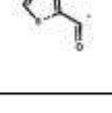
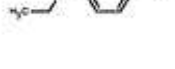

60

65

N° de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 99			H	H		597,14
10 100			H	H		629,15
15 101			H	H		686,14
20 102			H	H		628,1
25 103			H	H		636,1
30 104			H	H		594,04
35 105			H	H		594,06
40 106			H	H		648,09
45 107			H	H		648,07
50 108			H	H		633,87
55 109			H	H		585,12

60

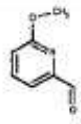
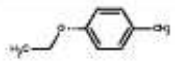

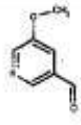
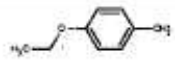

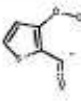
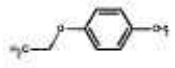

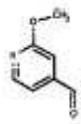
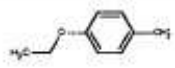

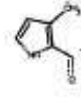
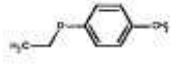

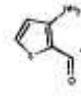
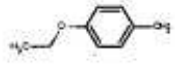





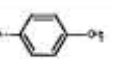


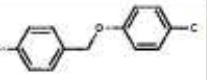


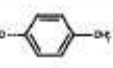


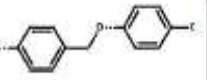

65

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 110			H	H		649,92 (M+Na)
10 111			H	H		613,95
15 112			H	H		599,92
20 113			H	H		597,75
25 114			H	H		644,13
30 115			H	H		664,06
35 116			H	H		618,97
40 117			H	H		600,06
45 118			H	H		569,04
50 119			H	H		599,04

55


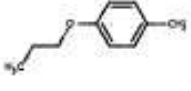


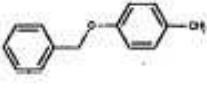


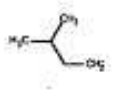


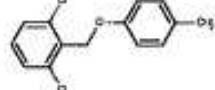


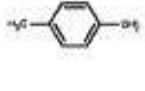


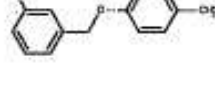


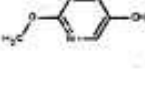


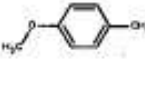





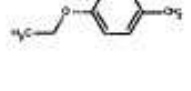


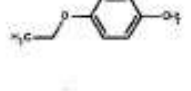

60

65


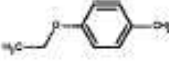


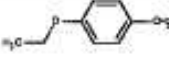


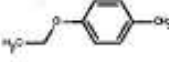
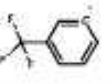

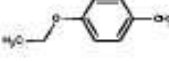


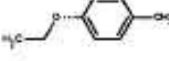


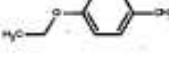


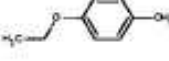


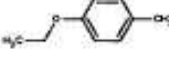


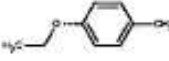





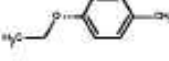


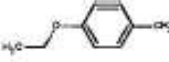

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 120			H	H		610,01
10 121			H	H		610,06
15 122			H	H		615,05
20 123			H	H		610,07
25 124			H	H		582,06
30 125			H	H		600,57
35 126			H	H		541,21
40 127			H	H		569,11
45 128			H	H		675,1
50 129			H	H		551,15
55 130			H	H		659,12

60


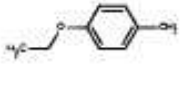


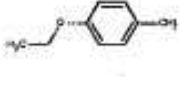


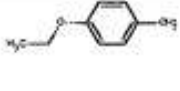


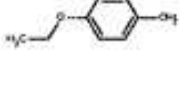

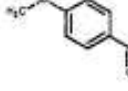
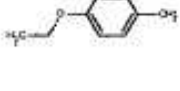


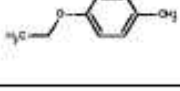


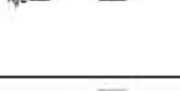


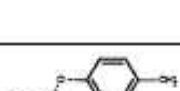


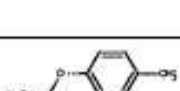


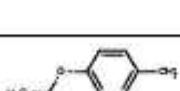




65

5	N° de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
10	131			H	H		594,05
15	132			H	H		642,12
20	133			H	H		501,21
25	134			H	H		709,12
30	135			H	H		548,94
35	136			H	H		659,12
40	137			H	H		566,09
45	138			H	H		565,1
50	139			H	H		535,11
55	140			H	H		580,06
60	141			H	H		647,04 y 649,06

65



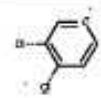

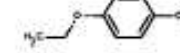


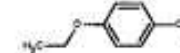


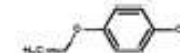


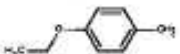
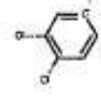

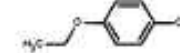


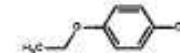
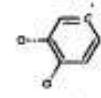

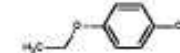
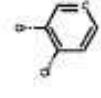

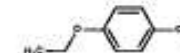


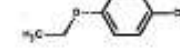




Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 142			H	H		612,94
10 143			H	H		596,93
15 144			H	H		646,96
20 145			H	H		580,13
25 146			H	H		608,97
30 147			H	H		579,95
35 148			H	H		646,97
40 149			H	H		618,93 (M+Na)
45 150			H	H		606,88 (M+Na)
50 151			H	H		584,98
55 152			H	H		586,03
60 153			H	H		635,05

65


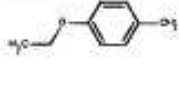


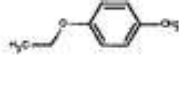


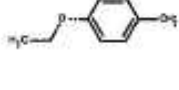

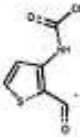
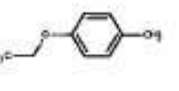


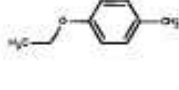


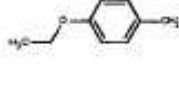


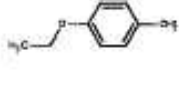


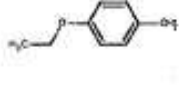


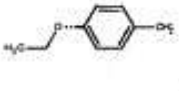


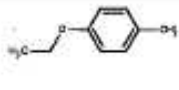

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 154			H	F		596,93
10 155			H	Cl		612,92
15 156			H	CF ₃		646,9
20 157			H	H		586,26
25 158			H	H		610,02
30 159			H	Cl		614,29
35 160			H	H		610,35
40 161			H	H		616,03
45 162			H	H		585,98
50 163			H	H		614,05
55 164			H	H		616,05

60

65


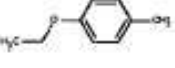


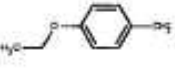

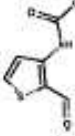


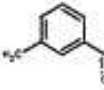
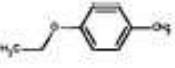


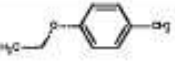

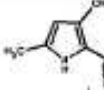
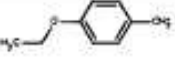


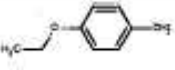

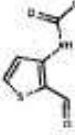



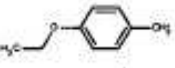

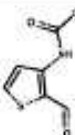
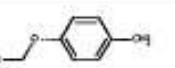

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 165			H	H		648,04 y 650,04
10 166			H	H		532,04
15 167			H	F		598,03
20 168			H	F		598,04
25 169			H	H		653,00 y 654,99
35 170			H	H		532,04
40 171			H	H		648,02 y 650,04
45 172			H	H		653,02
50 173			H	H		614,30
55 174			H	H		571,02
60 175			H	H		620,26

65

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 176			H	H		641,37 (M+Na)
10 177			H	H		569,48
15 178			H	H		636,36
20 179			H	H		642,38
30 180			H	H		597,35
35 181			H	H		600,32
40 182			H	Me		593,29
45 183			H	H		607,26
50 184			H	H		625,22
55 185			H	H		600,32

60

65

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5 186			H	H		638,19
10 187			H	H		588,09
15 188			H	H		698,15
20 189			H	H		594,02
25 190			H	H		594,07
30 191			H	H		596,18
35 192			H	Me		594,05
40 193			H	H		648,16
45 194			H	H		656,47
50 195			H	H		605,52

65


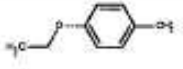

Nº de ejemplo	R1	R3	R4	R8	R9	m/z
5			Me	H		633,18

Tabla 5

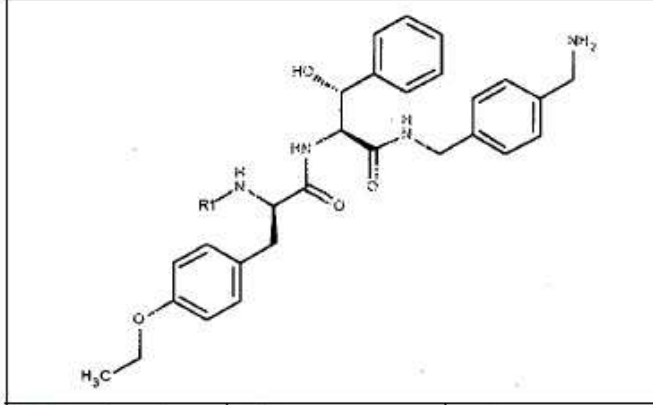


		
Nº de ejemplo	R1	m/z
197		594,48
198		635,06

Tabla 6

Nº de ejemplo	Nombre
5	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
6	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
7	(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
8	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-propionamida
9	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-dimetilamino-propionamida
10	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-((R)-3-ciclohexil-2-propionilamino-propionilamino)-3-fenil-propionamida
11	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-metanosulfonilamino-propionamida
12	(S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
13	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-dimetilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
14	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida

5	15	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-bencenosulfonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
	16	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-propionamida
	17	Ácido [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etilamino]-acético
10	18	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
	19	((R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-2-propionilamino-3-(4-trifluorometil-fenil)-propionamida
15	20	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-ciclohexil-propionamida
	21	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-ciclohexil-2-propionilamino-propionamida
	22	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-etil]-benzamida
20	23	(S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
	24	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-N-metil-3-fenil-propionamida
	25	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-N-metil-propionamida
25	26	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metilamino-3-fenil-propionamida
	27	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-metilamino-propionamida
	28	Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-3-metilbutilamino}-acético
30	29	Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético
	30	Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil)-2-ciclohexil-etilamino)-acético
	31	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(metil-propionilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
35	32	(S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino)-3-fenil-propionamida
	33	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-metilamino-propionamida
40	34	Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil)-2-ciclohexil-etilamino)-acético
	35	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-N-metil-2-propilamino-propionamida
	36	Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencil)-metil-carbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil)-2-ciclohexil-etilamino)-acético
45	37	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-propilamino-propionamida
	38	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	39	(R)-2-acetilamino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-N-metil-propionamida
50	40	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-metilamino-propionamida
	41	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etil]-3-ciclohexil-2-metilamino-propionamida
55	42	Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético
	43	Ácido ((R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil)-metil-amino)-acético
	44	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida
60	45	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-(metil-propilamino)-propionamida
	46	Éster metílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético

65

47	Éster metílico del ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino)-acético
5	48 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(carbamoilmetil-metilamino)-3-ciclohexil-propionamida
49	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-[(2-hidroxi-etil)-metil-amino]-propionamida
50	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(carbamoilmetil-amino)-3-ciclohexil-propionamida
10	51 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-(2-hidroxi-etilamino)-propionamida
52	(R)-2-amino-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3,3-diciclohexil-propionamida
53	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-ciclohexil-2-dipropilamino-propionamida
15	54 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftaleno-1-carboxílico
55	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida
56	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-trifluorometil-benzamida
20	57 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido bifenil-4-carboxílico
58	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida
25	59 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida
60	(R)-2-amino-N-[(1R,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
61	(R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
30	62 (2R,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida
63	(2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-propionamida
35	64 (R)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-etilamino-3-fenil-propionamida
65	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-etilamino-3-fenil-propionamida
40	66 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(S)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(metil-propionilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
67	4-aminometil-bencilamida del ácido (2S,3R)-1-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-3-fenil-pirrolidina-2-carboxílico
68	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(3-bencil-ureido)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
45	69 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-fenil-ureido)-propionamida
70	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida
50	71 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
72	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico
73	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico
55	74 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico
75	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico
60	76 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido hexanoico
77	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-isopropil-ureido)-propionamida
65	78 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-hexil-ureido)-propionamida

	79	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico
5	80	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-trifluorometoxi-benzamida
	81	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
10	82	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-2H-pirazol-3-carboxílico
	83	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico
15	84	(R)-N-[(R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-clorobencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
	85	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-fenilacetilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida
	86	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(3-fenilpropionilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
20	87	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fenil-butiramida
	88	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida
	89	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida
25	90	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida
	91	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido adamantano-1-carboxílico
30	92	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida
	93	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida
	94	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,5-dicloro-benzamida
35	95	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida
	96	(E)-N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-fenil-acrilamida
40	97	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida
	98	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etilcarbamoil]-metil]-benzamida
	99	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida
45	100	(R)-N-[(R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-fenilmetanosulfonilamino-propionamida
	101	(S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-[2-(tolueno-4-sulfonilamino)-acetilamino]-propionilamino]-3-fenil-propionamida
50	102	(R)-N-[(R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-[3-(4-cloro-fenil)-ureido]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
	103	(R)-N-[(R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(3-bencil-3-etil-ureido)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida
55	104	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida
	105	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida
	106	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida
60	107	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida
	108	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida
65	109	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida

	110	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-6-metil-isonicotinamida
5	111	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico
	112	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico
	113	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico
10	114	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-quinolina-6-carboxílico
	115	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 7-cloro-quinolina-3-carboxílico
15	116	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico
	117	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico
	118	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido furan-2-carboxílico
20	119	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico
	120	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 6-metoxi-piridina-2-carboxílico
25	121	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5-metoxi-nicotinamida
	122	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metoxi-tiofeno-2-carboxílico
	123	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida
30	124	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
	125	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico
35	126	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil]-benzamida
	127	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-cloro-fenil)-etil]-benzamida
	128	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(4-cloro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
40	129	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-hidroxifenil)-etil]-benzamida
	130	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(4-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
45	131	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida
	132	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-benciloxi-fenil)-etil]-benzamida
	133	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-3-metil-butil]-benzamida
50	134	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,6-dicloro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
	135	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-p-tolil-etil]-benzamida
	136	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(3-fluoro-benciloxi)-fenil]-etil]-benzamida
55	137	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(6-metoxi-piridin-3-il)-etil]-benzamida
	138	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-metoxi-fenil)-etil]-benzamida
	139	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-fenil-etil]-benzamida
60	140	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	141	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
65	142	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida

5	143	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	144	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	145	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
10	146	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	147	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	148	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-trifluorometil-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
15	149	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	150	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
20	151	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	152	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	153	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
25	154	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	155	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	156	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-trifluorometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
30	157	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
	158	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida
35	159	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
	160	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida
	161	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
40	162	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico
	163	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida
45	164	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida
	165	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
50	166	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida
	167	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
	168	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico
55	169	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico
	170	(R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida
60	171	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
	172	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida
65	173	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida

5	174	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico
	175	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico
	176	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
10	177	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-imidazol-4-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	178	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida
	179	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico
15	180	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	181	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico
	182	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
20	183	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico
	184	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico
25	185	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida
	186	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico
	187	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico
30	188	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico
	189	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida
35	190	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida
	191	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico
40	192	N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	193	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico
	194	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico
45	195	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico
	196	[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico
50	197	N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida
	198	[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico

55

60

65

Tabla 7

Datos de RMN de los ejemplos		
Nº de ejemplo	Disolvente	RMN (ppm)
5	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,80-2,91 (2H, m), 2,94-2,99 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,96-4,10 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,31-4,36 (1H, m), 4,47-4,52 (1H, m), 4,66-4,70 (1H, m), 6,88 (2H, d, J=8,6Hz), 7,02 (2H, d, J=8,6Hz), 7,25-7,40 (7H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,73-8,76(1H, m).

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 560 612 T3

5	6	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,80-2,89 (2H, m), 2,95-3,00 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 4,03-4,13 (3H, m), 4,21 (2H, s), 4,32-4,38 (1H, m), 4,46-4,51 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 6,88 (2H, d, J=8,6Hz), 7,03 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,26-7,37 (5H, m), 7,41-7,47 (1H, m), 8,78-8,80 (1H, m).
10	7	CD ₃ OD	δ 1,02 (3H, t, J=7,7Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,13-2,21 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,81-2,92 (3H, m), 3,12-3,16 (1H, m), 4,05 (2H, q, J=6,9Hz), 4,13 (2H, s), 4,37-4,50 (3H, m), 4,57-4,69 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,05 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,17-7,27 (4H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,46-7,49 (1H, m).
15	8	CD ₃ OD	δ 0,82-0,94 (2H, m), 1,19-1,28 (4H, m), 1,42-1,48 (2H, m), 1,64-1,71 (5H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,88 (1H, q, J=7,6Hz), 4,15 (2H, s), 4,39 (1H, d, J=15,3Hz), 4,52 (1H, d, J=15,3Hz), 4,76-4,79 (1H, m), 7,33-7,37 (7H, m), 7,44 (2H, d, J= 8,1Hz).
20	9	CD ₃ OD	δ 0,84-1,03 (4H, m), 1,13-1,23 (2H, m), 1,52-1,77 (7H, m), 2,93 (6H, s), 2,96-3,02 (1H, m), 3,20-3,30 (1H, m), 3,81 (1H, q, J=3,9Hz), 4,15 (2H, s), 4,47 (2H, q, J=15,4Hz), 4,76 (1H, dd, J=5,3, 10,5Hz), 7,29-7,40 (7H, m), 7,45 (2H, d, J= 8,2Hz).
25	10	CD ₃ OD	δ 0,84-0,92 (2H, m), 1,03 (3H, t, J=7,7Hz), 1,11-1,20 (4H, m), 1,35-1,39 (2H, m), 1,64-1,67 (5H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,39-3,42 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,21-4,26 (1H, m), 4,41-4,42 (1H, m), 4,44-4,57 (1H, m), 4,69-4,75 (1H, m), 7,27-7,44 (9H, m), 8,08(1H, d, J=5,8Hz), 8,49 (1H, d, J= 8,3Hz), 8,63-8,70 (1H, m).
30	11	CD ₃ OD	δ 0,85-0,95 (2H, m), 1,21-1,40 (6H, m), 1,70-1,79 (5H, m), 2,85 (3H, s), 2,95 (1H, dd, J=10,0, 14,0Hz), 3,29 (1H, dd, J=5,5, 14,0Hz), 3,98 (1H, dd, J= 5,6, 8,8Hz), 4,14 (2H, s), 4,43 (2H, s), 4,71 (1H, dd, J=5,4, 10,0Hz), 7,27-7,35 (7H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz).
35	12	CD ₃ OD	δ 1,04 (3H, t, J=7,5Hz), 1,40 (3H, t, J=7,0Hz), 2,15-2,23 (2H, m), 2,74-2,90 (3H, m), 2,97-3,21(2H, m), 3,98-4,13 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,35-4,58 (3H, m), 4,61-4,68 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,04-7,08 (1H, m), 7,12-7,42 (9H, m), 7,55 (1H, d, J= 1,6Hz).
40	13	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,61-2,66 (1H, m), 2,83-2,88 (1H, m), 3,00 (6H, s), 3,02-3,08 (1H, m), 3,29 (1H, dd, J= 12,9, 4,9Hz), 3,98-4,06 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,19-4,21 (1H, m), 4,33-4,45 (2H, m), 6,87 (2H, d, J=8,6Hz), 6,89-7,05 (2H, m), 7,12 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,22-7,27 (5H, m), 7,40 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,61-8,64 (1H, m).
45	14	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,82-2,92 (2H, m), 3,03-3,09 (2H, m), 4,04-4,13 (3H, m), 4,15 (2H, s), 4,30-4,35 (1H, m), 4,48-4,53 (1H, m), 4,65-4,69 (1H, m), 6,87-6,91 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=8,3, 2,0Hz), 7,29 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,43-7,46 (4H, m), 8,74 (1H, t, J= 5,8Hz).
50	15	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,54-2,60 (1H, m), 2,67-2,72 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,91-3,95 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,36-4,49 (2H, m), 4,54-4,58 (1H, m), 6,69-6,72 (2H, m), 6,91 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,24-7,32 (5H, m), 7,41-7,45 (4H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,64-7,66 (2H, m).
55	16	CD ₃ OD	δ 1,03 (3H, t, J=7,6Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,14-2,24 (2H, m), 2,75-2,94 (3H, m), 3,07-3,12 (1H, m), 4,04 (2H, q, J=7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,36-4,51 (3H, m), 4,61-4,65 (1H, m), 6,81-6,84 (2H, m), 7,03-7,09 (3H, m), 7,33 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,38-7,43 (4H, m).
60	17	CD ₃ OD	δ 1,17 (3H, t, J=7,0Hz), 2,49-2,54 (1H, m), 2,74-2,83 (3H, m), 3,32 (2H, s), 3,81 (2H, q, J=7,0Hz), 3,88 (2H, s), 3,90-3,94 (1H, m), 4,08-4,21 (2H, m), 4,30-4,34 (1H, m), 6,60-6,65 (2H, m), 6,77-6,82 (2H, m), 6,94-6,96 (2H, m), 7,01-7,11 (5H, m), 7,17 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,43 (1H, t, J= 6,0Hz).
65	18	CD ₃ OD	δ 2,82-2,88 (1H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,21-4,34 (2H, m), 4,49-4,54 (1H, m), 4,68-4,72 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J=8,2, 2,0Hz), 7,29 (2H, d, J=8,1Hz), 7,34 (2H, d, J=8,0Hz), 7,43-7,48 (4H, m), 7,68 (2H, d, J=8,2Hz), 8,76 (1H, t, J=5,8Hz).
	19	CD ₃ OD	δ 1,02 (3H, t, J=7,6Hz), 2,19 (2H, q, J=7,6Hz), 2,86-2,94 (2H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,37-4,50 (2H, m), 4,61-4,70 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J= 8,3, 2,0Hz), 7,32-7,37 (4H, m), 7,42-7,45 (4H, m), 7,60 (2H, d, J=8,2Hz).
	20	CD ₃ OD	δ 0,82-0,99 (2H, m), 1,15-1,30 (4H, m), 1,44-1,54 (2H, m), 1,62-1,73 (5H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,90 (1H, t, J=7,1Hz), 4,16 (2H, s), 4,38-4,55 (2H, m), 4,77-4,81 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J=8,2, 2,0Hz), 7,37 (2H, d, J=8,1Hz), 7,43-7,52 (4H, m).
	21	CD ₃ OD	δ 0,85-0,94 (2H, m), 1,02-1,22 (7H, m), 1,34-1,42 (2H, m), 1,62-1,69 (5H, m), 2,16-2,27 (2H, m), 2,85-2,92 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 4,14 (2H, s), 4,18-4,24 (1H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,53-4,58 (1H, m), 4,73-4,79 (1H, m), 7,24 (1H, dd, J=8,2, 2,0Hz), 7,38-7,51 (6H, m), 8,11 (1H, d, J=5,6Hz), 8,59 (1H, d, J=8,5Hz), 8,69 (1H, t, J=6,0Hz).

