

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 570 155**

51 Int. Cl.:

C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/4439	(2006.01)	A61P 17/00	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01)	A61K 31/453	(2006.01)		
A61K 31/4025	(2006.01)	A61P 1/00	(2006.01)		
A61K 31/403	(2006.01)	A61P 1/16	(2006.01)		
A61K 31/404	(2006.01)	A61P 1/18	(2006.01)		
A61K 31/41	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)		
A61K 31/4155	(2006.01)	A61P 9/10	(2006.01)		
A61K 31/427	(2006.01)	A61P 11/00	(2006.01)		
A61K 31/4433	(2006.01)	A61P 11/06	(2006.01)		
A61K 31/4436	(2006.01)	A61P 13/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2009 E 09830473 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.02.2016 EP 2354134**

54 Título: **Derivados de 2H-cromeno como estimulantes del receptor de 1-fosfato de esfingosina**

30 Prioridad:

05.12.2008 JP 2008311445

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.05.2016

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**HARADA, HIRONORI;
HATTORI, KAZUYUKI;
FUJITA, KAZUYA;
IMADA, SUNAO y
MOROKATA, TATSUAKI**

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 570 155 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 2H-cromeno como estimulantes del receptor de 1-fosfato de esfingosina

5 Campo técnico

La presente invención se refiere a un compuesto de 2H-cromeno que es útil como ingrediente activo para una composición farmacéutica, particularmente una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inducidas por una infiltración linfocítica indeseada o enfermedades inducidas por la proliferación o acumulación anormal de células.

10 Antecedentes de la técnica

El 1-fosfato de esfingosina es un metabolito de esfingolípido, que es una sustancia fisiológicamente activa secretada por plaquetas activadas (Annual Review Biochemistry, 2004, vol. 73, pág. 321-354). El receptor de 1-fosfato de esfingosina es de tipo unión a proteína G y pertenece a la familia de Edg, que es el gen de diferenciación endotelial. Hasta ahora, se han encontrado 5 receptores de S1P₁ (Edg1), S1P₂ (Edg5), S1P₃ (Edg3), S1P₄ (Edg6) y S1P₅ (Edg8). Todos estos receptores están ampliamente distribuidos en células y tejidos por todo el cuerpo, pero S1P₁, S1P₃ y S1P₄ se expresan predominantemente en linfocitos y células endoteliales. S1P₂ se expresa predominantemente en células de músculo liso vasculares, S1P₅ se expresa predominantemente en cerebro y bazo, y las secuencias aminoacídicas de los mismos están bien conservadas entre seres humanos y roedores (Annual Review Biochemistry, 2004, vol. 73, pág. 321-354).

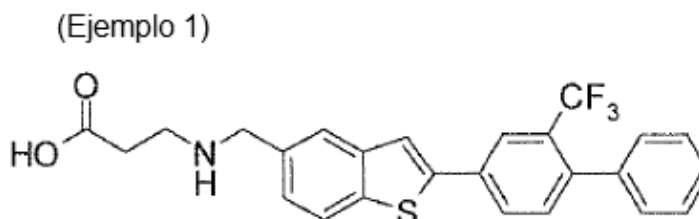
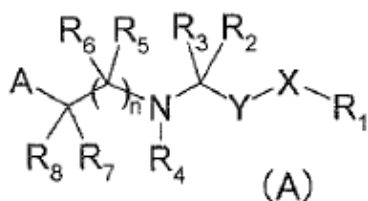
Muchos receptores se unen a proteínas G mediante la estimulación de 1-fosfato de esfingosina. S1P₁ se une a G_{i/o}, S1P₂ y S1P₃ se unen a G_{1/o}, G_q, G_{12/13} y G_s, S1P₄ se une a G_{i/o}, G_{12/13} y G_s, S1P₅ se une a G_{i/o} y G_{12/13}, y se inducen la proliferación celular causada por la activación de MAPK, cambios en el sistema citoesquelético y la infiltración celular causados por la activación de Rac (y/o Rho) y la producción de citocinas y mediadores causada por la activación de PLC y la entrada de calcio en la célula y similares (Annual Review Biochemistry, 2004, vol. 73, pág. 321-354).