ES 2 560 612 T3

5	22	CD ₃ OD	δ 1,30 (3H, d, J=7,1 Hz), 2,92-2,98 (1 H, m), 3,40 (1H, d, J=4,9Hz), 4,09 (2H, s), 4,41-4,48 (2H, m), 4,54-4,60 (1H, m), 4,68-4,74 (1H, m), 7,24-7,34 (5H, m), 7,38 (4H, s), 7,43-7,49 (2H, m), 7,56-7,60 (1H, m), 7,80-7,82 (2H, m), 8,51 (1H, d, J=8,2Hz), 8,56 (1H, d, J=5,3Hz), 8,66 (1H, t, J=6,0Hz).
10	23	CD ₃ OD	δ 1,03 (3H, t, J=7,6Hz), 1,42 (3H, t, J=7,0Hz), 2,16-2,22 (2H, m), 2,73-2,93 (3H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 4,05 (2H, q, J=6,9Hz), 4,28 (2H, s), 4,37-4,48 (3H, m), 4,60-4,64 (1H, m), 6,82 (2H, d, J=8,6Hz), 7,05 (2H, d, J= 8,7Hz), 7,17 (2H, t, J=6,6Hz), 7,29-7,33 (4H, m), 7,46 (2H, dd, J=9,6,1,4Hz).
15	24	CD ₃ OD	δ 1,08 (3H, t, J=7,7Hz), 1,38-1,42 (3H, m), 2,18-2,25 (2H, m), 2,71-3,07 (7H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,54-4,58 (2H, m), 4,62-4,66 (1H, m), 5,09-5,15 (1H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 7,08-7,21 (4H, m), 7,26-7,38 (4H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,29 (1H, d, J=7,8Hz), 8,35 (1H, d, J= 8,3Hz).
20	25	CD ₃ OD	δ 1,41 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,56-2,68 (2H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,39-3,41 (1H, m), 4,05 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,33-4,38 (1H, m), 4,49-4,55 (2H, m), 5,52-5,56 (1H, m), 6,86-6,89 (2H, m), 7,02 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,28-7,39 (7H, m), 7,43 (2H, d, J=8,1Hz), 8,53 (1H, t, J= 5,8Hz).
25	26	CD ₃ OD	δ 1,05 (3H, t, J= 7,6Hz), 1,39 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,15-2,23 (2H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,83-2,90 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,39-3,41 (1H, m), 4,01 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,13 (2H, s), 4,38-4,50 (2H, m), 4,83-4,87 (1H, m), 5,47-5,51 (1H, m), 6,78-6,82 (2H, m), 7,01 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,22-7,40 (7H, m), 7,43 (2H, d, J= 8,1 Hz), 8,19 (1H, d, J= 6,8Hz), 8,34 (1H, t, J= 6,0Hz).
30	27	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,66 (3H, s), 2,78-2,90 (1H, m), 3,01-3,15 (3H, m), 4,02-4,10 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,34-4,47 (2H, m), 4,59-4,70 (1H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 6,97-7,02 (2H, m), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26-7,34 (5H, m), 7,42 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,69 (1H, t, J= 5,8Hz).
35	28	CD ₃ OD	δ 0,81-0,83 (6H, m), 1,10-1,18 (1H, m), 1,48-1,55 (1H, m), 1,58-1,65 (1H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,25-3,30 (1H, m), 3,75 (2H, s), 3,92-3,96 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,48-4,53 (2H, m), 4,75-4,79 (1H, m), 7,27-7,40 (7H, m), 7,46 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,83 (1H, t, J= 5,9Hz).
40	29	CD ₃ OD	δ 0,70-1,03 (6H, m), 1,37-1,69 (7H, m), 2,81-2,87 (4H, m), 3,06-3,11 (1H, m), 3,72-3,96 (3H, m), 3,99 (2H, s), 4,26-4,37 (2H, m), 4,58-4,62 (1H, m), 7,13-7,24 (7H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,72 (1H, t, J= 5,9Hz).
45	30	CD ₃ OD	δ 0,75-0,93 (3H, m), 1,20-1,31 (5H, m), 1,54-1,81 (5H, m), 3,02 (3H, s), 3,08-3,17 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,81 (2H, s), 4,15 (2H, s), 4,45-4,53 (3H, m), 5,65-5,71 (1H, m), 7,27-7,39 (5H, m), 7,41 (2H, d, J= 8,1Hz), 7,48 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,67 (1H, t, J= 5,9Hz).
50	31	CD ₃ OD	δ 0,67-0,71 y 0,77-0,80 (3H, m), 1,19-1,24 (3H, m), 1,99-2,11 (2H, m), 2,65-2,83 (5H, m), 2,91-3,09 (2H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,17-4,32 (2H, m), 4,43-4,54 (1H, m), 4,77-4,82 (1H, m), 6,62-6,69 (2H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 6,98-7,20 (7H, m), 7,21-7,26 (2H, m), 7,69 (1H, d, J= 7,9Hz), 8,26-8,29 y 8,40-8,43 (1H, m).
55	32	CD ₃ OD	δ 1,02-1,10 (3H, m), 1,40 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,11-2,24 (2H, m), 2,51-2,63 (2H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,36-3,41 (1H, m), 3,98-4,03 (2H, m), 4,20 (2H, s), 4,38-4,51 (2H, m), 4,85 (1H, t, J= 7,3Hz), 5,46-5,50 (1H, m), 6,77-6,85 (2H, m), 7,00-7,08 (2H, m), 7,11-7,18 (2H, m), 7,21-7,36 (5H, m), 7,42-7,48 (1H, m), 8,43 (1H, t, J= 6,1Hz).
60	33	CD ₃ OD	δ 0,63-0,80 (2H, m), 0,87-1,08 (4H, m), 1,32-1,54 (7H, m), 2,50 (3H, s), 2,79-2,85 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,66-3,70 (1H, m), 3,99 (2H, s), 4,27-4,36 (2H, m), 4,59-4,65 (1H, m), 7,13-7,24 (7H, m), 7,30 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,71 (1H, t, J= 5,9Hz), 8,80 (1H, d, J= 7,6Hz).
65	34	CD ₃ OD	δ 0,75-0,91 (3H, m), 1,20-1,33 (5H, m), 1,55 (1H, d, J= 12,3Hz), 1,62-1,71 (3H, m), 1,80 (1H, d, J= 12,5Hz), 3,02 (3H, s), 3,08-3,18 (1H, m), 3,45-3,50 (1H, m), 3,83-3,87 (2H, m), 4,23 (2H, s), 4,46-4,52 (3H, m), 5,66-5,72 (1H, m), 7,21-7,41 (7H, m), 7,52 (1H, t, J=7,8Hz), 8,77 (1H, t, J= 6,0Hz).
	35	CD ₃ OD	δ 0,83 (3H, t, J= 7,4Hz), 1,24-1,30 (3H, m), 1,51-1,62 (2H, m), 2,64 (3H, s), 2,65-2,89 (5H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,85-3,96 (2H, m), 3,98 (2H, s), 4,16-4,22 (1H, m), 4,28-4,37 (1H, m), 4,47-4,50 (1H, m), 5,29 (1H, t, J= 8,1Hz), 6,67-6,75 (2H, m), 6,87-6,90 (2H, m), 7,09 (2H, d, J= 8,2Hz), 7,15-7,29 (7H, m), 8,42 (1H, t, J= 6,0Hz).
	36	CD ₃ OD	δ 1,15-1,30 (6H, m), 1,52-1,76 (7H, m), 2,89-3,02 (4H, m), 3,10-3,19 (1H, m), 3,73-3,80 (2H, m), 3,99-4,05 (1H, m), 4,12-4,14 (2H, m), 4,48-4,59 (1H, m), 4,71-4,80 (1H, m), 5,08-5,16 (1H, m), 7,19-7,49 (9H, m).
	38	CD ₃ OD	δ 1,39 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,66-2,71 (1H, m), 2,79-2,94 (2H, m), 3,01 (3H, s), 3,38-3,43 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 4,07-4,14 (2H, m), 4,40-4,50 (2H, m), 5,03-5,09 (1H, m), 5,52-5,56 (1H, m), 6,78-6,86 (2H, m), 7,05-7,18 (2H, m), 7,20-7,71 (12H, m), 7,73-7,81 (2H, m), 8,37 (1H, t, J= 6,0Hz), 8,58 (1H, d, J= 6,7Hz).

ES 2 560 612 T3

5	39	CD ₃ OD	δ 1,39 (3H, t, J= 7,0Hz), 1,93 (3H, s), 2,50-2,63 (2H, m), 2,81-2,90 (1H, m), 2,95 (3H, s), 3,34-3,41 (1H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,33-4,51 (2H, m), 4,82-4,89(1H, m), 5,46-5,50 (1H, m), 6,78-6,85 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m), 7,09-7,36 (7H, m), 7,39-7,43 (2H, m), 8,29 (1H, t, J= 6,0Hz).
10	40	CD ₃ OD	δ 0,61-0,81 (2H, m), 0,88-1,05 (4H, m), 1,34-1,54 (7H, m), 2,51 (3H, s), 2,80-2,86 (1H, m), 3,08-3,13 (1H, m), 3,67-3,70 (1H, m), 4,07 (2H, s), 4,27-4,37 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,13-7,24 (5H, m), 7,34 (1H, t, J= 7,9Hz), 8,73 (1H, t, J= 6,0Hz).
15	41	CD ₃ OD	δ 0,73-1,25 (6H, m), 1,50-1,69 (7H, m), 2,67 (3H, s), 2,94-3,00 (1H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,23 (2H, s), 4,44-4,54 (2H, m), 4,76-4,80 (1H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J= 8,3, 2,0 Hz), 7,45-7,56 (3H, m), 8,91 (1H, t, J= 5,9Hz), 8,97 (1H, d, J= 7,7Hz).
20	42	CD ₃ OD	δ 0,83-1,19 (6H, m), 1,53-1,85 (7H, m), 2,94-3,08 (4H, m), 3,21-3,26 (1H, m), 3,87-4,08 (3H, m), 4,22 (2H, s), 4,38-4,55 (2H, m), 4,72-4,76 (1H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,47-7,51 (1H, m), 8,93 (1H, t, J= 6,0Hz), 9,05 (1H, d, J= 7,2Hz).
25	43	CD ₃ OD	δ 0,78-0,97 (4H, m), 1,03-1,20 (2H, m), 1,47-1,50 (1H, m), 1,54-1,63 (5H, m), 1,75-1,82 (1H, m), 2,92-2,95 (1H, m), 2,98 (3H, s), 3,19-3,24 (1H, m), 3,98-4,13 (3H, m), 4,19 (2H, s), 4,38-4,52 (2H, m), 4,70-4,74 (1H, m), 7,17-7,20 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J= 8,3, 2,0 Hz), 7,37-7,52 (3H, m), 8,92 (1H, t, J= 5,9Hz), 9,08 (1H, d, J= 7,3Hz).
30	44	CD ₃ OD	δ 1,01-1,05 (6H, m), 1,40 (3H, t, J=7,0Hz), 2,36-2,62 (3H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 2,96 (3H, s), 3,37-3,42 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,39-4,50 (2H, m), 4,82-4,86 (1H, m), 5,48-5,52 (1H, m), 6,77-6,85 (2H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,22-7,36 (7H, m), 7,39-7,44 (2H, m), 8,37 (1H, t, J= 6,0Hz).
35	45	CD ₃ OD	δ 0,71-1,03 (9H, m), 1,36-1,63 (9H, m), 2,75 (3H, s), 2,81-3,11 (4H, m), 3,71-3,74 (1H, m), 4,00 (2H, s), 4,31-4,33 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 7,14-7,24 (7H, m), 7,30 (2H, d, J=8,2Hz), 8,71 (1H, t, J= 5,8Hz).
40	46	CD ₃ OD	δ 0,78-0,97 (2H, m), 1,09-1,25 (4H, m), 1,54-1,69 (7H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 3,24-3,29 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,94 (2H, d, J= 2,5Hz), 3,99-4,04 (1H, m), 4,15 (2H, s), 4,43-4,53 (2H, m), 4,73-4,77 (1H, m), 7,25-7,38 (7H, m), 7,46 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,83 (1H, t, J= 5,9Hz).
45	47	CD ₃ OD	δ 0,72-1,14 (6H, m), 1,40-1,73 (7H, m), 2,85-2,91 (4H, m), 3,11-3,16 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,93-3,96 (1H, m), 4,04 (2H, s), 4,07-4,18 (2H, m), 4,36 (2H, s), 4,63-4,67 (1H, m), 7,17-7,27 (7H, m), 7,35 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,73 (1H, t, J= 5,9Hz), 8,92 (1H, d, J=7,3Hz).
50	48	CD ₃ OD	δ 0,87-1,17 (6H, m), 1,54-1,79 (7H, m), 2,89 (3H, s), 2,95-3,02 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,79-3,99 (3H, m), 4,15 (2H, s), 4,47 (2H, s), 4,74-4,78 (1H, m), 7,29-7,39 (7H, m), 7,46 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,84 (1H, t, J= 5,8Hz).
55	49	CD ₃ OD	δ 0,75-1,08 (6H, m), 1,41-1,76 (7H, m), 2,85-2,91 (4H, m), 3,11-3,36 (3H, m), 3,78-3,90 (3H, m), 4,04 (2H, s), 4,31-4,41 (2H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 7,18-7,29 (7H, m), 7,35 (2H, d, J= 8,2Hz), 8,76(1H, t, J= 5,9Hz).
60	52	CD ₃ OD	δ, 0,74-0,88 (4H 0,78-2,10 (23H, m), 2,92-3,08 (1H, m), 3,12-3,30 (1H, m), 4,07 (1H, d, 4,2Hz), 4,15 (2H, s), 4,42 (1H, dd, J=15,3, 5,5Hz), 4,52 (1H, dd, J=15,3, 6,0Hz), 4,66 (1H, dd, J=10,2, 5,2Hz), 7,20-7,48 (9H, m), 8,87 (1H, t, J=6,0Hz).
65	53	CD ₃ OD	δ 0,83-1,19 (12H, m), 1,50 (1H, d, J=12,2 Hz), 1,60-1,79 (10H, m), 2,98 (1H, dd, J=10,6, 14,2 Hz), 3,14-3,28 (5H, m), 3,91 (1H, dd, J=3,4, 11,7 Hz), 4,15 (2H, s), 4,47-4,49 (2H, m), 4,77 (1H, dd, J=5,2, 10,5 Hz), H, s7,36-7,41(6H (7H, m), 7,45 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,89-8,92 (1H, m).
	54	CD ₃ OD	δ 1,44 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,81-2,87 (1H, m), 2,95-3,02 (2H, m), 3,19-3,24 (1H, m), 4,03-4,09 (4H, m), 4,46 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,17-7,51 (13H, m), 7,85 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,93 (1H, d, J= 8,5 Hz), 7,90 y 8,00 (1H total, cada uno dd, J= cada uno 7,2 Hz), 8,43 (1H, d, J= 8,1 Hz), 8,63 (1H, t, J= 5,9 Hz), 8,75 (1H, t, J= 7,0 Hz).
	55	CD ₃ OD	δ 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,77-2,83 (H3H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,85-3,97 (4H, m), 4,22-4,26 (1H, m), 4,27-4,39 (1H, m), 4,48-4,54 (2H, m), 6,66-6,68 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01-7,03 (2H, m), 7,11-7,29 (9H, m), 7,31 (1H, d, J= 1,8 Hz), 7,53 (1H,d, J=8,6 Hz), 8,22 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,36-8,44 (2H, m).
	56	CD ₃ OD	δ 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,75-2,83 (4H, m), 2,87-2,99 (1H, m), 3,85-3,89 (2H, m), 3,97 (2H, s), 4,22-4,39 (2H, m), 4,53-4,57 (H1H, m), 6,67 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,95 (2H, d, J =8,5 Hz), 7,02-7,04 (2H, m), 7,11-7,22 (7H, m), 7,60 (2H, d, J= 8,3 Hz), 7,71 (2H, d, J= 8,2 Hz), 8,25 (1H, d, J= 8,0 Hz), 8,42 (1H, t, J= 5,8 Hz).

ES 2 560 612 T3

5	57	CD ₃ OD	δ 1,41 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,91-3,04 (4H, m), 3,15-3,20 (1H, m), 4,01-4,07 (4H, m), 4,40 (1H, d, J= 15,4 Hz), 4,53 (1H, d, J= 15,4 Hz), 4,67-4,71 (2H, m), 6,84 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19-7,24 (2H, m), 7,27-7,37 (9H, m), 7,44-7,54 (2H, m), 7,70-7,73 (4H, m), 7,80-7,82 (1H, m).
10	58	CD ₃ OD	δ 1,42 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,80-2,98 (4H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 4,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,12 (2H, s), 4,39-4,46 (2H, m), 4,68-4,76 (2H, m), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20-7,22 (2H, m), 7,26-7,32 (6H, m), 7,39-7,41 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,54 (1H, t, J = 5,9 Hz).
15	59	CD ₃ OD	δ 1,25 (3H, t, J= 7,0 Hz), 2,77-2,81 (4H, m), 2,97-3,02 (1H, m), 3,87 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,93 (2H, s), 4,26-4,30 (1H, m), 4,35-4,40 (1H, m), 4,48-4,55 (2H, m), 6,68 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,01-7,03 (2H, m), 7,09-7,22 (8H, m), 7,42-7,45 (2H, m), 8,22 (1H, d, J= 8,1 Hz), 8,41 (1H, t, J= 5,8 Hz).
20	60	CD ₃ OD	δ 1,23 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,81-2,87 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,85-3,91 (2H, m), 3,94 (2H, s), 3,96-4,04 (2H, m), 4,18-4,24 (1H, m), 4,53 (1H, d, J= 7,0Hz), 4,84 (1H, d, J=7,1Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 6,88 (2H, d, J= 8,0Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,13-7,23 (5H, m), 7,27-7,31 (2H, m).
25	61	CD ₃ OD	δ 1,43 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,68-2,74 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 4,06 (2H, q, J= 7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,21-4,24 (1H, m), 4,42-4,50 (2H, m), 4,75 (1H, d, J= 4,4Hz), 5,28 (1H, d, J=4,4Hz), 6,85-6,89 (2H, m), 6,97-7,00 (2H, m), 7,30-7,35 (4H, m), 7,38-7,43 (3H, m), 7,5 (2H, d, J= 7,3Hz).
30	62	CD ₃ OD	δ 0,93 (3H, t, J= 7,7Hz), 1,25 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,01-2,11 (2H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,86 (2H, q, J= 7,0Hz), 3,99 (2H, s), 4,22-4,32 (2H, m), 4,41-4,43 (1H, m), 4,46 (1H, d, J= 4,0Hz), 5,13 (1H, d, J= 4,0Hz), 6,64-6,67 (2H, m), 6,91-6,95 (2H, m), 7,14-7,33 (9H, m).
35	63	CD ₃ OD	δ 1,00 (3H, t, J= 7,6Hz), 1,43 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,13-2,19 (2H, m), 2,61-2,66 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 4,04 (2H, q, J=7,0Hz), 4,14 (2H, s), 4,45-4,65 (4H, m), 5,37 (1H, d, J=3,0Hz), 6,77-6,81 (2H, m), 7,01 (2H, d, J= 8,6Hz), 7,28-7,45 (9H, m), 8,00 (1H, d, J=6,9Hz), 8,23 (1H, d, J= 8,4Hz), 8,51 (1H, t, J= 6,0Hz).
40	64	CD ₃ OD	δ 0,98 (3H, t, J= 7,2Hz), 1,06-1,13 (3H, m), 1,40 (3H, t, J= 7,0Hz), 2,19-2,24 (2H, m), 2,71-2,82 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,29-3,35 (1H, m), 3,51-3,60 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,13 (2H, s), 4,35-4,48 (2H, m), 4,78-4,89 (1H, m), 5,12-5,21 (1H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 7,26-7,38 (7H, m), 7,41 (2H, d, J= 8,1Hz), 8,21 (1H, t, J= 6,1 Hz).
45	65	CD ₃ OD	δ 0,96-1,10 (6H, m), 1,33-1,44 (3H, m), 2,10-2,27 y 2,41-2,46 (3H total, m), 2,74-2,97 (2H, m), 3,12-3,23 (1H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,41-3,50 (1H, m), 3,92-4,08 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,34-4,50 (2H, m), 4,60-4,64 y 4,78-4,82 (1H, m), 4,94-4,98 y 5,08-5,12(1H total, m), 6,80-6,89 (2H, m), 7,09-7,42 (11H, m), 8,11 (1H, t, J=6,0 Hz), 8,20 (1H, d, J=6,5 Hz), 8,45 (1H, d, J=7,2 Hz), 8,77 (1H, t, J=5,8 Hz).
50	66	CD ₃ OD	δ 0,82-0,86 y 0,96-1,00 (3H total, m), 1,38-1,43 (3H, m), 2,18-2,30 (2H, m), 2,63 (3H, s), 2,84-3,02 (2H, m), 3,11-3,28 (2H, m), 3,99-4,06 (2H, m), 4,15 (2H, s), 4,39-4,51 (2H, m), 4,64-4,79 (1H, m), 5,22-5,26 (1H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,22-7,37 (7H, m), 7,42-7,46 (2H, m), 7,76 (1H, d, J= 7,9Hz), 8,45-8,47 y 8,59-8,62 (1H total, m).
55	67	CD ₃ OD	δ 1,00 (3H, t, J=7,7Hz), 1,44 (3H, t, J=7,0Hz), 1,64-1,72 (1H, m), 2,08-2,31 (3H, m), 2,98-3,09 (2H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,91-3,97 (1H, m), 4,03-4,07 (2H, m), 4,14 (2H, s), 4,10-4,16 (1H, m), 4,31-4,34 (1H, m), 4,37 (1H, d, J=4,9Hz), 4,51-4,57 (1H, m), 4,82-4,86 (1H, m), H, s6,91-6,97 (4H, m), 7,25-7,36 (7H, m), 7,42 (2H, d, J=8,2Hz), 8,35-8,50 (1H, m).
60	68	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,43 (1H, dd, J = 13,7, 8,0Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 4,7Hz), 2,77 (1H, dd, J = 13,6, 10,4Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7, 4,4Hz), 3,91-3,96 (4H, m), 4,07 (1H, dd, J = 15,4, 5,8Hz), 4,15 (1H, dd, J = 15,4, 6,0Hz), 4,23-4,26 (2H, m), 4,32-4,37 (1H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 6,09 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,58 (1H, t, J = 6,0Hz), 6,67 (2H, d, J =8,7Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,08-7,38 (11H, m), 7,45 (2H, d, J = 7,5Hz), 8,28 (3H, br s), 8,48 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0Hz).
65	69	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,47-2,50 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 4,6Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,6, 10,5Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 4,3Hz), 3,90-3,97 (4H, m), 4,23-4,33 (2H, m), 4,43-4,53 (2H, m), 6,24 (1H, d, J = 7,7Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,72 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,4Hz), 7,13-7,32 (11H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,1Hz), 8,23 (2H, br s), 8,58-8,63 (2H, m), 8,77 (1H, s).
	70	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,5, 10,6Hz), 2,73 (1H, dd, J = 13,8, 4,0Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,2Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,9Hz), 3,89-4,01 (4H, m), 4,27 (1H, dd, J = 15,4, 5,8Hz), 4,34 (1H, dd, J = 15,4, 6,1Hz), 4,55-4,68 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,07-7,32 (8H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,73 (1H, dd, J = 7,9, 5,2Hz), 8,13-8,59 (4H, m), 8,63 (2H, m), 8,81 (1H, dd, J = 5,1, 1,3Hz), 8,99-9,01 (2H, m).

ES 2 560 612 T3

5	71	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,5, 10,8Hz), 2,72 (1H, dd, J = 13,6, 3,8Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,2Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,80-4,01 (4H, m), 4,27 (1H, dd, J = 15,4, 5,8Hz), 4,34 (1H, dd, J = 15,4, 6,0Hz), 4,58-4,68 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,17-7,27 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,85 (2H, d, J = 5,9Hz), 8,14-8,50 (3H, m), 8,64 (1H, d, J = 6,2Hz), 8,67 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,80 (2H, d, J = 6,0Hz), 9,03 (1H, d, J = 8,3Hz).
10	72	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,62-2,64 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,6, 10,0Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,4, 4,5Hz), 3,92 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,96 (2H, s), 4,25-4,35 (2H, m), 4,54-4,61 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,16-7,25 (7H, m), 7,35 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,43 (1H, dd, J = 5,0, 1,3Hz), 7,53 (1H, dd, J = 5,0, 3,0Hz), 8,11 (1H, dd, J = 2,8, 1,0), 8,20 (2H, br s), 8,33 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,7Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,0Hz).
15	73	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,48-2,68 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,6, 10,1Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,89-3,96 (4H, m), 4,24-4,34 (2H, m), 4,53-4,62 (2H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,10-7,27 (9H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,71 (1H, dd, J = 4,9, 0,9Hz), 7,82 (1H, dd, J = 3,6, 2,8Hz), 8,20 (3H, br s), 8,56 (2H, dd, J = 10,5, 9,1Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0Hz).
20	74	d ⁶ -DMSO	δ: 0,48-0,57(4H,m), 1,29(3H,t,J= 7,0Hz), 1,56-1,62(1H,m), 2,43-2,49(1H,m), 2,54-2,59(1H,m), 2,73-2,79(1H,m), 3,00-3,05(1H,m), 3,92-3,97(4H,m), 4,20-4,33(2H,m), 4,38-4,43(1H,m), 4,47-4,53(1H,m), 6,73(2H,d,J= 8,6Hz), 6,98(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16-7,26(7H,m), 7,38(2H,d,J= 8,1Hz), 8,23(1H,d,J= 7,7Hz), 8,28(2H,s), 8,48(1H,d,J=8,6Hz), 8,54(1H,t,J=6,0Hz).
25	75	d ⁶ -DMSO	δ: 0,96-1,15(5H,m), 1,20(3H,t,J= 7,0Hz), 1,36-1,55(5H,m), 1,96-2,01(1H,m), 2,34-2,41(1H,m), 2,51-2,56(1H,m), 2,67-2,73(1H,m), 2,92-2,97(1H,m), 3,86(2H,q,J=7,0Hz), 3,90(2H,s), 4,15-4,24(2H,m), 4,27-4,32(1H,m), 4,41-4,47(1H,m), 6,64(2H,d,J=8,6Hz), 6,88(2H,d,J= 8,6Hz), 7,08-7,18(7H,m), 7,30(2H,d,J= 8,1Hz), 7,66(1H,d,J= 8,0Hz), 8,17(2H,s), 8,29(1H,d,J= 8,5Hz), 8,51(1H,t,J=6,0Hz).
30	76	d ⁶ -DMSO	δ: 0,78(3H,t,J= 7,3Hz), 0,99-1,05(2H,m), 1,12-1,21(2H,m), 1,26-1,36(5H,m), 1,91-2,03(2H,m), 2,38-2,44(1H,m), 2,56-2,61(1H,m), 2,74-2,80(1H,m), 2,99-3,04(1H,m), 3,93(2H,q,J= 7,0Hz), 3,97(2H,s), 4,23-4,33(2H,m), 4,39-4,44(1H,m), 4,50-4,56(1H,m), 6,72(2H,d,J= 8,6Hz), 6,98(2H,d,J= 8,6Hz), 7,15-7,26(7H,m), 7,38(2H,d,J= 8,1Hz), 7,88(1H,d,J= 8,0Hz), 8,22(2H,s), 8,42(1H,d,J= 8,6Hz), 8,58(1H,t,J=6,0Hz).
35	77	d ⁶ -DMSO	δ: 0,93 (3H, d, J = 4,2Hz), 0,95 (3H, d, J = 4,1Hz), 1,28 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,41 (1H, dd, J = 13,7, 8,0Hz), 2,58 (1H, dd, J = 13,8, 4,7Hz), 2,77 (1H, dd, J = 13,6, 10,5Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7, 4,2Hz), 3,50-3,58 (1H, m), 3,70-4,01 (4H, m), 4,25-4,30 (3H, m), 4,41-4,47 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 7,6Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,16-7,26 (7H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,37 (2H, br s), 8,46 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0Hz).
40	78	d ⁶ -DMSO	δ: 0,83 (3H, t, J = 7,0Hz), 1,16-1,30 (11H, m), 2,41 (1H, dd, J = 13,8, 8,0Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,6, 4,6Hz), 2,77 (1H, dd, J = 13,7, 10,5Hz), 2,83-2,90 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 13,7, 4,2Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,95 (2H, m), 4,26-4,32 (3H, m), 4,42-4,46 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 7,6Hz), 6,09 (1H, t, J = 5,6Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,16-7,26 (7H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1Hz), 8,35 (2H, br s), 8,45 (1H, d, J = 8,5Hz), 8,65 (1H, t, J = 6,0Hz).
45	79	d ⁶ -DMSO	δ: 1,34(3H,t,J= 7,0Hz), 2,65-2,79(2H,m), 2,85-2,91 (1H,m), 3,09-3,13(1H,m), 3,99(2H,q,J= 7,0Hz), 4,04(2H,s), 4,32-4,42(2H,m), 4,65-4,73(2H,m), 6,80(2H,d,J= 8,6Hz), 7,15(2H,d,J= 1,9Hz), 7,16(1H,s), 7,22-7,34(7H,m), 7,44(2H,d,J= 8,1Hz), 8,29(2H,s), 8,68-8,72(2H,m), 8,77(1H,d,J= 1,8Hz), 8,96(1H,d,J= 8,6Hz).
50	80	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,61-2,72(2H,m), 2,79-2,84(1H,m), 3,02-3,07(1H,m), 3,92(2H,q,J=7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,25-4,37(2H,m), 4,56-4,63(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,6Hz), 7,14(2H,d,J=8,6Hz), 7,16-7,25(7H,m), 7,37(2H,d,J= 8,1Hz), 7,42(2H,d,J= 8,2Hz), 7,85-7,88(2H,m), 8,21(2H,s), 8,56-8,64(3H,m).
55	81	d ⁶ -DMSO	δ: 1,25 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,68 (1H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,06 (1H, dd, J = 13,6, 4,4Hz), 3,86-4,01 (4H, m), 4,28 (2H, d, J = 6,0Hz), 4,50-4,56 (1H, m), 4,74-4,79 (1H, m), 6,59 (2H, d, J = 8,7Hz), 6,65 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,17-7,38 (8H, m), 7,59-7,61 (1H, m), 7,96-7,99 (2H, m), 8,33 (3H, br s), 8,48 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,61 (1H, dt, J = 4,7, 1,2Hz), 8,66 (1H, t, J = 6,0Hz), 8,71 (1H, d, J = 8,5Hz).
60			

ES 2 560 612 T3

5	82	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 6,9Hz), 2,13 (3H, s), 2,57-2,69 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,6, 10,0Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,78 (3H, s), 3,91 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,92-3,99 (2H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,50-4,62 (2H, m), 6,63 (1H, s), 6,74 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,7Hz), 7,17-7,25 (7H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,2Hz), 8,25 (2H, br s), 8,35 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,55 (1H, d, J = 8,6Hz), 8,60 (1H, t, J = 6,0Hz).
10	83	d ⁶ -DMSO	δ: 1,25 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,61-2,70 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,1Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,91 (2H, q, J = 7,0Hz), 3,94 (2H, s), 4,25-4,35 (2H, m), 4,58-4,64 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,14-7,25 (9H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,42-7,45 (2H, m), 7,93-7,99 (2H, m), 8,18 (1H, s), 8,27 (2H, br s), 8,63-8,67 (2H, m), 8,84 (1H, d, J = 8,4Hz).
15	84	d ⁶ -DMSO	δ: 1,31(3H,t,J= 7,0Hz), 2,21-2,27(1H,m), 2,35-2,39(1H,m), 2,67-2,72(1H,m), 2,90-2,95(1H,m), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 3,99(3H,s), 4,22-4,27(1H,m), 4,38-4,44(1H,m), 4,49-4,55(1H,m), 6,63(2H,d,J= 8,6Hz), 6,93(2H,d,J= 8,6Hz), 7,13-7,25(7H,m), 7,31-7,34(2H,m), 7,38-7,42(4H,m), 8,10(1H,s), 8,20(2H,s), 8,48(1H,d,J= 8,8Hz), 8,56(1H,t,J= 6,0Hz).
20	85	d ⁶ -DMSO	δ: 1,30 (3H, t, J = 6,96Hz), 2,38-2,42 (1H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,73-2,79 (1H,m), 2,99-3,03 (1H,m), 3,91-3,95 (4H, m), 4,24-4,25 (2H, m), 4,41-4,46 (1H,m), 4,51-4,57 (1H,m), 6,67 (2H, d, J = 8,69Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,64Hz), 7,07 (2H, d, J = 1,8Hz), 7,17-7,25 (10H,m), 7,37 (2H, t, J = 8,08Hz), 8,14 (1H, t, J = 8,12Hz), 8,26 (3H,s, br), 8,49 (1H, d, J = 8,57Hz), 8,56-8,59 (1H, m).
25	86	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,92Hz), 2,26-2,35 (2H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,49 (2H, s), 2,56-2,65 (2H,m), 2,74-2,80 (1H, m), 3,00-3,05 (1H, m), 3,93-3,96 (3H, m), 4,25-4,32 (2H, m), 4,41-4,46 (1H,m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,70 (2H, d, J = 8,48Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,48Hz), 7,08 (2H, d, J = 7,16Hz), 7,18-7,24 (10H, m), 7,38 (2H, t, J = 8,0Hz), 8,00 (1H, d, J = 8,00Hz), 8,28 (3H,s, br), 8,46 (1H, d, J = 8,48Hz), 8,57 (1H, t, J = 5,92Hz).
30	87	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,92Hz), 1,51-1,58 (2H, m), 1,73-1,86 (2H, m), 2,39-2,45 (2H, m), 2,49 (2H, s), 2,56-2,65 (2H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,86-3,97 (4H, m), 4,29-4,34 (3H, m), 4,47-4,53 (1H, m), 6,66 (2H, d, J = 8,21Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,17Hz), 7,17-7,34 (10H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 8,02-8,11 (1H, m), 8,26 (3H,s, br), 8,34-8,56 (2H, m).
35	88	d ⁶ -DMSO	δ: 1,33 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,71-2,75 (2H, m), 2,86-2,92 (1H, m), 3,09-3,14 (1H,m), 3,98-4,03 (4H, m), 4,32-4,43 (2H, m), 4,63-4,69 (2H,m), 6,82 (2H, d, J = 8,52Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,68Hz), 7,27-7,31 (7H,m), 7,44 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,51-7,54 (1H,m), 7,63-7,65 (1H,m), 7,77 (1H, d, J = 7,84Hz), 7,86 (1H, d, J = 1,68Hz), 8,35 (3H,s, br), 8,63-8,74 (3H, m).
40	89	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 6,88Hz), 2,52-2,58 (1H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,81-2,84 (1H, m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,95-3,98 (4H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 4,58-4,63 (2H,m), 6,76 (2H, d, J = 8,56Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,56Hz), 7,14-7,25 (9H, m), 7,33-7,43 (4H,m), 8,285 (3H,s, br), 8,47 (2H, t, J = 7,84Hz), 8,62 (1H, t, J = 5,764Hz).
45	90	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H,t,J= 6,89Hz), 2,61-2,74 (2H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,58-4,67 (2H,m), 6,74 (2H, d, J = 8,56Hz), 7,15-7,24 (9H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,12Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,80Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,89Hz), 8,03 (1H, d, J = 7,89Hz), 8,09 (1H, s) 8,28 (3H,s, br), 8,48=8,65 (2H, m), 8,82 (1H, d, J = 8,28Hz).
50	91	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 6,88Hz), 1,55-1,61 (11H, m), 1,89 (2H, s), 2,49 (2H, s), 2,62-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,01-3,05 (1H,m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,23-4,39 (3H, m), 4,49-4,54 (1H,m), 6,69 (2H, d, J = 8,36Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,37Hz), 7,19-7,25 (8H, m), 7,39 (2H, d, J = 7,84Hz), 8,32-8,38 (3H,m), 8,65-8,68 (1H, m).
55	92	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 6,93Hz), 2,32 (3H, s), 2,67 (2H,d, J = 7,20Hz), 2,78-2,84 (1H,m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,91-3,97 (4H, m), 4,27-4,36 (2H, m), 4,57-4,60 (2H,m), 6,73 (2H, d, J = 8,57Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,57Hz), 7,21-7,24 (9H,m), 7,36 (2H, t, J = 8,08Hz), 7,65 (2H, t, J = 8,17Hz), 8,25 (3H,s, br), 8,37 (1H, d, J = 8,08Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,60Hz), 8,59-8,62 (1H, m).
60	93	d ⁶ -DMSO	δ: 1,33 (3H,t,J= 6,97Hz), 2,67-2,79 (2H,m), 2,86-2,91 (1H,m), 3,093-3,14 (1H, m), 3,98-4,04 (4H, m), 4,32-4,44 (2H, m), 4,63-4,70 (2H, m), 6,81 (2H, d, J = 8,57Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,60Hz), 7,27-7,32 (8H,m), 7,44 (2H, t, J = 8,08Hz), 7,79 (2H, s), 8,06 (1H, s), 8,38 (3H,s, br), 8,63-8,70 (1H, m), 8,83 (1H, d, J = 8,28Hz).
65	94	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 6,93Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 3,02-3,06 (1H, m), 3,92-3,96 (4H, m), 4,25-4,35 (2H, m), 4,57-4,64 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,64Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,56Hz), 7,21-7,25 (8H,m), 7,36 (2H, d, J = 8,08Hz), 7,76-7,79 (3H,m), 8,24 (3H,s, br), 8,59 (1H, t, J = 6,32Hz), 8,78 (1H, d, J = 8,24Hz).