Se ha conocido que, mediante la acción estimulante de S1P₁ de 1-fosfato de esfingosina, se inducen la migración de linfocitos, la inhibición de la apoptosis, la producción de citocinas y la captación de linfocitos en el timo y otros tejidos linfoides secundarios y se promueve la angioplastia en células endoteliales vasculares (Nature Review Immunology, 2005, vol. 5, pág. 560-570). Por otro lado, se encuentra también la expresión de S1P₃ en cardiomiocitos, y se observa una disminución transitoria del ritmo cardiaco (pulso lento) o de la presión sanguínea mediante la estimulación de 1-fosfato de esfingosina (Japanese Journal of Pharmacology, 2000, vol. 82, pág. 338-342). No se observa pulso lento mediante la estimulación de 1-fosfato de esfingosina en ratones con delección génica que son genéticamente deficientes de S1P₃ (Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2004, vol. 309, pág. 758-768).

Se ha conocido que el FTY720 y el fosfato de FTY720, que es la parte principal activa del mismo, tienen una excelente acción agonista de S1P₁ y por tanto inducen la captación de linfocitos, y se reseñan sus efectos sobre el injerto de piel o la esclerosis múltiple, que son enfermedades autoinmunitarias (Cellular & Molecular Immunology, 2005, vol. 2, nº 6, pág. 439-448 y The New England Journal of Medicine, 2006, vol. 355, pág. 1124-40). Sin embargo, se han reseñado también efectos secundarios tales como pulso lento y función pulmonar reducida (Transplantation, 2006, 82, pág. 1689-1967). Se reseña que el fosfato de FTY720 tiene una acción agonista no selectiva sobre S1P₃, S1P₄ y S1P₅ (Science, 2002, vol. 296, pág. 346-349), y entre ellos, se ha reseñado el resultado de ensayo clínico de que el pulso lento inducido por la acción estimulante mediante S1P₃ se expresa con alta frecuencia como efecto secundario indeseable (Journal of American Society of Nephrology, 2002, vol. 13, pág. 1073-1083).

Como compuesto que tiene acción agonista de S1P₁, el documento de patente 1 da a conocer un compuesto de la siguiente fórmula general (A):

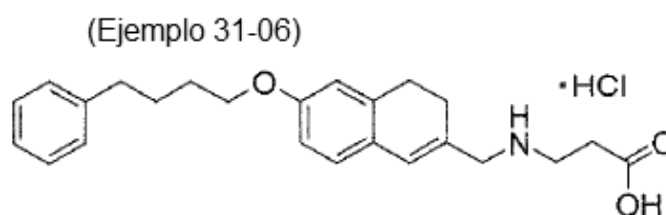
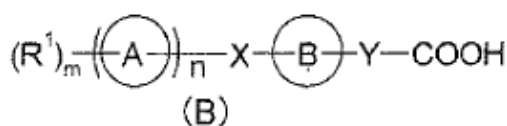
55 [Prod. quím. 1]



[en la que n representa 1 o 2; A representa -C(O)OR₉ o similares; R₉ representa hidrógeno o alquilo; X representa un enlace, alquileo C₁₋₄, -X₁OX₂- o similares, en que X₁ y X₂ se seleccionan independientemente de un enlace y alquileo C₁₋₃; Y representa un sistema de anillo heterobíciclico 5,6 o 6,6 condensado que contiene al menos un anillo aromático, en que el sistema de anillo bíciclico condensado de Y puede estar sustituido, si se desea; R₁ se selecciona de arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo C₂₋₉, en que cualquier arilo o heteroarilo está sustituido con aril C₆₋₁₀-alquilo C₀₋₄, heteroarilo C₂₋₉, alquilo C₀₋₄, alquilo C₁₋₆ o similares, si se desea; R₂, R₃, R₅, R₆, R₇ y R₈ representan independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halógeno o similares; R₄ representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆ o R₇ y uno cualquiera de R₂, R₄ o R₅ se combinan con un átomo al que se unen formando un anillo de 4-7 miembros, en que el anillo de 4-7 miembros está saturado o parcialmente insaturado] y una sal, hidrato, solvato, isómero y profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable (para detalles, se hace referencia al documento de patente 1), y como compuesto específico del mismo, por ejemplo, se da a conocer el compuesto de benzotienilo anterior como Ejemplo 1.