ES 2 560 612 T3

5	95	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,97Hz), 2,65-2,69 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,797 (3H, s), 3,91-3,95 (4H, m), 4,25-4,34 (2H, m), 4,53-4,59 (2H,m), 6,73 (2H, d, J= 8,57Hz), 6,95 (2H, d, J= 8,88Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,64Hz), 7,18-7,24 (7H,m), 7,37 (2H, d, J= 8,12Hz), 7,74 (2H, t, J= 8,85Hz), 8,29 (3H,s, br), 8,34 (1H, d, J = 8,60Hz), 8,54 (1H, d, J= 8,60Hz), 8,61 (1H, t, J= 5,96Hz).
10	96	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,92Hz), 2,61-2,66 (2H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,90-3,95 (4H, m), 4,28-4,31 (2H, m), 4,52-4,62 (2H, m), 6,67-6,73 (3H, m), 6,97 (2H, d, J= 8,53Hz), 7,18-7,27 (10H, m), 7,35-7,41 (3H, m), 7,50 (2H, d, J= 6,73Hz), 8,21 (4H, d, J= 8,00Hz), 8,59 (2H, t, J = 7,24Hz).
15	97	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,88Hz), 2,40-2,46 (1H, m), 2,59-2,64 (1H, m), 2,73-2,79 (1H,m), 2,98-3,03 (1H,m), 3,43 (2H, s), 3,51-3,57 (1H,m), 3,67-3,73 (1H, m), 3,92-3,97 (4H, m), 4,24-4,33 (2H, m), 4,43-4,54 (2H,m), 6,68 (2H, d, J= 8,56Hz), 6,88 (2H, d, J= 8,57Hz), 7,20-7,26 (12H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,08Hz), 7,96 (1H, d, J= 8,21Hz), 8,20-8,27 (4H, m), 8,47 (1H, d, J = 8,50Hz), 8,57 (1H, t, J= 5,97Hz).
20	98	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,47-2,49 (1H, m), 2,62-2,66 (1H, m), 2,76-2,82 (1H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,85-3,91 (3H, m), 3,94-3,98 (2H, m), 4,26-4,30 (2H, m), 4,44-4,54 (2H,m), 6,61 (2H, d, J= 8,64Hz), 6,83 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,18 (2H, d, J=8,05Hz), 7,26-7,27 (5H,m), 7,36 (2H, d, J= 8,12Hz), 7,46 (2H, d, J= 7,68Hz), 7,51-7,55 (1H,m), 7,84 (2H, t, J= 7,126Hz), 7,92 (1H, d, J= 8,08Hz), 8,30 (3H,s, br), 8,50 (1H, d, J = 8,53Hz), 8,57 (1H, t, J= 5,93Hz), 8,73 (1H, t, J = 5,84),
25	99	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,65-2,67 (2H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,55-4,61 (2H, m), 6,74 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,64Hz), 7,21-7,28 (9H,m), 7,36 (2H, d, J = 8,12Hz), 7,80-7,83 (2H, m), 8,23 (3H,s, br), 8,53-8,583 (3H, m).
30	100	d ⁶ -DMSO	δ: 1,36(3H,t,J= 7,0Hz), 2,50-2,56(1H,m), 2,59-2,63(1H,m), 2,82-2,88(1H,m), 3,02-3,07(1H,m), 3,79-3,85(1H,m), 3,97(2H,s), 4,03(2H,q,J= 7,0Hz), 4,16-4,21(2H,m), 4,32(2H,d,J= 5,8Hz), 4,63-4,69(1H,m), 6,87(2H,d,J= 8,6Hz), 7,15(2H,d,J= 8,6Hz), 7,20-7,35(14H,m), 7,47-7,57(1H,m), 7,73-7,81(2H,m), 8,61-8,66(2H,m).
35	101	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,92Hz), 2,36 (3H, s), 2,38-2,42 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,73-2,78 (1H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,27-4,32 (2H, m), 4,41-4,46 (1H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 6,66 (2H, d, J= 8,61 Hz), 6,79 (2H, d, J= 8,60Hz), 7,20 (2H, d, J= 6,21 Hz), 7,26-7,29 (6H,m), 7,32-7,40 (4H,m), 7,62 (2H, d, J= 8,28Hz), 7,80-7,88 (2H, m), 8,29 (3H,s, br), 8,52 (1H, d, J = 8,52Hz), 8,59-8,62 (1H, m).
40	102	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,42-2,47(1H,m), 2,64-2,69(1H,m), 2,75-2,81(1H,m), 3,04-3,08(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,28(2H,d,J= 5,8Hz), 4,43-4,53(2H,m), 6,23(1H,d,J= 7,7Hz), 6,65(4H,s), 7,17-7,23(5H,m), 7,26-7,36(8H,m), 8,19(2H,s), 8,63-8,65(2H,m), 8,91(1H,s),
45	103	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 1,31-1,43 (7H, m), 2,68 (2H, d, J= 7,47Hz), 2,79-2,84 (1H, m), 3,02-3,07 (1H, m), 3,90-3,95 (2H, m), 4,06 (2H, d, J= 6,40Hz), 4,25-4,32 (2H, m), 4,56-4,63 (2H,m), 6,75 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,13-7,22 (12H, m), 7,32-7,35 (1H, m), 7,40-7,43 (2H, m), 7,59-7,63 (1H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,90Hz), 8,45-8,52 (3H, m).
50	104	d ⁶ -DMSO	δ:1,26 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,65-2,75 (2H, m + 3H, s), 2,82-2,86 (1H, m), 3,04-3,08 (1H,m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 4,57-4,69 (2H,m), 6,73 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,17-7,24 (6H,m), 7,39 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,79 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,44 (3H,s, br), 8,49-8,52 (1H, m), 8,65-8,69 (2H, m), 9,00 (1H, d, J= 1,68Hz), 9,14 (1H, d, J=1,68Hz).
55	105	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,42 (3H, s), 2,75-2,86 (3H, m), 3,05-3,09 (1H,m), 3,95-3,97 (4H, m), 4,25-4,37 (2H, m), 4,61-4,74 (2H,m), 6,78 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,09 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,21-7,27 (6H,m), 7,40 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,76-7,80 (1H, m), 8,07-8,13 (1H, m), 8,42 (3H,s, br), 8,67-8,73 (3H, m), 8,94 (1H, d, J= 1,68Hz).
60	106	d ⁶ -DMSO	δ: 1,13 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,70-2,84 (3H, m), 3,01-3,06 (1H,m), 3,95-3,98 (4H, m), 4,24-4,36 (2H, m), 4,59-4,69 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,04 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,16-7,26 (6H,m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,61 (2H, s), 8,33 (3H,s, br), 8,58-8,60 (1H, m), 8,64-8,67 (1H, m), 8,78 (1H, d, J= 1,68Hz).
65	107	d ⁶ -DMSO	δ: 1,24 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,56-2,62 (1H, m), 2,69-2,73 (1H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,89-3,95 (4H, m), 4,24-4,37 (2H, m), 4,58-4,67 (2H,m), 6,75 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,13 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,16-7,25 (8H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,07Hz), 8,26 (3H,s, br), 8,59-8,64 (1H, m), 8,65 (1H, d, J= 1,68Hz), 8,94 (1H, d, J= 1,68Hz).

ES 2 560 612 T3

5	108	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,69-2,82 (2H, m), 3,02-3,09 (2H,m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,26-4,33 (2H, m), 4,59-4,62 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,98 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,23-7,29 (7H, m), 7,37-7,40 (2H, m), 8,05 (1H,s, br), 8,23 (3H,s, br), 8,65-8,69 (1H, m), 8,85 (1H,d,J=1,68Hz).
10	109	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H,t,J= 6,93Hz), 2,36-2,40 (1H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,73-2,79 (1H, m), 3,00-3,03 (1H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,91-3,97 (4H, m), 4,28-4,36 (2H, m), 4,52-4,54 (2H,m), 6,68 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,84 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,19-7,24 (7H,m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 8,35 (3H,s, br), 8,59-8,63 (2H, m).
15	110	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,47 (3H, s), 2,49-2,50 (1H, m), 2,59-2,63 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 3,02-3,07 (1H,m), 3,91-3,95 (4H, m), 4,28-4,37 (2H, m), 4,57-4,66 (2H,m), 4,79-4,80 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,14 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,16-7,23 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,55 (2H, d, J= 7,84Hz), 8,40 (2H,s, br), 8,63-8,67 (1H, m), 8,91 (1H, d, J= 1,68Hz).
20	111	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,30 (3H, s), 2,59 (3H, s), 2,61-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (1H, m), 3,04-3,09 (1H,m), 3,91-3,96 (4H, m), 4,29-4,35 (2H, m), 4,50-4,60 (2H, m), 6,73 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,03 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,15-7,27 (7H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,07Hz), 8,07 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,42 (2H,s, br), 8,62-8,66 (2H, m).
25	112	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,66 (3H, s), 2,77-2,84 (3H, m), 3,03-3,08 (1H, m), 3,87-3,97 (4H, m), 4,28 (2H, d), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70-4,75 (1H, m), 6,61 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,67 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,19-7,30 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,07Hz), 7,89 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,06 (1H, s), 8,41 (2H,s, br), 8,65-8,70 (2H, m).
30	113	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,36 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,63-2,68 (1H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,04-3,08 (1H,m), 3,88-3,96 (4H, m), 4,29 (2H, d), 4,48-4,54 (1H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,62 (2H, d, J= 8,52Hz), 6,65 (2H, d, J= 8,68Hz), 7,17-7,24 (6H, m), 7,39 (2H, d, J =8,07Hz), 7,54 (1H, d, J= 7,84Hz), 8,40 (3H,s, br), 8,64-8,66 (2H, m).
35	114	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 7,07Hz), 2,09 (3H, s), 2,67-2,77 (2H, m), 2,78-2,88 (1H, m), 3,05-3,09 (1H, m), 3,92-3,97 (4H, m), 4,31-4,40 (2H, m), 4,59-4,63 (1H, m), 4,64-4,74 (1H, m), 6,77 (2H, d, J= 8,34Hz), 7,17-7,29 (10H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,36Hz), 7,87 (1H, d, J= 8,55Hz), 8,26-8,36 (4H, m), 8,62 (1H, s), 8,68-8,71 (2H, m), 8,88-8,95 (1H, m).
40	115	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,36Hz), 2,66-2,87 (3H, m), 3,05-3,10 (1H,m), 3,92-3,97 (4H, m), 4,31-4,38 (2H, m), 4,38-4,40 (2H, m), 4,59-4,63 (1H,m), 4,69-4,75 (1H,m), 6,77 (2H, d, J=7,95Hz), 7,14 (2H, d, J= 7,95Hz), 7,16-7,23 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,82Hz), 7,55 (2H, d, J= 7,95Hz), 7,74 (1H, d, J= 11,13Hz), 8,40 (3H,s, br), 8,63-8,67 (1H, m), 8,91 (1H, d, J= 2,69Hz), 9,05 (1H, J = 8,68Hz), 9,20 (1H, d, J = 2,2Hz).
45	116	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 6,57Hz), 2,61-2,67 (1H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,08-3,12 (1H,m), 3,92-3,98 (4H, m), 4,31 (2H, d, J = 6,57Hz), 4,53-4,58 (1H,m), 4,67-4,71 (1H, m), 6,66 (2H, d, J=8,09Hz), 6,74 (2H, d, J= 8,23Hz), 7,14 (1H, d, J= 5,47Hz), 7,22-7,25 (2H, m), 7,30-7,35 (4H, m),7,39 (2H, d, J = 8,09Hz), 7,82 (1H, d, J= 7,66Hz), 7,86 (1H, d, J= 5,47Hz), 8,35 (3H,s, br), 8,69(1H, t, J = 6,57Hz), 8,76 (1H, d, J= 8,21 Hz).
50	117	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,38 (3H, s), 2,62 (1H, d, J = 10,3 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 14,3 Hz, 4,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,1 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 4,5 Hz), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,26 - 4,37 (2H, m), 4,52 - 4,62 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 - 7,12 (1H, m), 7,23 - 7,28 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,26 (2H, br,s), 8,62 (2H, d, J = 7,6 Hz), 9,01 (1H, s)
55	118	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,64 - 2,67 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,1 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 13,5, 4,6 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,4 Hz), 4,30 (2H, dd, J = 5,5 Hz, 3,5 Hz), 4,54 - 4,63 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 3,5 Hz, 1,9 Hz), 6,7 (2H, d, J =8,6 Hz), 7,01 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,16 - 7,28 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, d, J = 1,1 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,28 (2H, br,s), 8,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,64 (1H, t, J = 6,0 Hz).
60	119	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,22 (3H, s), 2,65 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 9,3 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 4,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,2 Hz), 3,08 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 4,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, br,s), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,52 - 4,59 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 5,0 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 - 7,21 (1H, m), 7,23 - 7,30 (6H, m), 7,38 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,23 (2H, br,s), 8,62 (2H, d, J = 9,6 Hz).
65	120	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,70-2,75(1H,m), 2,80-2,86(2H,m), 3,07-3,11(1H,m), 3,88(3H,s), 3,92(2H,q,J= 6,9Hz), 3,97(2H,q,J= 5,7Hz), 4,31(2H,d,J= 6,1Hz), 4,52-4,58(1H,m), 4,67-4,72(1H,m), 6,65(2H,d,J= 8,6Hz), 6,76(2H,d,J= 8,4Hz), 7,02-7,04(1H,m), 7,21-7,34(7H,m), 7,37(2H,d,J= 8,1Hz), 7,53-7,55(1H,m), 7,85-7,88(1H,m), 8,23(2H,s), 8,27(1H,d,J= 8,1Hz), 8,67(1H,t,J= 5,9Hz), 8,71(1H,d,J= 8,4Hz).

ES 2 560 612 T3

5	121	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 6,9Hz), 2,66-2,75(2H,m), 2,80-2,86(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,87(3H,s), 3,91-4,00(4H,m), 4,30-4,38(2H,m), 4,59-4,68(2H,m), 6,77(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16(1H,s), 7,18-7,21(2H,m), 7,23-7,27(6H,m), 7,38(2H,d,J= 8,2Hz), 7,70(1H,t,J= 4,2Hz), 8,24(2H,s), 8,44(1H,d,J= 2,9Hz), 8,51(1H,d,J= 1,6Hz), 8,62-8,64(2H,m), 8,79(1H,d,J=8,4Hz).
10	122	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29(3H,t,J= 7,0Hz), 2,56-2,62(1H,m), 2,73-2,84(2H,m), 3,07-3,11(1H,m), 3,89(3H,s), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 3,98(2H,s), 4,30(2H,d,J= 6,0Hz), 4,49-4,55(1H,m), 4,65-4,70(1H,m), 6,67(4H,s), 7,11(1H,d,J= 5,4Hz), 7,20-7,25(3H,m), 7,29-7,35(4H,m), 7,37(2H,d,J= 8,1Hz), 7,47(1H,d,J= 7,4Hz), 7,72(1H,d,J= 5,5Hz), 8,18(2H,s), 8,63(1H,t,J=6,0Hz), 8,67(1H,d,J= 8,5Hz).
15	123	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 7,0Hz), 2,58-2,70(2H,m), 2,79-2,85(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,87(3H,s), 3,93(2H,q,J= 7,0Hz), 3,99(2H,q,J= 5,5Hz), 4,26-4,38(2H,m), 4,59-4,65(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,6Hz), 7,08(1H,s), 7,15(2H,d,J= 8,3Hz), 7,18-7,27(8H,m), 7,36(2H,d,J=8,0Hz), 8,19(2H,s), 8,25(1H,d,J= 5,2Hz), 8,59-8,62(2H,m), 8,72(1H,d,J= 8,1Hz).
20	124	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 6,84Hz), 2,13 (3H, s), 2,56-2,59 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 2,78-2,84 (1H, m), 3,05-3,10 (1H,m), 3,91-4,00 (4H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,82Hz), 4,52-4,64 (2H,m), 5,91 (1H, s) 6,71 (2H, d, J = 8,66Hz), 6,77 (1H, t, J = 2,36Hz), 6,92 (2H, d, J = 7,78Hz), 7,18-7,28 (8H, m), 7,34 (2H, d, J = 8,49Hz), 8,09 (3H,s, br), 8,60-8,64(2H, m).
25	125	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 - 2,69 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 10,0 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 6,4 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,97 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,47 - 4,57 (2H, m), 6,57 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 - 7,27 (10H m), 7,38 (2H, d, J = 6,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 3,1 Hz), 8,28 (2H, br,s), 8,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,61 (1H, t, J = 6,0 Hz).
30	126	d ⁶ -DMSO	δ: 0,80-0,85(2H,m), 1,02-1,12(4H,m), 1,22-1,32(1H,m), 1,41-1,48(1H,m), 1,53-1,62(5H,m), 2,76-2,82(1H,m), 3,09-3,13(1H,m), 3,95(2H,s), 4,28-4,35(2H,m), 4,37-4,43(1H,m), 4,46-4,52(1H,m), 7,15-7,27(7H,m), 7,34-7,37(2H,m), 7,39-7,46(2H,m), 7,48-7,54(1H,m), 7,80-7,83(2H,m), 8,21(2H,s), 8,51(2H,d,J= 7,8Hz), 8,59(1H,t,J= 6,1 Hz).
35	127	d ⁶ -DMSO	δ: 2,62-2,69 (2H, m), 2,71-2,77 (1H, m), 2,96-3,01(1H, m), 3,87 (2H, d, J= 4,56Hz), 4,22-4,25 (2H, m), 4,49-4,61 (2H,m), 7,10-7,22 (10H, m), 7,30-7,36 (4H, m), 7,40-7,48 (1H, m), 7,67 (2H, d, J = 6,61Hz), 8,30 (3H,s, br), 8,47 (1H, d, J = 8,82Hz), 8,56-8,62 (2H, m).
40	128	d ⁶ -DMSO	δ: 2,70 (2H, d, J = 7,21Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 3,03-3,07 (1H, m), 3,95 (2H, d, J = 8,78Hz), 4,27-4,36 (2H, m), 4,55-4,63 (2H,m), 6,84 (2H, d, J=8,52Hz), 7,05-7,29 (12H, m), 7,37-7,44 (6H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,52Hz), 8,34 (3H,s, br), 8,50 (1H, d, J = 7,57Hz), 8,58 (1H, d, J=8,77Hz), 8,63-8,66 (2H, m).
45	129	d ⁶ -DMSO	δ: 2,61-2,63 (2H, m), 2,70-2,77 (1H, m), 2,95-3,00 (1H, m), 3,88 (2H, d, J = 6,26Hz), 4,18-4,29 (2H, m), 4,47-4,54 (2H,m), 4,91 (1H, s), 6,76 (2H, d, J = 8,18Hz), 7,07-7,18 (9H, m), 7,26-7,36 (4H, m), 7,66-7,68 (2H, s), 8,24 (3H,s, br), 8,42 (1H, d, J = 8,17Hz), 8,50 (1H, d, J = 8,02Hz), 8,53-8,58 (1H, m).
50	130	d ⁶ -DMSO	δ: 2,65 (2H, d, J = 5,97Hz), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,95 (2H, s), 4,31 (2H, s), 4,55 (2H, s, br), 6,58 (2H, d, J = 7,55Hz), 7,01 (2H, d, J = 7,12Hz), 7,18-7,24 (10H, m), 7,37-7,50 (7H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,10Hz), 8,32 (3H,s, br), 8,46 (1H, d, J = 9,60Hz), 8,53 (1H, d, J = 9,60Hz), 8,61 (1H, s).
55	131	d ⁶ -DMSO	δ: 1,43 (3H, t, J = 6,97Hz), 2,88 (2H, d, J = 6,67Hz), 2,95-3,06 (2H, m), 3,14-3,23 (2H, m), 4,06-4,12 (2H, m), 4,39-4,49 (2H, m), 4,75-4,78 (2H, m), 6,91 (2H, d, J = 8,95Hz), 7,31 (2H, m), 7,37-7,46 (9H, m), 7,54-7,67 (5H, m), 7,89-7,98 (2H, m), 8,46 (2H, s, br), 8,65-8,81 (3H, m).
60	132	d ⁶ -DMSO	δ: 2,68 (2H, d, J = 7,36Hz), 2,79-2,98 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,96 (2H, s), 4,21-4,32 (2H, m), 4,59-4,61 (2H,m), 5,00 (2H, s), 6,84 (2H, d, J = 8,15Hz), 7,14-7,24 (12H, m), 7,35-7,40 (5H, m), 7,67-7,76 (2H, m), 7,82-7,88 (2H, m), 8,24(1H,s, br), 8,47-8,64 (4H, m).
65	133	d ⁶ -DMSO	δ: 0,81(3H,d,J= 6,3Hz), 0,87(3H,d,J= 6,3Hz), 1,27-1,39(2H,m), 1,45-1,52(1H,m), 2,81-2,87(1H,m), 3,20-3,24(1H,m), 4,02(2H,s), 4,35-4,44(3H,m), 4,52-4,58(1H,m), 7,22-7,35(7H,m), 7,43(2H,d,J= 8,1Hz), 7,48-7,52(2H,m), 7,58-7,64(1H,m), 7,87-7,89(2H,m), 8,30(2H,s), 8,59-8,69(3H,m).
	134	d ⁶ -DMSO	δ: 2,70 (2H, d, J = 7,36Hz), 2,78-2,84 (1H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,97 (2H, s), 4,11-4,34 (2H, m), 4,59-4,63 (2H,m), 5:14 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,21Hz), 7,11-7,30 (11H, m), 7,36-7,54 (5H, m), 7,67-7,75 (2H, m), 7,80-7,88 (2H, m), 8,47-8,58 (4H, m).

ES 2 560 612 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

135	d ⁶ -DMSO	δ: 2,20 (3H, s), 2,71 (2H, d, J = 7,81Hz), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,07(1H,m), 3,93-3,96 (2H, m), 4,25-4,36 (2H, m), 4,55-4,65 (2H,m), 7,00 (2H, d, J= 9,01Hz), 7,12 (2H, d, J=7,78Hz), 7,18 (2H, d, J= 7,79Hz), 7,22-7,24 (4H, m), 7,38 (2H, d, J= 6,49Hz), 7,42 (2H, d, J= 7,79Hz), 7,48-7,50 (1H, m), 7,74-7,76 (2H,m), 8,33 (3H,s, br), 8,51 (1H, d, J= 7,79Hz), 8,58 (1H, d, J= 7,79Hz), 8,62-8,65 (1H, m).
136	d ⁶ -DMSO	δ: 2,70 (2H, d, J = 7,28Hz), 2,74-2,85 (1H, m), 3,04-3,08 (1H, m), 3,95 (2H, s), 4,27-4,36 (2H, m), 4,58-4,62 (2H,m), 5,03 (2H, s), 6,85 (2H, d, J= 8,21Hz), 7,15-7,24 (11H, m), 7,37-7,52 (5H, m), 7,56-7,61 (1H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,22Hz), 8,34 (3H, s, br), 8,50(1H, d, J= 7,02Hz), 8,58(1H, d, J= 9,38Hz), 8,62-8,65 (1H, m).
137	d ⁶ -DMSO	δ: 2,66-2,69 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,5, 10,0Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,6, 4,7Hz), 3,69 (2H, s), 3,77 (3H, s), 4,23-4,33 (2H, m), 4,58-4,67 (2H, m), 6,68 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,07-7,25 (11H, m), 7,43 (2H, t, J = 7,3Hz), 7,49-7,55 (2H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,00 (1H, d, J = 1,8Hz),8,49-8,57 (3H, m).
138	d ⁶ -DMSO	δ: 2,69-2,71 (1H, m), 2,79-2,85 (1H, m), 3,03-3,07(1H,m), 3,67 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,26-4,32 (2H, m), 4,55-4,63 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,14-7,25 (9H, m), 7,36-7,44 (4H, m), 7,48-7,52 (1H,m), 7,74-7,76 (2H,m), 8,29 (3H,s, br), 8,56 (1H, d, J= 1,68Hz), 8,613-8,64 (2H, m).
139	d ⁶ -DMSO	δ: 2,82-2,85 (3H, m), 3,03-3,08 (1H,m), 3,93-3,98 (2H, m), 4,26-4,31 (2H, m), 4,56-4,69 (2H,m), 7,11-7,26 (12H, m), 7,37-7,43 (4H, m), 7,48-7,51 (1H,m), 7,73-7,75 (2H,m), 8,32 (3H,s, br), 8,53-8,65 (2H, m).
140	d ⁶ -DMSO	δ: 1,09 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,50-2,66 (2H, m), 3,05 (1H, dd, J = 13,4, 10,4Hz), 3,26-3,32 (1H, m), 3,45-3,54 (2H, m), 3,74 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,09-4,15 (2H, m), 4,33-4,38 (1H, m), 4,65-4,71 (1H, m), 6,57 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,0Hz), 7,16-7,35 (5H, m), 7,53-7,58 (4H, m), 7,95-8,20 (3H, br m), 8,48-8,56 (3H, m), 8,64 (1H, d, J = 8,5Hz).
141	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,65-2,84(3H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,27-4,35(2H,m), 4,57-4,63(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,7Hz), 7,16(2H,d,J= 8,6Hz), 7,23(1H,dd,J= 8,3,1,7Hz), 7,27(2H,d,J= 8,1Hz), 7,37-7,51(6H,m), 7,55(1H,d,J=1,8Hz), 7,73-7,75(2H,m), 8,24(2H,s), 8,50(1H,d,J= 8,1Hz), 8,67-8,71 (2H,m).
142	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 6,9Hz), 2,67-2,83(3H,m), 3,01-3,05(1H,m), 3,89-3,95(4H,m), 4,27-4,35(2H,m), 4,53-4,63(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,5Hz), 7,14(2H,d,J= 8,5Hz), 7,20-7,26(5H,m), 7,37-7,44(4H,m), 7,50(1H,t,J= 7,3Hz), 7,66-7,72(1H,m), 7,75(2H,d,J=7,4Hz), 8,31(2H,s), 8,53(1H,d,J= 8,1Hz), 8,62(1H,d,J= 8,7Hz), 8,69(1H,t,J= 5,9Hz).
143	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 6,93Hz), 2,70 (2H, d, J = 7,52Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,89-3,94 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,38Hz), 4,56-4,66 (2H,m), 6,74 (2H, d, J = 8,52Hz), 7,12 (2H, d, J = 6,93Hz), 7,26 (2H, d, J = 9,72Hz), 7,38-7,44 (5H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,75 (2H, d, J = 8,31Hz), 8,34 (3H, s, br), 8,51 (1H, d, J = 8,32Hz), 8,62 (1H, d, J = 8,32Hz), 8,68-8,71 (1H, m).
144	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 6,93Hz), 2,65 (2H, d, J = 6,98Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,91-3,96 (2H, m), 4,32 (2H, J = 5,82Hz), 4,57-4,66 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,54Hz), 7,13 (2H, d, J = 9,08Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,01Hz), 7,39-7,44 (8H, m), 7,50-7,57 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,73-7,75 (2H, m), 8,44-8,50 (4H, m), 8,72-8,76 (2H, m).
145	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0Hz), 2,64 (2H, d, J = 7,2Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,5, 10,3Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,6, 4,2Hz), 3,81 (2H, s), 3,92 (2H, q, J = 7,0Hz), 4,26-4,35 (2H, m), 4,55-4,65 (2H, m), 5,70-6,60 (2H, br s), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,14-7,34 (7H, m), 7,39-7,51 (3H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,7Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,2Hz), 8,39 (1H, dd, J = 4,8, 1,4Hz), 8,46 (1H, d, J = 1,6Hz), 8,52 (1H, d, J = 8,0Hz), 8,62 (1H, t, J = 6,0Hz), 8,68 (1H, d, J = 8,8Hz).
146	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,69-2,77(3H,m), 2,94-2,99(1H,m), 3,65(3H,s), 3,92(2H,q,J=7,0Hz), 3,96(2H,s), 4,25-4,35(2H,m), 4,49-4,54(1H,m), 4,57-4,63(1H,m), 6,75(4H,dd,J=8,6,1,7Hz), 7,13-7,18(4H,m), 7,25(2H,d,J= 8,1Hz), 7,36(2H,d,J= 8,1Hz), 7,40-7,44(2H,m),7,48-7,52(1H,m), 7,72-7,75(2H,m), 8,19(2H,s), 8,48-8,53(2H,m), 8,62(1H,t,J= 6,0Hz).
147	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,83 (1H, dd J = 13,6, 10,0 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,7,4,5 Hz), 3,87 (2H,s), 3,92 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,26-4,31(2H, m), 4,55-4,60 (1H, m), 4,62-4,67 (1H, m), 6,51-6,79 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,20-7,22 (4H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,1Hz), 7,40-7,44 (3H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 7,71-7,75 (2H, m), 8,36-8,39 (2H, m), 8,50-8,61 (3H, m).

ES 2 560 612 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

148	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,70 (2H, d, J= 7,09Hz), 2,89-2,95 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,89-3,94 (2H, m), 3,95 (2H, s), 4,31-4,32 (2H, m), 4,56-4,66 (2H,m), 6,74 (2H, d, J=7,19Hz), 7,12 (2H, d, J= 8,40Hz), 7,26 (2H, d, J= 8,40Hz), 7,38-7,44 (5H, m), 7,50-7,54 (3H, m), 7,74-7,76 (2H, m), 8,35 (3H, s, br), 8,51 (1H, d, J= 7,2Hz), 8,62 (1H, d, J= 8,40Hz), 8,68-8,71 (1H, m).
149	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J= 6,93Hz), 2,67-2,69 (2H, m), 2,81-2,87 (1H, m), 3,06-3,10 (1H,m), 3,59 (2H, s, br), 3,89-3,98 (4H, m), 4,22-4,33 (2H, m), 4,57-4,62 (2H,m), 6,74 (2H, d, J= 8,52Hz), 7,13-7,16 (7H, m), 7,22-7,27 (2H,m), 7,35-7,41 (3H,m), 7,43-7,51 (1H, m), 7,72-7,81 (2H,m), 8,29-8,32 (1H,m), 8,48-8,53 (1H, m), 8,54-8,64 (1H, m).
150	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,80 - 2,87 (2H, m), 3,07 (1H, dd, J = 14,7, 9,4 Hz), 3,27 (2H, dd, J = 14,8, 4,3 Hz), 3,32 (2H, br,s), 3,69 (1H, s), 3,94 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,27 - 4,30 (2H, m), 4,53 - 4,58 (1H, m), 4,60 - 4,66 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,86 - 6,90 (2H, m), 7,12 - 7,24 (6H, m), 7,31 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,4 Hz), 7,50 (1H, q, J =7,3 Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,51 (1H, t, J = 5,5 Hz), 8,57 (2H, m).
151	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,77 (2H, br,s), 2,89 (1H, dd, J = 14,1, 9,8 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14,1, 4,4 Hz), 3,33 (3H, br,s), 3,65 (1H, br,s), 3,94 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,28 (2H, t, J =5,8 Hz), 4,52 - 4,58 (1H, m), 4,60 - 4,65 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 4,6 Hz), 7,15 (3H, br,s), 7,18 - 7,23 (4H, m), 7,38 - 7,41 (1H, m), 7,44 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,50 (1H, br,s), 8,57 (2H, d, J = 6,2 Hz).
152	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 (1H, t, J = 1,6 Hz), 2,77 (1H, d, J = 7,3 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 14,5 Hz, 9,7 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 14,6 Hz, 4,7 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,96 - 3,99 (2H, m), 4,31 (2H, t, J = 5,7 Hz), 4,58 (1H, q, J = 7,5 Hz), 4,70 (1H, td, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,26 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,52 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,42 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,05 (2H, br,s), 8,55 (2H, d, J = 7,6 Hz), 8,59 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,95 (1H, d, J = 1,8 Hz).
153	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 - 2,72 (3H, m), 3,10 (1H, dd, J = 14,4 Hz, 9,8 Hz), 3,91 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,33 (2H, qd, J = 14,5 Hz, 6,0 Hz), 4,61 (1H, td, J = 8,7 Hz, 4,9 Hz), 4,72 (1H, td, J = 9,1 Hz, 4,7 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35 (3H, d, J = 7,7 Hz), 7,38 - 7,40 (2H, m), 7,42 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,49 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,06 (2H, br,s), 8,45 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 - 8,72 (2H, m).
154	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,70(2H,d,J= 7,3Hz), 2,79-2,85(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,94(2H,q,J= 7,0Hz), 4,00(2H,s), 4,27-4,39(2H,m), 4,54-4,62(2H,m), 6,75(2H,d,J= 8,6Hz), 7,07-7,25(9H,m), 7,41-7,52(4H,m), 7,70-7,74(2H,m), 8,26(2H,s), 8,49(1H,d,J= 8,1Hz), 8,58(1H,d,J= 8,6Hz), 8,66(1H,t,J=6,0Hz).
155	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 6,9Hz), 2,72(2H,d,J= 7,2Hz), 2,80-2,86(1H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,92(2H,q,J= 6,9Hz), 4,06(2H,s), 4,26-4,37(2H,m), 4,53-4,62(2H,m), 6,74(2H,d,J= 8,5Hz), 7,13(2H,d,J= 8,5Hz), 7,15-7,23(6H,m), 7,38-7,43(3H,m), 7,48-7,53(2H,m), 7,75(2H,d,J=7,3Hz), 8,49(2H,s), 8,52(1H,d,J= 8,2Hz), 8,59(1H,d,J= 8,5Hz), 8,71 (1H,t,J= 5,9Hz).
156	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26(3H,t,J= 7,0Hz), 2,70(2H,d,J= 7,2Hz), 2,79-2,85(1H,m), 3,03-3,07(1H,m), 3,92(2H,q,J= 7,0Hz), 4,11(2H,s), 4,33-4,46(2H,m), 4,54-4,62(2H,m), 6,74(2H,d,J= 8,6Hz), 7,12(2H,d,J= 8,6Hz), 7,16-7,25(7H,m), 7,39-7,43(2H,m), 7,47-7,56(2H,m), 7,67-7,74(4H,m), 8,48(1H,d,J= 8,0Hz), 8,59(1H,d,J= 8,5Hz), 8,75(1H,t,J= 6,0Hz).
157	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,81-2,86(1H,m), 2,93-2,97(1H,m), 3,06-3,12(1H,m), 3,24-3,29(1H,m), 3,90-3,99(4H,m), 4,30(2H,d,J= 5,8Hz), 4,50-4,56(2H,m), 4,78-4,83(2H,m), 6,69(2H,d,J= 8,6Hz), 6,86(2H,d,J= 8,6Hz), 6,91-6,94(2H,m), 7,23(2H,d,J= 8,1Hz), 7,35-7,38(3H,m), 7,60-7,63(1H,m), 7,96-8,00(2H,m), 8,20(2H,s), 8,56(1H,d,J= 8,3Hz), 8,63(1H,d,J= 4,8Hz), 8,67(1 H,d,J= 6,0Hz), 8,74(1H,d,J= 8,3Hz).
158	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,74 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,02 (2H, dd, J = 13,9 Hz, 9,4 Hz), 3,18 (1H, d, J = 13,9 Hz, 4,6 Hz), 3,66 (1H, s), 3,80 (3H, s), 3,93 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,52 (1H, q, J = 7,4 Hz), 4,73 - 4,79 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,13 (2H, d, J =8,6 Hz), 7,17 - 7,21 (3H, m), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,7 Hz), 7,7 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8:36 (1H, d, J = 4,0 Hz), 8,41 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,60(1H,d,J=8,4Hz).

ES 2 560 612 T3

5	159	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,68-2,74(1H,m), 2,82-2,88(2H,m), 3,05-3,10(1H,m), 3,90(2H,q,J=7,0Hz), 4,06(2H,q,J= 5,7Hz), 4,31(2H,d,J= 5,9Hz), 4,50-4,55(1H,m), 4,76-4,81(1H,m), 6,59-6,65(4H,m), 7,19-7,23(2H,m), 7,28(2H,t,J= 7,4Hz), 7,33(2H,d,J= 7,2Hz), 7,37(1H,d,J= 1,0Hz), 7,50(1H,d,J= 8,0Hz), 7,59-7,63(1H,m), 7,98-8,02(2H,m), 8,38(2H,s), 8,51(1H,d,J= 8,2Hz), 8,61(1H,d,J= 4,7Hz), 8,71-8,74(2H,m).
10	160	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,66Hz), 2,70 (2H, d, J = 7,60Hz), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21-3,24 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,92-4,00 (4H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,69Hz), 4,52 (1H, q, J = 7,45Hz), 4,66-4,69 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 7,79Hz), 6,96 (2H, d, J = 8,68Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,45Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,82Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,82Hz), 7,67 (1H, s, br), 7,74 (1H, d, J = 9,03Hz), 8,11 (1H, s, br), 8,22 (2H, s, br), 8,45 (1H, d, J = 8,34Hz), 8,68-8,69 (4H, m).
15	161	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,94Hz), 2,62-2,84 (3H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,90-4,02 (4H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,8Hz), 4,60-4,67 (2H, m), 6,77(2H, d, J = 8,88Hz), 7,16 - 7,22 (1H, m), 7,26 (2H, d, J = 8,32Hz), 7,29-7,35(5H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,32Hz), 7,64 (1H, d, J = 6,53Hz), 8,08 (3H,s, br), 8,58-8,71(3H, m), 8,82 (1H, d, J = 7,71Hz).
20	162	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,61 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 4,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 10,3 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 4,5 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 - 4,00 (2H, m), 4,3 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,56 (1H, td, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz), 4,66 (1H, td, J = 9,0 Hz, 4,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, dd J = 4,9, 3,7 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,36 (3H, d, J = 8,1 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 0,7 Hz), 7,76 (1H, br,s), 7,81 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,07 (2H, br,s), 8,47 - 8,55 (3H, m), 8,64 (2H, t, J = 9,0 Hz).
25	163	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,67 - 2,75 (2H, m), 3,03 (2H, dd, J = 13,8 Hz, 9,5 Hz), 3,21 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 4,7 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 5,8 Hz), 4,20 - 4,40 (3H, m), 4,53 - 4,58 (1H, m), 4,77 - 4,83 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,6 Hz), 8,07 (2H, br,s), 8,44 (1H, d, J = 4,5 Hz), 8,53 (1H, br,s), 8,66 (2H, d, J = 7,6 Hz).
30	164	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,34 (3H, s), 2,74 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,9, 9,5 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 14,0, 4,7 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 5,8 Hz), 4,26 - 4,36 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 14,5, 7,7 Hz), 4,79 (1H, td, J = 8,9 Hz, 4,8 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (4H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, br,s), 7,34 (3H, d, J = 8,0 Hz), 7,66 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,76 (1H, br,s), 8,09 (2H, br,s), 8,45 (2H, t, J = 6,0 Hz), 8,54 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,64 (1H, d, J = 8,3 Hz).
35	165	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 6,9Hz), 2,71-2,92(3H,m), 3,06-3,10(1H,m), 3,92(2H,q,J= 6,9Hz), 3,96-4,01 (2H,m), 4,31(2H,d,J= 5,8Hz), 4,53-4,59(1H,m), 4,75-4,80(1H,m), 6,57-6,72(4H,m), 7,27(2H,d,J= 8,0Hz), 7,30-7,33(1H,m), 7,37(2H,d,J= 8,0Hz), 7,55(1H,d,J= 8,2Hz), 7,59-7,63(1H,m), 7,64(1H,s), 7,98-8,01(2H,m), 8,13(2H,s), 8,47(1H,d,J= 8,2Hz), 8,62(1H,d,J=4,7Hz), 8,65-8,67(1H,m), 8,77(1H,d,J= 8,2Hz).
40	166	d ⁶ -DMSO	δ: 0,85 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,63 - 2,68 (1H, m), 2,99 (2H, dd, J = 14,0 Hz, 9,6 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,00 (2H, q, J = 6,0 Hz), 4,28 (2H, t, J = 7,2 Hz), 4,32 - 4,35 (1H, m), 4,74 (1H, td, J = 8,9 Hz, 4,8 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,24 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,12 Hz), 7,74 (1H, br,s), 7,97 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,08 (2H, br,s), 8,51 (3H, d, J = 4,2 Hz).
45	167	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 6,9Hz), 2,65-2,89(3H,m), 3,05-3,10(1H,m), 3,93(2H,q,J= 6,9Hz), 4,00(2H,q,J= 5,4Hz), 4,27-4,40(2H,m), 4,58-4,70(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,5Hz), 7,08(1H,s), 7,11(1H,d,J= 2,8Hz), 7,16-7,29(7H,m), 7,51(1H,t,J= 8,0Hz), 7,95(2H,s), 8,47(2H,s), 8,72-8,78(2H,m), 8,87(2H,s), 9,19(1H,d,J= 7,7Hz).
50	168	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27(3H,t,J= 7,0Hz), 2,69-2,74(1H,m), 2,82-2,93(2H,m), 3,05-3,10(1H,m), 3,90(2H,q,J=7,0Hz), 4,01(2H,q,J= 5,7Hz), 4,32(2H,d,J= 6,0Hz), 4,51-4,56(1H,m), 4,76-4,79(1H,m), 6,60-6,67(3H,m), 7,06-7,09(2H,m), 7,18-7,22(2H,m), 7,28(2H,t,J= 7,4Hz), 7,33(2H,d,J=3,8Hz), 7,46(1H,t,J= 7,8Hz), 7,59-7,63(1H,m), 7,96-7,99(2H,m), 8,31(2H,s), 8,50(1H,d,J=8,2Hz), 8,60-8,62(1H,m), 8,71-8,74(2H,m).
55	169	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26-1,30(3H,m), 2,60-2,84(3H,m), 3,03-3,07(1H,m), 3,93(2H,q,J= 7,0Hz), 4,00(2H,q,J= 5,4Hz), 4,32(2H,d,J= 5,8Hz), 4,56-4,66(2H,m), 6,76(2H,d,J= 8,6Hz), 7,11-7,13(1H,m), 7,16(2H,d,J= 8,5Hz), 7,23(1H,dd,J= 8,3,1,8Hz), 7,28(2H,d,J= 8,0Hz), 7,38(2H,d,J= 8,0Hz), 7,48(1H,d,J= 8,2Hz) 7,55(1H,d,J=1,7Hz), 7,73(1H,dd,J= 5,0,0,7Hz), 7,81(1H,d,J= 3,2Hz), 8,17(2H,s), 8,53(1H,d,J= 8,3Hz), 8,63-8,66(2H,m).
60			
65			

ES 2 560 612 T3

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

170	d ⁶ -DMSO	δ: 0,84 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,00 (2H, q, J = 7,6 Hz), 2,43 - 2,47 (1H, m), 2,61 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 4,8 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,6 Hz, 10,2 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 4,4 Hz), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,35 (1H, td, J = 8,4, 5,2 Hz), 4,62 (1H, td, J = 9,3, 4,6 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,71 (1H, br,s), 8,00 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,12 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,27 (2H, br,s), 8,58 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,65 (1H, br,s), 8,66 (2H, br,s).
171	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 7,0Hz), 2,62-2,68(1H,m), 2,75-2,85(2H,m), 3,03-3,08(1H,m), 3,94(2H,q,J=7,0Hz), 3,97-4,02(2H,m), 4,28-4,38(2H,m), 4,63-4,67(2H,m), 6,77(2H,d,J= 8,6Hz), 7,17(2H,d,J= 8,5Hz), 7,22-7,25(1H,m), 7,28(2H,d,J= 8,1Hz), 7,38(2H,d,J= 8,0Hz), 7,50(1H,d,J= 8,2Hz), 7,55(1H,d,J= 1,4Hz), 7,65(2H,d,J= 5,8Hz), 7,71-7,78(1H,m), 8,12(2H,s), 8,62-8,73(3H,m), 8,81(1H,d,J= 8,4Hz).
173	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,82Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,02-3,14 (1H, m), 3,93-4,01 (4H, m), 4,32-4,34 (2H, m), 4,56-4,69 (2H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,51Hz), 7,40-7,47 (1H, m), 7,51 (2H, d, J = 8,48Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,51Hz), 7,76 (2H, d, J = 8,09Hz), 8,12 (2H, s, br), 8,48-8,58 (2H, m), 8,62-8,68(3H, m).
174	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 7,05Hz), 2,65-2,71 (1H, m), 2,79-2,82 (1H, m), 3,04-3,07 (1H, m), 3,28-3,31 (1H,m), 3,91-3,99 (4H, m), 4,31 (2H, s), 4,58-4,60 (1H,m), 4,74-4,75 (1H,m), 6,75 (2H, d, J= 8,13Hz), 7,14 (2H, d, J= 9,73Hz), 7,27 (2H, d, J= 8,41Hz), 7,41 (2H, d, J = 8,41Hz), 7,85-7,88 (1H, m), 8,34-8,42 (4H, m), 8,72-8,83 (5H, m), 9,08 (1H, d, J= 8,41Hz).
175	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 6,75 Hz), 2,61-2,64 (1H, m), 2,78-2,83 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,92-4,00 (4H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,78Hz), 4,60-4,65 (2H, m), 6,71 (2H, d, J = 8,18 Hz), 6,87 (2H, d J = 8,56 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,45 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,56 Hz), 7,37 (2H, d, J = 7,78 Hz), 7,49-7,52 (1H, m), 7,83-7,90 (2H, m), 8,10 (3H, s, br), 8,54 (1H, d, J = 4,69Hz), 8,60 - 8,66 (2H, m), 8,77 (1H, d, J = 8,63 Hz).
176	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 - 2,77 (2H, m), 2,98 (1H, dd, J = 14,5 Hz, 9,6 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 14,5 Hz, 4,6 Hz), 3,91 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, q, J = 5,7 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,62 (2H, qd, J = 9,3 Hz, 4,6 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,08 (3H, d, J = 8,7 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,33 (3H, dd, J = 8,0 Hz, 6,1 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06 (2H, br,s), 8,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,52 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,61 (1H, t, J = 4,9 Hz), 10,82 (1H, br,s).
177	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,32 - 2,34 (1H, m), 2,66 (2H, t, J = 1,7 Hz), 2,85 (1H, d, J = 7,44 Hz), 2,91 - 3,03 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 15,2 Hz, 5,0 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 - 4,00 (1H, br,m), 4,20 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,55 (1H, q, J = 7,4 Hz), 4,62 - 4,68 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,28 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,44 (2H, q, J = 8,0 Hz), 7,51 - 7,56 (1H, m), 7,72 - 7,78 (2H, m), 8,08 (2H, br,s), 8,52 (1H, t, J = 6,6 Hz), 8,59 - 8,66 (2H, m), 8,97 (1H, br,s), 14,02 (1H, br,s), 14,18 (1H, br,s).
178	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,66 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 13,5, 3,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 14,4, 9,8 Hz), 3,29 (1H, d, J = 4,9 Hz), 3,66 (2H, s), 3,92 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,30 (2H, qd, J = 15,2, 5,7 Hz), 4,66 (1H, td, J = 9,1, 4,4 Hz), 4,75 (1H, td, J = 9,0, 5,0 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (5H, dd, J = 8,3, 5,1 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,35 - 7,44 (4H, m), 7,61 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 7,97 (2H, t, J = 9,4 Hz), 8,62 (1H, br, s), 8,67 (2H, dd, J = 4,5, 1,5 Hz), 8,71 (1H, br,s), 8,80 (1H, br,s).
179	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,02 (3H, s), 2,68 - 2,74 (2H, m), 2,83 (1H, dd, J = 13,6, 10,0 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,5, 4,6 Hz), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (2H, d, J = 5,8 Hz), 4,32 (2H, qd, J = 15,3, 6,0 Hz), 4,55-4,64 (2H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,19-7,27 (7H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,22 (2H, br,s), 8,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,65 (1H, t, J = 5,7 Hz), 10,70 (1H, s)
180	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J= 7,09Hz), 2,72-2,74 (2H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,16 (1H,m), 3,59 (2H, s, br), 3,91-3,98 (4H, m), 4,29-4,33 (2H, m), 4,57-4,67 (2H,m), 6,76 (2H, d, J= 8,79Hz), 7,01-7,16 (7H, m), 7,22-7,27 (2H,m), 7,35-7,41 (3H,m), 7,43-7,51 (1H, m), 7,76 (2H, d, J = 7,19Hz), 8,37 (3H, s, br), 8,57 (1H, d, J = 7,97Hz), 8,64-8,69 (1H, m).

ES 2 560 612 T3

5	181	d ⁶ -DMSO	δ: 1,30 (3H, t, J = 7,21 Hz), 2,22 (3H, s), 2,56-2,78 (2H, m), 2,96-3,08 (1H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,95-4,00 (4H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,60Hz), 4,49-4,54 (1H, m), 4,66-4,72 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,32 Hz), 6,91 (1H, d J = 5,14 Hz), 7,05 (2H, d, J = 8,69Hz), 7,27 (2H, d, J = 7,90 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,30 Hz), 7,56 (1H, d, J = 5,14Hz), 7,72 (1H, s, br), 7,88 (1H, d, J = 7,61?Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,61Hz), 8,27 (3H, s, br), 8,67 - 8,74 (3H, m).
10	182	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 7,0Hz), 2,29(3H,s), 2,69(2H,d,J= 7,2Hz), 2,80-2,86(1H,m), 3,04-3,09(1H,m), 3,91-3,97(4H,m), 4,24-4,34(2H,m), 4,56-4,63(2H,m), 6,76(2H,d,J=8,7Hz), 7,08-7,31(10H,m), 7,41-7,45(2H,m), 7,50-7,53(1H,m), 7,74-7,76(2H,m), 8,15(2H,s), 8,48(1H,d,J= 8,0Hz), 8,57-8,61(2H,m).
15	183	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 14,5, 9,5 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 14,5, 4,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 5,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,44 - 4,50 (1H, m), 4,65 (1H, td, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,33 (2H, br,s), 6,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,07 (2H, br,s), 8,52 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,97 (1H, d, J = 1,8 Hz).
20	184	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,35 (1H, s), 1,89 (3H, s), 2,72 (1H, dd, J = 14,7, 7,9 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,7, 4,7 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 14,4, 9,8 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 14,7, 4,6 Hz), 3,67 (2H, s), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,65-4,70 (2H, m), 6,72 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,14 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,34 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,89 (2H, d, J = 7,5 Hz), 8,51 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,68 (1H, d, J = 8,6 Hz), 9,04 (1H, d, J = 1,9 Hz).
25	185	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H,t,J= 6,9Hz), 2,34(3H,s), 2,77(2H,d,J= 7,3Hz), 3,05(1H,dd,J=14,6,9,6Hz), 3,22(1H,dd,J=14,6,4,7Hz), 3,93(2H,q,J=7,0Hz), 3,97(2H,m), 4,3(2H,dd,J=5,0,4,9Hz), 4,56(1H,dd,J=14,8,7,6), 4,66-4,71(1H,m), 6,76(2H,d,J= 8,7Hz), 7,15(2H,d,J=8,6Hz), 7,22-7,26(4H,m), 7,34(2H,d,J=8,2Hz), 7,66(2H,d,J=8,2Hz), 8,08(3H,br s), 8,47(1H,d,J=7,8Hz), 8,54(1H,d,J=6,0), 8,58(1H,d,J= 8,3Hz), 8,95(1H,d,J=2,0Hz).
30	186	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,12 (3H, s), 2,26-2,67 (1H, m), 2,74 (1H, dd, J = 13,7, 4,7 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 14,5, 10,1 Hz), 3,35 (1H, d, J = 5,6 Hz), 3,65 (2H, s), 3,89 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,27 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,64 (2H, dd, J = 7,5, 4,7 Hz), 5,90 (1H, br,s), 6,59 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,76 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 7,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (1H, br,s), 7,36-7,45 (3H, m), 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 8,64 (1H, br,s), 8,68 (1H, d, J = 7,2 Hz), 11,12 (1H, br,s).
35	187	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,14 (3H, s), 2,66 (1H, dd, J = 13,1, 9,0 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,7, 4,5 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 14,2, 10,0 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 14,2, 4,4 Hz), 3,66 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,26 (2H, d, J = 4,6 Hz), 4,51 (1H, td, J = 9,0, 4,8 Hz), 4,61-4,67 (1H, m), 5,91 (1H, s), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 2,7 Hz), 7,02 (3H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,15 (2H, br,s), 7,21 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,29 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 4,8, 2,9 Hz), 8,32 (1H, s), 8,49 (1H, br,s), 8,57 (1H, d, J = 7,0 Hz), 11,11 (1H, s)
40	188	d ⁶ -DMSO	δ: 1,26 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,01 (3H, s), 2,08 (1H, s), 2,66-2,72 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 3,12 (1H, dd, J = 14,4, 9,6), 3,67 (1H, s), 3,90 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 17,3, 6,1 Hz), 4,28-4,31 (2H, m), 4,35 (1H, dd, J = 13,5, 6,8 Hz), 4,59 (1H, br,s), 4,71-4,76 (1H, m), 6,66 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (3H, d, J = 7,6 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,31-7,42 (4H, m), 7,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 7,84 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,97 (2H, dd, J = 12,2, 8,0 Hz), 8,05 (br,s, 1H), 8,60 (2H, br,d, J = 7,1 Hz), 10,66 (1H, br,s).
45	189	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 6,70Hz), 2,33 (3H, s), 2,69 (2H, d, J = 7,51Hz), 2,91-2,99 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,92-4,00 (4H, m), 4,33 (2H, d, J = 5,94Hz), 4,52-4,61 (1H, m), 4,63-4,69 (1H, m), 6,76 (2H, d, J = 8,67Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,86Hz), 7,27 (2H, d, J = 8,096Hz), 7,31 (2H, d, J = 6,36Hz), 7,36 (2H, d, J = 7,51Hz), 7,47-7,53 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 7,51Hz), 7,87 (1H, d, J = 7,341Hz), 8,11 (3H, s, br), 8,45 (1H, d, J = 7,86Hz), 8,53 (2H, d, J = 4,72Hz), 8,57-8,65(2H, m).
50	190	d ⁶ -DMSO	δ: 1,31 (3H, t, J = 6,88Hz), 2,08 (3H, s), 2,70-2,71 (1H, m), 2,74-2,75 (1H, m), 2,88-2,94 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,90-4,01 (4H, m), 4,33 (2H, d, J = 6,21?Hz), 4,57-4,62 (1H, m), 4,66-4,71 (1H, m), 6,80 (2H, d, J = 8,06Hz), 7,09-7,11 (5H, m), 7,14-7,31 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,056Hz), 7,45-7,48 (1H, m), 7,84 (1H, d, J = 7,051Hz), 8,11 (3H, s, br), 8,34 (1H, d, J = 8,06Hz), 8,52-8,53(1H, m), 8,56 (1H, d, J = 5,021Hz), 8,63-8,65(2H, m).
55			
60			
65			

5	191	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29 (3H, t, J= 6,84Hz), 2,07 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,53-2,59 (1H, m), 2,69-2,74 (1H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 3,05-3,09 (1H,m), 3,91-4,01 (4H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,98Hz), 4,51-4,65 (2H, m), 5,63 (1H, d, J = 1,50Hz) 6,71 (2H, d, J= 8,88Hz), 6,90 (2H, t, J= 8,88Hz), 7,04 (1H, d, J= 8,17Hz), 7,18-7,28 (8H, m), 7,34 (2H, d, J = 7,35Hz), 8,10 (2H, s, br), 8,57-8,64(2H, m).
10	192	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 6,82Hz), 2,30 (3H,s), 2,71-2,74 (2H, m), 2,80-2,86(1H,m), 3,04-3,09(1H,m), 3,91-3,95 (4H,m), 4,25-4,30 (2H,m), 4,54-4,59(1H,m), 4,69-4,74 (1H,m), 6,76 (2H, d, J= 7,887Hz), 7,08-7,31(10H, m), 7,41-7,45(2H,m), 7,50-7,53(1H,m), 7,74-7,76(2H,m), 8,31-8,39 (3H, m), 8,63(1H, d, J= 7,88Hz), 8,75-8,78 (3H,m).
15	193	d ⁶ -DMSO	δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,01 (3H, s), 2,32-2,34 (1H, m), 2,67 (1H, t, J = 1,7 Hz), 2,76-2,78 (2H, m), 2,88 (2H, dd, J = 14,1, 9,6 Hz), 3,04 (2H, dd, J = 14,2, 4,6 Hz), 3,67 (1H, s), 3,93 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, t, J = 6,4 Hz), 4,56-4,62 (2H, m), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,99 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,12 (3H, t, J = 8,3Hz), 7,15 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,22 (2H, d, J =8,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 4,8, 3,0 Hz), 7,69 (1H, d, J = 5,4 Hz), 7,85 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (2H, t, J = 8,0 Hz), 10,69 (1H, br,s).
20	194	d ⁶ -DMSO	(DMSO) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,0 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,10 (2H, dd, J = 14,5, 10,0 Hz), 3,90 (2H, q, J= 7,0 Hz), 4,00 (2H, q, J = 5,5 Hz), 4,33 (2H, d, J = 6,1 Hz), 4,52 (1H, q, J = 6,6 Hz), 4,67 (1H, td, J = 9,6 Hz, 4,1 Hz), 6,35 (1H, br,s), 6,56 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 5,3 Hz), 7,46-7,41 (3H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,06 (2H, br,s), 8,60 (1H, d, J = 8,12 Hz), 8,70 (1H, br,s).
25	195	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,76 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,06 (2H, dd, J = 14,5, 9,5 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 14,5, 4,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 5,7 Hz), 4,29 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,44 - 4,50 (1H, m), 4,65 (1H, td, J = 8,8, 4,9 Hz), 6,33 (2H, br,s), 6,55 (1H, d, J = 5,3 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,29 (1H, s), 7,34 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,39 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,07 (2H, br,s), 8,52 (1H, s), 8,53 (1H, s), 8,97 (1H,d,J=1,8Hz).
30	196	d ⁶ -DMSO	δ: 1,29(3H, t, J= 6,91 Hz), 2,42-2,46 (1H, m), 2,76-3,00 (3H, m), 3,05 (3H, s), 3,27-3,31 (1H,m), 3,93-4,00 (4H, m), 4,29 (2H, d, J = 6,28Hz), 4,89-4,99 (1H, m), 5,34-5,38 (1H, m), 6,67 (2H, d, J= 8,78Hz), 6,74 (2H, d, J= 8,21Hz), 6,98-7,01 (1H, m), 7,14 (1H, d, J= 5,67Hz), 7,19-7,38 (7H, m), 7,86 (1H, d, J= 5,67Hz), 7,88 (1H, d, J= 7,09Hz), 8,09 (3H,s, br), 8,41-8,48 (1H, m).
35	197	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28 (3H, t, J= 7,15Hz), 2,72-2,74 (2H, m), 3,92-3,99 (4H, m), 4,36 (2H, d, J = 6,40Hz), 4,47-4,50 (1 H, m), 4,67-4,73 (1H, m), 5,22 (1H, s, br), 5,83 (1H, s, br), 6,76 (2H, d, J=8,51Hz), 7,17-7,30 (6H, m), 7,37-7,45 (5H, m), 7,52-7,53 (1H, m), 8,30 (4H,s, br), 8,38-8,44 (2H, m), 8,60 (1H, d, J = 7,64Hz).
40	198	d ⁶ -DMSO	δ: 1,28(3H, t, J= 6,70Hz), 2,61-2,64 (1H, m), 2,79-2,83 (1H, m), , 3,91-4,00 (4H, m), 4,34-4,36 (2H, m), 4,45-4,48 (1H, m), 4,82-4,85 (1H, m), 5,26-5,28 (1H, m), 5,85-5,86 (1H, m), 6,54 (1H,s, br), 6,65 (2H, d, J= 8,21Hz), 6,71 (2H, d, J= 8,213Hz), 7,13 (1H, d, J=5,47Hz), 7,23-7,36 (4H, m), 7,49 (2H, d, J = 7,11Hz), 7,82-7,86 (3H, m), 8,07 (3H,s, br), 8,36(1H, t, J = 5,81Hz), 8,53 (1H, d, J= 8,92Hz).
45			

EJEMPLO 199

N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida

50

55

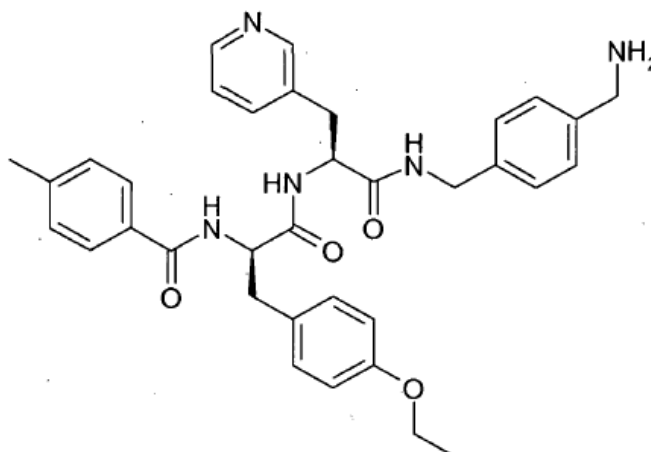
60

65

5

10

15



20

A. Éster bencílico del ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico

25

Se disolvió 4-(aminometil)bencilcarbamatato de terc-butilo (7,5 g, 31,74 mmol) en diclorometano (250 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (9,63 g, 93,2 mmol) seguido de 2,5-dioxo-pirrolidin-1-il éster de éster bencílico del ácido carbónico (9,5 g, 38,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con CHCl₃ (200 ml), el filtrado se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster bencílico del ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (11,3 g, 30,5 mmol, 96%).

30

[M+H]⁺ = 392,98 (M+Na)

B. Clorhidrato del éster bencílico del ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico

35

Se disolvió éster bencílico del ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (10,8 g, 29,15 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (400 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se suspendió con acetona y el sólido se separó por filtración para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato del éster bencílico del ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (11,9 g, 30,135 mmol, 99%).

40

[M+H]⁺ = 359,15

C. Éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etil}-carbámico

45

Se disolvió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-piridin-3-il-propiónico (2,12 g, 7,96 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), se añadieron HBTU (3,29 g, 8,68 mmol) y trietilamina (2,20 g, 21,71 mmol). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió clorhidrato del éster bencílico del ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (1,96 g, 7,24 mmol). Después de 2 horas a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (200 ml), esta solución se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etil}-carbámico (2,53 g, 4,88 mmol, 67%).

50

[M+H]⁺ = 519,16

D. Diclorhidrato del éster bencílico del ácido {4-[(S)-2-amino-3-piridin-3-il-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico

55

Se trató éster terc-butílico del ácido {(S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etil}-carbámico (2,52 g, 4,89 mmol) con HCl/dioxano 4M (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente para dar un sólido blanco identificado como diclorhidrato del éster bencílico del ácido {4-[(S)-2-amino-3-piridin-3-il-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico (2,31 g, 4,71 mmol, 97%).

60

[M+H]⁺ = 419,18.

¹H RMN: (d⁶-DMSO) δ: 9,38 (1H, t, J = 5,7Hz), 8,87 (1H, s), 8,81 (1H, d, J = 5,4Hz), 8,42-8,49 (2H, br s), 8,41 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,93 (1H, dd, J = 7,9, 5,8Hz), 7,87 (1H, t, J = 6,2Hz), 7,28-7,38 (4H, m), 7,16-7,25 (4H, m), 5,03 (2H, s), 4,22-4,43 (4H, m), 4,18 (2H, d, J = 6,1Hz), 3,39 (1H, dd, J = 14, 5,6Hz), 3,26 (1H, dd, J = 14,0, 8,2Hz).

65

E. Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-((S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

Se disolvió ácido (R)-2-benciloxycarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (870 mg, 2,80 mmol) en CH₂Cl₂ (100 ml), se añadieron HBTU (1,21 g, 3,20 mmol) y trietilamina (1,35 g, 13,33 mmol). Después de 20 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se añadió diclorhidrato del éster bencilico del ácido [4-(((S)-2-amino-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (1,31 g, 2,67 mmol). Después de 2 horas a 0°C, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (200 ml), esta solución se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x54ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido [(R)-1-((S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (2,40 g, 1,70 mmol, 90%).
[M+H]⁺ = 710,18

F. Diclorhidrato del éster bencilico de ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico

Se trató éster terc-butílico del ácido [(R)-1-((S)-1-[4-(benciloxycarbonilamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (1,70 g, 2,42 mmol) con HCl/dioxano 4M (100 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente para dar un sólido blanco identificado como diclorhidrato del éster bencilico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (1,50 g, 2,32 mmol, 97%).
[M+H]⁺ = 609,99.
¹H RMN: (d⁶-DMSO) δ: 9,29 (1H, d, J = 8,4Hz), 8,96 (1H, t, J = 5,8Hz), 8,83 (1H, s), 8,77 (1H, d, J = 5,4Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,2Hz), 8,28-7,98 (2H, br s), 7,92 (1H, dd, J = 8,0, 5,7Hz), 7,86 (1H, t, J = 6,2Hz), 7,28-7,38 (4H, m), 7,11-7,20 (4H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,6Hz), 5,02 (2H, s), 4,68-4,75 (1H, m), 4,23-4,25 (2H, m), 4,16 (2H, d, J = 6,1Hz), 3,83-4,13 (4H, m), 3,22 (1H, dd, J = 14,0, 4,4Hz), 3,03 (1H, dd, J = 13,7, 9,7Hz), 2,84 (1H, dd, J = 14,0, 5,9Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 6,1 Hz), 1,29 (3H, t, J = 7,0Hz).

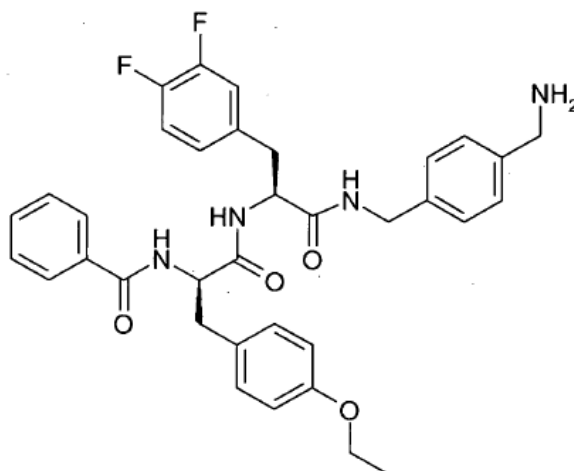
G. Éster bencilico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(4-metil-benzoilamino)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió diclorhidrato del éster bencilico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (150 mg, 0,23 moles) en diclorometano (50 ml), esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió trietilamina (70 mg, 0,70 mmol) seguido de cloruro de p-toluoilo (39 mg, 0,26 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con CHCl₃ (50 ml), esta solución se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (1x20 ml), agua (1x20 ml), salmuera (1x20 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 2%, CHCl₃ al 98%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como éster bencilico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(4-metil-benzoilamino)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (130 mg, 0,18 mmol, 77%).
[M+H]⁺ = 728,14

H. Diclorhidrato de N-[(R)-1-((S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida

Se disolvió éster bencilico del ácido [4-(((S)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(4-metil-benzoilamino)-propionilamino]-3-piridin-3-il-propionilamino)-metil)-bencil]-carbámico (98 mg, 0,13 mmol) en metanol (100 ml), se añadió ácido clorhídrico 1M (0,263 g, 0,263 mmol) y la mezcla de reacción se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (50 mg) a presión atmosférica durante 2 horas, después de lo cual el catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol (100 ml), los filtrados combinados se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco que se recristalizó en etanol para dar un sólido blanco identificado como diclorhidrato de N-[(R)-1-((S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida.
Rendimiento = 340 mg, 0,498 mmol, 57%.
[M+H]⁺ = 593,99.
¹H RMN: (d⁶-DMSO) δ: 1,28 (3H, t, J = 7,05Hz), 2,34 (3H, s), 2,72 (2H, d, J = 8,16Hz), 3,01-3,06 (1H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 3,91-3,98 (4H, m), 4,32-4,38 (2H, m), 4,54-4,57 (1H, m), 4,70-4,73 (1H, m), 6,75 (2H, d, J = 6,83Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,56Hz), 7,24 (2H, d, J = 7,56Hz), 7,25-7,27 (1H, m), 7,28 (2H, d, J = 6,78Hz), 7,39 (2H, d, J = 7,51Hz), 7,67 (1H, d, J = 7,51Hz), 7,76 (1H, s, br), 8,22 (1H, d, J = 7,56Hz), 8,33 (3H, s, br), 8,71-8,77(4H, m).

EJEMPLO 200**N-[(R)-1-((S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida**



A. Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico

Se disolvió 4-(aminometil)bencilcarbamatato de terc-butilo (7,5 g, 31,74 mmol) en diclorometano (250 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (9,63 g, 93,2 mmol) seguido de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico de 2,5-dioxopirrolidin-il éster del ácido carbónico (12,85 g, 38,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con CHCl₃ (200 ml), el filtrado se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x50 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1x50 ml), agua (1x50 ml), salmuera (1x50 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con EtOAc/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (13,96 g, 30,44 mmol, 96%).

[M+H]⁺ = 359,14 (M-Boc)

B. Clorhidrato del éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico

Se disolvió éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido [4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-bencil]-carbámico (13,9 g, 31,41 mmol) en HCl 4M en dioxano (400 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío. El residuo se trituró con acetona, el sólido se separó por filtración para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (11,9 g, 30,135 mmol, 99%).

[M+H]⁺ = 359,15

C. Éster terc-butílico del ácido ((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etil)-carbámico

Se disolvió ácido (S)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propiónico (2,1 g, 6,96 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) y DMF (25 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-aminometil-bencil)-carbámico (2,5 g, 6,33 mmol) seguido de HOBt (940 mg, 6,96 mmol) y trietilamina (1,92 g, 18,99 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (1,45 g, 7,6 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30 ml), NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml) y se evaporó a vacío, lo que dio un sólido blanco. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido ((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etil)-carbámico (2,60 g, 4,05 mmol, 64%).

[M+H]⁺ = 641,9, 664,07 (M+Na)

D. Clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[(S)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil)-bencil)-carbámico

Se disolvió éster terc-butílico del ácido ((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-{4-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil}-etil)-carbámico (2,5 g, 3,90 mmol) en HCl 4M en dioxano (150 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[(S)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil)-bencil)-carbámico (2,25 g, 3,89 mmol, 100%).

[M+H]⁺ = 542,12

E. Éster terc-butílico del ácido [(R)-1-((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-14-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil)-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico

5 Se disolvió ácido (R)-2-terc-butoxicarbonilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propiónico (895 mg, 2,90 mmol) en CH₂Cl₂ (250 ml) y DMF (25 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-amino-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico (1,5 g, 2,63 mmol) seguido de HOBt (391 mg, 2,90 mmol) y trietilamina (800 mg, 7,89 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (605 mg, 3,16 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (200 ml), se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30 ml), NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml) y se evaporó a vacío, lo que dio un sólido blanco. El residuo se trituró con acetato de etilo/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido [(R)-1-((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-14-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil)-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (2,1 g, 2,52 mmol, 96%).

15 [M+H]⁺ = 733,15 (M-Boc)

F. Clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico

20 Se disolvió éster terc-butílico del ácido [(R)-1-((S)-2-(3,4-difluoro-fenil)-1-14-[(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-metil]-bencilcarbamoil)-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-carbámico (2,1 g, 2,52 mmol) en HCl 4M en dioxano (150 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituró con acetona para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico (1,9 g, 2,47 mmol, 98%).

25 [M+H]⁺ = 73,12

G. Éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluorofenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico

30 Se disolvió clorhidrato de éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-[(R)-2-amino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico (410 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (50 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (162 mg, 1,60 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (82 mg, 0,59 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 3 horas y se diluyó con CHCl₃ (100 ml), el filtrado se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con etanol caliente, la suspensión enfriada se filtró para dar un sólido blanco identificado como éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico (240 mg, 0,34 mmol, 99%).

40 [M+H]⁺ = 697,18

H. Clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida

45 Se disolvió éster 9H-fluoren-9-ilmetílico del ácido (4-[[[(S)-2-[(R)-2-benzoilamino-3-(4-etoxi-fenil)-propionilamino]-3-(3,4-difluoro-fenil)-propionilamino]-metil]-bencil]-carbámico (180 mg, 0,215 mmol) en dietilamina/THF (1:1, 100 ml), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se trituró con acetato de etilo/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco que se trató con HCl 4M en dioxano (20 ml), el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recrystalizó en EtOH para dar un sólido blanco identificado como clorhidrato de N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil)-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida (62 mg, 0,095 mmol, 44%).

50 [M+H]⁺ = 614,68.

55 ¹H RMN: (d⁶-DMSO) δ: 1,26(3H, t, J= 6,79Hz), 2,65-2,84(3H, m), 3,03-3,08(1H, m), 3,92(2H, q, J= 6,11Hz), 3,96(2H, s), 4,27-4,35(2H, m), 4,57-4,63(2H, m), 6,75(2H, d, J= 8,03Hz), 7,16(2H, d, J= 8,76Hz), 7,23-7,25(1H, m), 7,26-7,27(2H, m), 7,37-7,51(6H, m), 7,43(1H, d, J= 7,3Hz), 7,73-7,75(2H, m), 8,24 (2H, s), 8,50(1H, d, J= 7,40Hz), 8,67-8,71(2H, m).

EJEMPLO 201

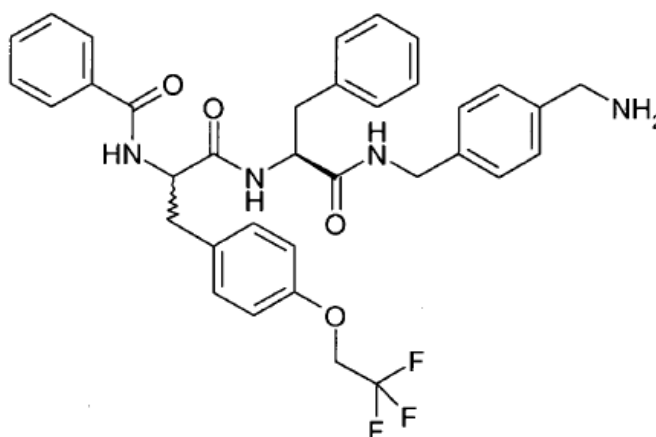
60 **N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil)-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-etil]-benzamida**

65

5

10

15



20

A. Ácido (R,S)-2-benciloxycarbonylamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propiónico

25

Se disolvió ácido (R)-2-benciloxycarbonylamino-3-(4-hidroxi-fenil)-propiónico (1,0 g, 3,17 mmol) en THF (70 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (883 mg, 3,81 mmol) y carbonato de cesio (3,1 g, 9,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 65°C durante 18 horas, después de lo cual el disolvente se eliminó a vacío y el residuo se recogió en EtOAc (100 ml), esta solución se lavó con HCl 1M (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente AcOH al 1%, MeOH al 5%, CHCl₃ al 94%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un aceite incoloro identificado como ácido (R,S)-2-benciloxycarbonylamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propiónico (380 mg, 0,96 mmol, 30%).

30

[M+H]⁺ = 395,11

B. Éster bencilico del ácido {(R,S)-1-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonylamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil}-carbámico

35

Se disolvió ácido (R,S)-2-benciloxycarbonylamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propiónico (200 mg, 0,50 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) y DMF (2,5 ml). Esta solución se enfrió a 0°C. Se añadió éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-amino-3-fenil-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico (231 mg, 0,60 mmol) seguido de HOBt (75 mg, 0,55 mmol) y trietilamina (153 mg, 1,51 mmol). A continuación, se añadió carbodiimida hidrosoluble (116 mg, 0,60 mmol). Después de 18 horas a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con cloroformo (400 ml), se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30 ml), NaHCO₃ (1x30 ml), agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na₂SO₄) y se evaporó a vacío, lo que dio un aceite amarillo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (sílice), eluyente MeOH al 3%, CHCl₃ al 97%, las fracciones se combinaron y evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como éster bencilico del ácido {(R,S)-1-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonylamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil}-carbámico (350 mg, 0,46 mmol, 92%).

45

[M+H]⁺ = 663,43 (M-Boc), 785,44 (M+Na)

C. Éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-((R,S)-2-amino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino)-3-fenil-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico

50

Se disolvió éster bencilico del ácido {(R,S)-1-((S)-1-[4-(terc-butoxicarbonylamino-metil)-bencilcarbamoil]-2-fenil-etilcarbamoil)-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil}-carbámico (350 mg, 0,46 mmol) en metanol (100 ml). Esta solución se hidrogenó sobre Pd/C al 10% (50 mg) a presión atmosférica durante 2 horas, después de lo cual el catalizador se separó por filtración y se lavó con metanol (100 ml), los filtrados combinados se evaporaron a vacío para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-((R,S)-2-amino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino)-3-fenil-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico (270 mg, 0,43 mmol, 94%).

55

[M+H]⁺ = 629,40

D. Éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-((R,S)-2-benzoilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino)-3-fenil-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico

60

Se disolvió éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-((R,S)-2-amino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino)-3-fenil-propionilamino]-metil}-bencil}-carbámico (250 mg, 0,40 mmol) en diclorometano (50 ml). Esta solución se enfrió a 0°C y se añadió trietilamina (121 mg, 1,19 mmol) seguido de cloruro de benzoilo (61 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a una temperatura de 0°C a temperatura ambiente durante 18 horas y se diluyó con CHCl₃ (100 ml), el filtrado se lavó con KHSO₄ 0,3M (1x30 ml), solución saturada de NaHCO₃ (1x30 ml),

65

agua (1x30 ml), salmuera (1x30 ml), se secó (Na_2SO_4) y se evaporó a vacío para dar un sólido blanco. El sólido se trituró con acetato de etilo/éter de pet. a 60°C-80°C para dar un sólido blanco identificado como éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-2-benzoilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (190 mg, 0,26 mmol, 65%).

5 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 733,357, 755,49 (\text{M}+\text{Na})$

E. Ditrifluoroacetato de N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-etil]-benzamida

10 Se trató éster terc-butílico del ácido {4-[(S)-2-[(R,S)-2-benzoilamino-3-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-propionilamino]-3-fenil-propionilamino)-metil]-bencil}-carbámico (190 mg, 0,26 mmol) con HCl/dioxano 4M (50 ml). Después de una hora a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna Sunfire prep C18 OBD. 19x250 mm, 10 μ), del 10% al 90%, TFA al 0,1%/MeCN en TFA al 0,1%/H₂O durante 35 minutos a 20 ml/min. Las fracciones se combinaron y se liofilizaron para dar un sólido blanco

15 identificado como ditrifluoroacetato de N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-fenil]-etil]-benzamida (56 mg, 0,075 mmol, 29%).
 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 632,51$.
¹H RMN (d^6 -DMSO) δ : 2,68 (1H, d, J = 7,44Hz), 2,82-3,08 (5H, m), 3,98 (2H, d, J= 5,92Hz), 4,31-4,34 (2H, m), 4,60-4,70 (4H, m), 6,90-6,94 (2H, m), 7,16-7,28 (6H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,43-7,52 (3H, m), 7,74-7,79 (2H, m), 8,09 (3H, s, br), 8,47 (1H, d, J= 8,45Hz), 8,58-8,62 (2H, m).

20

Determinación de la solubilidad cinética en tampón fosfato

25 La solubilidad se determinó mediante turbidimetría utilizando métodos convencionales publicados (Lipinski *et al.* Advanced Drug Delivery Reviews 23 (1997) 3-25). Se preparó una reserva del compuesto 10 mM en DMSO, que se añadió a tampón fosfato sódico 25 mM, pH 7,0, para producir concentraciones que iban de 12 μ M a 235 μ M. Después de agitar durante aproximadamente 30 segundos, se midió la reducción de la transmisión de luz de estas muestras, a 650 nm (espectrofotómetro UV/visible Spectromax de Molecular Devices). Se realizó una segunda medición aproximadamente 30 segundos después. Se toma una absorbancia superior a 0,005 para indicar que se ha

30 producido cierta precipitación de compuesto y por lo tanto el compuesto no es soluble a esa concentración.

Los datos obtenidos a partir de estas determinaciones se muestran en la siguiente Tabla 8:

Tabla 8

Nº de ejemplo	Solubilidad en tampón PO ₄ (μ M)	Nº de ejemplo	Solubilidad en tampón PO ₄ (μ M)	Nº de ejemplo	Solubilidad en tampón PO ₄ (μ M)
1	235	26	235	51	235
2	235	27	235	52	235
3	12	29	235	53	235
4	235	30	235	54	12
5	235	31	235	55	36
6	235	32	235	56	36
8	235	33	235	57	36
9	235	34	235	58	36
10	235	35	235	59	36
11	235	36	235	61	235
12	235	37	235	63	235
14	235	38	235	64	235
15	235	39	235	67	235
17	235	40	235		
18	235	41	235		
20	235	42	235		
21	12	43	235		
24	235	44	235		
25	235	45	235		

55

Determinación de la solubilidad termodinámica en tampón fosfato

60 La solubilidad termodinámica del compuesto se determinó en tampón fosfato de amonio (pH 7,4, 290 mOsm). Los compuestos se prepararon a una concentración nominal de 1 mg/ml, se agitaron en vórtex, a continuación se colocaron en un agitador durante 1 hora, a 37°C, a aproximadamente 950 rpm. Después de la incubación, las muestras se transfirieron a tubos eppendorf y se centrifugaron a 15.000 g (r.c.f.) durante 10 minutos a 37°C. La concentración de compuesto en el sobrenadante se determinó mediante análisis LC-MS/MS utilizando una recta de calibración preparada a partir de una reserva de DMSO.

65 Los datos obtenidos a partir de estas determinaciones se muestran en la siguiente Tabla 9:

Tabla 9

	Nº de ejemplo	Solubilidad en tampón PO ₄ (µ/ml)
5	3	10
	38	14,55
	54	0,8
	55	1,5
	56	0,9
10	58	4,1
	59	7,7
	70	11,53
	71	22,1
	72	6,9
15	73	5,1
	75	1,06
	79	2,4
	81	1,3
20	84	0,5
	88	0,2
	92	0,2
	93	0,01
	95	2,05
25	99	2,88
	116	1,39
	119	1,61
	124	64,45
	125	43,60
30	131	0,56
	140	79,63
	141	0,15
	143	2,86
	145	68,91
35	150	0,12
	151	4,31
	152	122,19
	153	0,19
40	154	3,14
	155	0,44
	157	4,77
	158	70,56
	159	1,15
45	160	20,4
	162	69,69
	173	2,38
	174	232,69
	175	23,4
50	176	2,28
	178	1,54
	179	17,72
	181	61,65
	199	15,88
55	200	0,22

Métodos biológicos

60 La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la caliceína plasmática puede determinarse utilizando el siguiente ensayo biológico:

Determinación de la CI₅₀ para la caliceína plasmática

65 La actividad inhibidora de caliceína plasmática *in vitro* se determinó utilizando métodos convencionales publicados (véase, por ejemplo, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Se incubó caliceína plasmática

ES 2 560 612 T3

humana (Protogen) a 37°C con el sustrato fluorogénico H-DPro-Phe-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de CI₅₀ para el compuesto de ensayo.

Los datos obtenidos a partir de este ensayo se muestran en las siguientes Tablas 10 y 11:

5

Tabla 10

10

15

20

25

30

35

Nº de ejemplo	CI ₅₀ (PKal humana) μ M	Nº de ejemplo	CI ₅₀ (PKal humana) μ M	Nº de ejemplo	CI ₅₀ (PKal humana) μ M
1	0,089	24	0,45	47	2,1
2	0,82	25	0,34	48	4,7
3	0,022	26	0,081	49	2,2
4	0,23	27	1,3	50	4,3
5	0,46	28	8,9	51	1,0
6	1,0	29	0,30	52	0,86
7	0,074	30	0,58	53	0,65
8	0,74	31	4,3	54	0,083
9	2,0	32	0,20	55	0,031
10	7,2	33	1,1	56	0,50
11	1,7	34	1,4	57	10
12	0,29	35	2,0	58	0,17
13	10	36	8,2	59	0,078
14	0,40	37	0,91	60	10
15	0,47	38	0,047	61	0,22
16	0,053	39	0,31	62	10
17	5,8	40	1,8	63	0,052
18	8,8	41	1,3	64	3,4
19	10	42	0,53	65	10
20	0,73	43	1,3	66	10
21	5,1	44	0,18	67	1,6
22	10	45	0,79		
23	0,031	46	1,2		

Tabla 11

40

45

50

55

60

65

Nº de ejemplo	CI ₅₀ (PKal humana) (μ M)
68	0,861
69	0,621
70	0,126
71	0,077
72	0,046
73	0,025
74	0,545
75	0,270
76	0,452
77	1,959
78	10,000
79	0,038
80	0,398
81	0,040
82	0,539
83	0,254
84	0,219
85	0,485
86	0,423
87	0,755
88	0,090
89	0,099
90	0,276

ES 2 560 612 T3

	91	2,083
	92	0,032
5	93	0,175
	94	1,080
	95	0,046
	96	0,764
	97	0,241
10	98	0,576
	99	0,095
	100	0,474
	101	1,113
15	102	10,000
	103	10,000
	104	0,159
	105	0,185
	106	0,256
20	107	0,133
	108	0,232
	109	0,155
	110	0,598
	111	0,058
25	112	0,298
	113	0,455
	114	0,427
	115	0,417
	116	0,018
30	117	0,048
	118	0,061
	119	0,015
	120	0,540
	121	0,310
35	122	0,519
	123	0,214
	124	0,020
	125	0,010
40	126	4,013
	127	0,521
	128	2,009
	129	10,000
	130	2,491
	131	0,040
45	132	1,209
	133	10,000
	134	10,000
	135	0,424
50	136	1,017
	137	7,540
	138	0,310
	139	1,141
	140	0,045
55	141	0,055
	142	0,096
	143	0,083
	144	0,340
	145	0,025
60	146	0,232
	147	0,284
	148	0,934
	149	0,091
65	150	0,051

5	151	0,009
	152	0,023
	153	0,010
	154	0,021
	155	0,022
	156	1,083
10	157	0,036
	158	0,047
	159	0,015
	160	0,010
	161	0,049
15	162	0,010
	163	0,064
	164	0,050
	165	0,070
	166	0,262
20	167	0,080
	168	0,076
	169	0,044
	170	0,051
	171	0,123
25	172	0,881
	173	0,213
	174	0,045
	175	0,003
	176	0,028
30	177	0,457
	178	0,042
	179	0,022
	180	0,073
35	181	0,010
	182	0,015
	183	0,016
	184	0,010
	185	0,049
40	186	0,014
	187	0,007
	188	0,036
	189	0,023
	190	0,028
45	191	0,020
	192	0,012
	193	0,025
	194	0,013
	195	0,014
50	196	0,032
	197	0,012
	198	0,007
	199	0,010
55	200	0,045
	201	0,012

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para determinar la actividad inhibitoria contra la enzima relacionada KLK1. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir la KLK1 puede determinarse utilizando el siguiente ensayo biológico:

60

Determinación de la CI_{50} para KLK1

Se determinó la actividad inhibitoria de KLK1 *in vitro* utilizando métodos convencionales publicados (véase, por ejemplo, Johansen *et al.*, Int. J. Tiss. Reac. 1986, 8, 185; Shori *et al.*, Biochem. Pharmacol., 1992, 43, 1209; Sturzebecher *et al.*, Biol. Chem. Hoppe-Seyler, 1992, 373, 1025). Se incubó KLK1 humana (Callbiochem) a 37°C con el sustrato fluorogénico H-DVal-Leu-Arg-AFC y diversas concentraciones del compuesto de ensayo. La actividad

65

ES 2 560 612 T3

enzimática residual (velocidad de reacción inicial) se determinó midiendo el cambio en la absorbancia óptica a 410 nm y se determinó el valor de CI_{50} para el compuesto de ensayo.

Los datos obtenidos a partir de este ensayo se muestran en las siguientes Tablas 12 y 13:

Tabla 12

5

10

15

20

25

Nº de ejemplo	CI_{50} (KLK1 humana) μM	Nº de ejemplo	CI_{50} (KLK1 humana) μM	Nº de ejemplo	CI_{50} (KLK1 humana) μM
1	>1	24	>10	42	>10
3	>10	25	6,3	43	>10
4	>10	26	>10	44	>10
5	0,16	27	4,0	45	>10
6	>1	28	>10	46	>10
7	>1	29	>10	47	>10
8	>1	30	>10	48	>10
9	>1	31	9,6	49	>10
14	3,7	32	>10	50	5
15	2,2	33	>10	51	>10
16	4,9	34	7,7	52	9,5
17	>10	35	>10	53	>10
18	1,6	36	>10	66	8,4
19	>10	37	>10	67	>10
20	3,7	38	>10		
21	10	39	>10		
22	9,6	40	>10		
23	5,6	41	2,5		

Tabla 13

30

35

40

45

50

55

60

65

Nº de ejemplo	CI_{50} (KLK1 humana) (μM)
68	>10
69	>10
70	7,5
71	>10
72	9,1
73	9,3
74	>10
75	>10
76	3,6
77	>10
78	>10
79	8,6
80	>10
81	>10
82	>10
83	>10
84	1,2
85	2,9
86	>10
87	3,4
88	>10
89	3,7
90	>10
91	>10
92	>10
93	>10
94	>10
95	>10
96	>10
97	4,7
98	5,1
99	>10
100	2,9

ES 2 560 612 T3

	101	>10
	102	9,0
5	103	>10
	104	>10
	105	>10
	106	8,4
	107	7,5
10	108	>10
	109	>10
	110	>10
	111	>10
	112	>10
15	113	>10
	114	>10
	115	9,0
	116	6,3
	117	6,1
20	118	>10
	119	6,1
	120	>10
	121	>10
25	122	4,8
	123	>10
	124	8,4
	125	7,0
	126	>10
30	127	>10
	128	>10
	129	>10
	130	>10
	131	9,5
35	132	>10
	133	>10
	134	>10
	135	>10
	136	>10
40	137	>10
	138	>10
	139	>10
	140	>10
	141	>10
45	142	>10
	143	>10
	144	>10
	145	>10
	146	>10
50	147	>10
	148	>10
	149	>10
	150	>10
55	151	>10
	152	>10
	153	>10
	154	>10
	155	>10
60	156	>10
	157	>10
	158	>10
	159	>10
65	160	>10

5	161	6,9
	162	>10
	163	>10
	164	>10
	165	>10
	166	>10
	167	>10
10	168	>10
	169	9,9
	170	>10
	171	9,4
	172	>10
15	173	>10
	174	>10
	175	>10
	176	>10
	177	>10
20	178	>10
	179	7,2
	180	>10
	181	>10
	182	>10
25	183	>10
	184	>10
	185	>10
	186	3,8
	187	>10
30	188	>10
	189	>10
	190	>10
	191	>10
35	192	>10
	193	>10
	194	7,1
	195	>10
40	196	9,9
	197	>10
	198	9,1
	199	>10
	200	7,6
45	201	>10

Los compuestos seleccionados se cribaron adicionalmente para determinar la actividad inhibidora contra las enzimas relacionadas plasmina, la trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa. La capacidad de los compuestos de fórmula (I) para inhibir estas enzimas puede determinarse utilizando los siguientes ensayos biológicos:

50 Determinación de la selectividad enzimática

Se ensayaron las enzimas serín-proteasas humanas plasmina, trombina, tripsina, Factor Xa y Factor XIIa para determinar la actividad enzimática utilizando un sustrato fluorogénico adecuado. La actividad proteasa se midió supervisando la acumulación de fluorescencia liberada del sustrato durante 5 minutos. La velocidad lineal del aumento de fluorescencia por minuto se expresó como porcentaje (%) de actividad. La Km para la escisión de cada sustrato se determinó mediante una transformación habitual de la ecuación de Michaelis-Menten. Los ensayos de inhibición de los compuestos se realizaron a una concentración Km de sustrato y las actividades se calcularon como la concentración de inhibidor que daba una inhibición del 50% (CI₅₀) de la actividad enzimática no inhibida (100%). Los datos obtenidos a partir de estos ensayos se muestran en la siguiente Tabla 14:

Tabla 14 (Datos de selectividad)

Nº de ejemplo	CI ₅₀ (µM)			
	Trombina	Tripsina	Plasmina	Factor Xa
3	>40	10,8	3,5	>10

Tabla 15 (Datos de selectividad: Factor XIIa)

Nº de ejemplo	Cl ₅₀ (Factor XIIa) (µM)
3	>10
85	>10
91	>10
92	>10
93	>10
94	>10
95	>10
96	>10
157	>10
182	>10
183	>10
184	>10
185	>10
186	>10
187	>10
188	>10
189	>10
190	>10
191	>10
192	>10
193	>10
194	>10
195	>10
196	>10
197	>10
198	>10
199	>10
201	>10

35 **Modelo de permeabilidad vascular retiniana inducida por anhidrasa carbónica I**

La actividad del Ejemplo 3 se ha establecido utilizando este modelo *in vivo* en la rata. Las ratas recibieron una inyección intravítrea (5 µl) de solución salina tamponada con fosfato (PBS), CH-3457 (un control positivo inhibidor de calicreína plasmática) (10 µM) o Ejemplo 3 (1 µM) en el instante 0. Después de 30 minutos, se administró una segunda inyección intravítrea (5 µl) de PBS o CA-I (200 ng/ojo). Después de 15 minutos, se perfundió fluoresceína sódica al 10% y se midió la permeabilidad vascular retiniana (PVR) mediante fluorofotometría del vítreo, 75 minutos después de las inyecciones IVT iniciales. Los datos para el Ejemplo 3 se presentan en la Figura 1, en la que la línea discontinua inferior indica la PVR basal después de PBS/PBS y la línea discontinua superior indica la estimulación máxima. La inyección intravítrea de 1 µM de Ejemplo 3 en solitario no tuvo ningún efecto sobre la PVR basal en comparación con el PBS en solitario (3,29±0,21 vs. 3,64±0,48). La inyección intravítrea del Ejemplo 3 redujo la PVR (estimulada mediante inyección de CA-I) en un 53±21%.

Farmacocinética

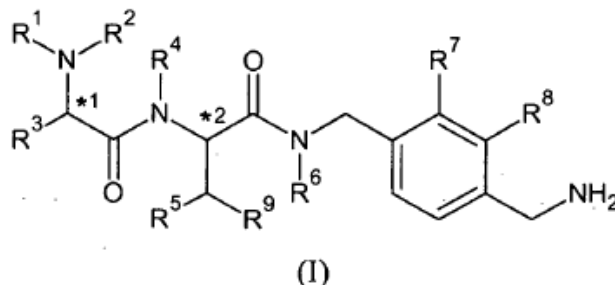
Se llevó a cabo un estudio farmacocinético del Ejemplo 3 para evaluar la farmacocinética ocular y sistémica después de una dosis IVT única en conejos pigmentados (holandeses). Se administró a seis conejos por nivel de dosis una inyección IVT única, bilateral, de 50 µl de 4,2 µg/ml (210 ng por ojo) de Ejemplo 3 formulado en solución salina tamponada con fosfato. Se sacrificó un conejo en cada instante de tiempo (4, 8, 24, 48, 96 y 168 horas después de la administración IVT) y se midieron las concentraciones en los tejidos oculares de Ejemplo 3 en el humor vítreo, la retina/coroides y el humor acuoso. Se recogieron muestras de sangre en serie de los conejos supervivientes.

Los datos de concentración en los tejidos oculares se presentan en la Figura 2, en la que la línea continua para cada concentración en los tejidos oculares es el promedio del ojo izquierdo y derecho de cada conejo. La disminución de las concentraciones en los tejidos oculares de Ejemplo 3 fue mínima durante 7 días. Las concentraciones en plasma de Ejemplo 3 después de la administración IVT estuvieron por debajo de 1 ng/ml en todos los instantes de tiempo.

65

Reivindicaciones

1. Compuesto de fórmula I



en el que:

R¹ está seleccionado de entre H, alquilo, -COalquilo, -COarilo, -COheteroarilo, -CO₂alquilo, -(CH₂)_aOH, -(CH₂)_bCOOR¹⁰, -(CH₂)_cCONH₂, -SO₂alquilo, -SO₂arilo, -SO₂(CH₂)_nR¹³, -CO(CH₂)_iR¹⁴, -COcicloalquilo, -COCH=CHR¹⁵, -CO(CH₂)_jNHCO(CH₂)_kR¹⁶ y -CONR¹⁷R¹⁸;

R² está seleccionado de entre H y alquilo;

R³ está seleccionado de entre H, alquilo, -(CH₂)_aarilo, -(CH₂)_eheteroarilo, -(CH₂)_icicloalquilo, -(CH₂)_gheterocicloalquilo, -CH(cicloalquilo)₂, -CH(heterocicloalquilo)₂ y -(CH₂)_larilo-O-(CH₂)_m-arilo;

R⁴ y R⁶ están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

R⁵ está seleccionado de entre H, alquilo, alcoxi y OH;

o R⁴ y R⁵, junto con los átomos a los que están fijados, pueden unirse para formar un estructura azacicloalquilo de 5 ó 6 miembros;

R⁷ y R⁸ están seleccionados independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, CN, halo y CF₃;

R⁹ es arilo o heteroarilo;

R¹⁰ es H o alquilo;

a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, l y m son independientemente 1, 2 ó 3;

k es 0, 1, 2 ó 3;

*1 y *2 indican centros quirales;

el alquilo es un hidrocarburo saturado lineal que tiene hasta 10 átomos de carbono (C₁-C₁₀) o un hidrocarburo saturado ramificado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C₃-C₁₀); el alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), alcoxi(C₁-C₆), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

el cicloalquilo es un hidrocarburo saturado monocíclico o bicíclico de entre 3 y 10 átomos de carbono;

el cicloalquilo puede estar opcionalmente condensado con un grupo arilo; o el cicloalquilo es adamantilo;

el heterocicloalquilo es un anillo monocíclico o bicíclico saturado de 3 a 10 miembros unido a través del C o del N, en el que dicho anillo heterocicloalquilo contiene, cuando sea posible, 1, 2 ó 3 heteroátomos seleccionados independientemente de entre N, NR¹¹ y O;

el alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a través del O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C₁-C₆) o un hidrocarburo ramificado unido a través del O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C₃-C₆); el alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente de entre cicloalquilo(C₃-C₁₀), OH, CN, CF₃, COOR¹¹, fluoro y NR¹¹R¹²;

el arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; el arilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 5 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹²;

el heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando sea posible, 1, 2 ó 3 miembros del anillo seleccionados independientemente de entre N, NR¹¹, S y O; el heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃, NR¹¹R¹² y NHR¹⁹;

R¹¹ y R¹² están seleccionados independientemente de entre H y alquilo;

R¹³ es arilo o heteroarilo;

R¹⁴ es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁵ es H, alquilo, arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo;

R¹⁶ es H, arilo o heteroarilo;

R¹⁷ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o heterocicloalquilo;

R¹⁸ es -(CH₂)_mR²¹, en el que m es 0, 1, 2 ó 3 y R²¹ es H, arilo o heteroarilo;

R¹⁹ es -COalquilo, -COarilo o -COheteroarilo;

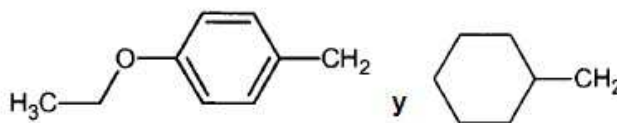
y tautómeros, estereoisómeros (incluidos enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas del mismo), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Compuesto según la reivindicación 1, en el que R⁹ está seleccionado de entre fenilo y naftilo, en el que el fenilo puede estar opcionalmente sustituido con hasta 3 sustituyentes seleccionados independientemente de entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, COOR¹¹, CF₃ y NR¹¹R¹².

3. Compuesto según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que R⁹ está seleccionado de entre fenilo, 1-naftaleno, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 4-clorofenilo, 4-trifluorometilfenilo y 4-etoxi-fenilo.

4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R¹ está seleccionado de entre H, -COarilo, -COalquilo, -CH₂COOH, -SO₂Ph y -SO₂CH₃.

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R³ está seleccionado de entre:



6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R⁴ y R⁶ están seleccionados de entre H y CH₃.

7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *1 es R.

8. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la configuración estereoquímica alrededor del centro quiral *2 es S.

9. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que a es 2 y b, c, d, e, f, g, h, j, l y m son 1.

10. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre

- (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etilamino}-acético;
 (S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-2-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-3-(3,4-dicloro-fenil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-
 propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-3-cloro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-propionamida;
 Ácido {(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-ciclohexil-etil}-metil-amino}-acético;
 (S)-N-(4-aminometil-3-fluoro-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionil]-metil-amino-3-fenil-
 propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metil-carbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isobutiramida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftalen-1-
 carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
 (R)-2-amino-N-[(1S,2S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;
 (2S,3S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionilamino]-3-hidroxi-3-fenil-
 propionamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-3-
 carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-
 carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido
 ciclohexanocarboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-
 carboxílico;

- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 5 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-cloro-bencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-cloro-benzamida
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-trifluorometil-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- 15 (S)-N-(4-aminometil-bencil)-2-[(R)-3-(4-etoxi-fenil)-2-(2-fenilacetilamino-acetilamino)-propionilamino]-3-fenil-propionamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-6-metil-nicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-nicotinamida;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,6-dicloro-nicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-5,6-dicloro-nicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,3,6-trifluoro-isonicotinamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
- 25 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 2-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 30 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 4-metil-tiazol-5-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido furan-2-carboxílico;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metoxi-isonicotinamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 40 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-cloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-metoxi-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 50 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofeno-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofeno-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofeno-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofeno-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 60 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;

- 5 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
- 10 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-diclorofenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- 15 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etil]-3-(4-etoxi-fenil)-2-propionilamino-propionamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,3,3-trifluoro-propionamida;
- 20 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- 25 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- 40 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(2-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- 50 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 60 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiazol-4-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- 65 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-metil-benzamida;
N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2-metil-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3,5-dimetil-1H-pirrol-2-carboxílico;
- 65 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-metil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-metilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 65 N-[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
[(R)-1-[(1S,2R)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-hidroxi-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
N-[(R,S)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-[4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil]-etil]-benzamida;
- 65 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

11. Compuesto según la reivindicación 1, seleccionado de entre

- 5 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido naftalen-1-carboxílico;
- 10 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-2,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-nicotinamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-difluoro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- 15 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-3-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- 20 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido ciclohexanocarboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
- 25 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 (R)-N-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etil]-2-(4-clorobencenosulfonilamino)-3-(4-etoxi-fenil)-propionamida;
- 30 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3,4-dicloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-3-cloro-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-fluoro-benzamida;
- 35 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- 40 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-amino-tiofeno-2-carboxílico;
- 45 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-propoxifenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-dicloro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(4-fluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 50 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 55 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-fluoro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-3-cloro-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- 60 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-tiofen-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido piridina-2-carboxílico;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-2-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
- 65 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metoxi-benzamida;
 [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-4-metil-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(3,4-difluoro-fenil)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-(1H-indol-3-il)-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-benzamida;
 N-[(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-benzo[b]tiofen-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-isonicotinamida;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-fenil-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-acetilamino-tiofeno-2-carboxílico;
- [(R)-1-[(S)-1-(4-aminometil-bencilcarbamoil)-2-piridin-3-il-etilcarbamoil]-2-(4-etoxi-fenil)-etil]-amida del ácido 3-metil-tiofeno-2-carboxílico;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

5 12. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

13. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para usos médicos.

10 14. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática, en la que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática está seleccionada de entre el deterioro de la agudeza visual, la retinopatía diabética, el edema macular diabético, el angioedema hereditario, la diabetes, la pancreatitis, la hemorragia cerebral, la nefropatía, la miocardiopatía, la neuropatía, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis, la inflamación, el choque séptico, la hipotensión, el cáncer, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto, la coagulación intravascular diseminada, la cirugía de derivación cardiopulmonar y el sangrado postoperatorio.

15 20 15. Compuesto para su uso según la reivindicación 14, en el que la enfermedad o afección en la que está implicada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

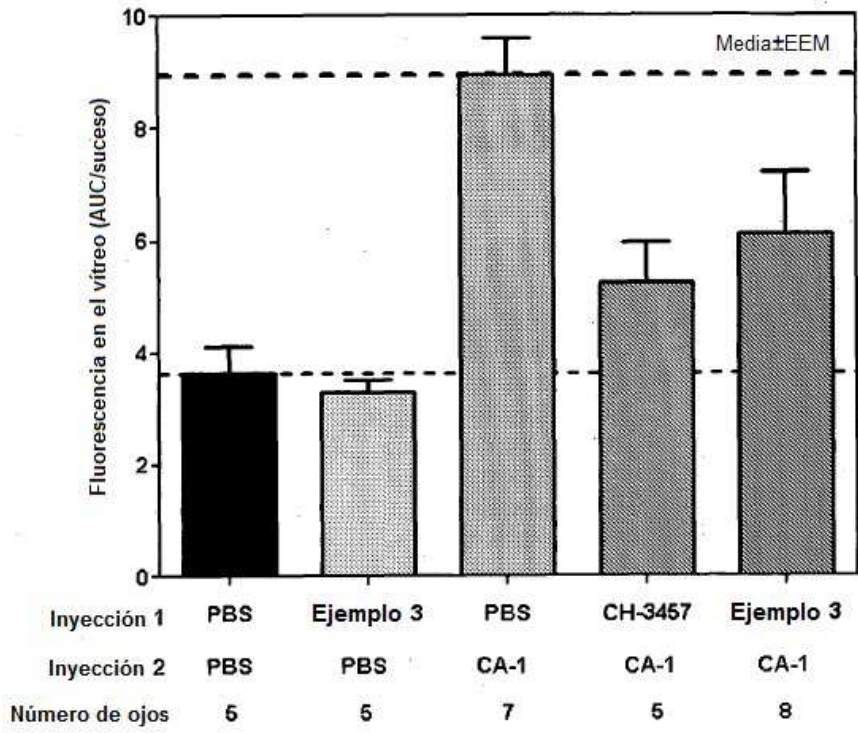


FIGURA 2