Además, el documento de patente 2 da a conocer que un compuesto de la siguiente fórmula general (B):

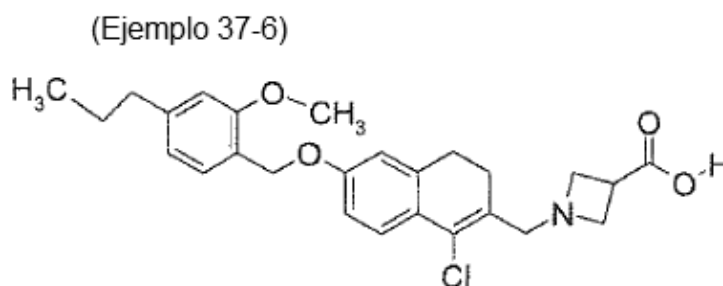
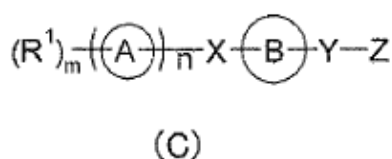
[Prod. quím. 2]



[en la fórmula general, el anillo A representa un grupo cíclico; el anillo B representa un grupo cíclico que puede tener un sustituyente; X representa un espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en la cadena principal o similares; Y representa un espaciador que tiene de 1 a 10 átomos en la cadena principal, o similares; n representa 0 o 1; en el caso de que n sea 0, m representa 1 y, adicionalmente, R¹ representa un átomo de hidrógeno o un sustituyente; en el caso de que n sea 1, m representa 0 o un entero de 1 a 7 y, adicionalmente, R¹ representa un sustituyente (cuando m es 2 o más, una pluralidad de R¹ pueden ser iguales o diferentes entre sí)], una sal del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo (para detalles, se hace referencia al documento de patente 2), tiene la capacidad de unión al receptor de S1P y, como compuesto específico del mismo, por ejemplo, se da a conocer un derivado de tetrahidronaftaleno como Ejemplo 31-06.

Además, el documento de patente 3 da a conocer un compuesto de la siguiente fórmula general (C):

[Quím. 3]



[en la que el anillo A representa un grupo cíclico, el anillo B representa un grupo cíclico que puede tener adicionalmente un sustituyente, X representa un brazo de unión o espaciador que tiene de 1 a 8 átomos en la cadena principal, en que un átomo del espaciador puede combinarse con un sustituyente del anillo B formando un anillo que puede tener un sustituyente, Y representa un brazo de unión o espaciador que tiene de 1 a 10 átomos en la cadena principal, en que un átomo del espaciador puede combinarse con un sustituyente del anillo B formando un anillo que puede tener un sustituyente, Z representa un grupo ácido que puede estar protegido y n representa 0 o 1, a condición de que, en el caso de que n sea 0, m represente 1 y, adicionalmente, R¹ represente un átomo de hidrógeno o un sustituyente, en el caso de que n sea 1, m represente 0 o un entero de 1 a 7 y, adicionalmente, R¹ represente un sustituyente (cuando m es 2 o más, una pluralidad de R¹ pueden ser iguales o diferentes entre sí)], una sal del mismo, un N-óxido del mismo, un solvato del mismo o un profármaco del mismo como compuesto que tiene capacidad de unión a receptor de S1P. Como compuesto específico del mismo, por ejemplo, se da a conocer un derivado de tetrahidronaftaleno representado por el Ejemplo 37-6.

Sin embargo, hasta ahora, ha existido el deseo de un agonista de S1P₁ novedoso y altamente estable que tenga una acción agonista de S1P₁ potente de un 1-fosfato de esfingosina y, correspondientemente, que tenga una excelente

acción captadora de linfocitos y, adicionalmente, que no tenga acciones indeseables tales como pulso lento, función pulmonar reducida y similares, que se han reseñado con respecto a los agonistas de S1P₁ convencionales.

Documentos de la técnica anterior

5

Documentos de patente

[Documento de patente 1] folleto de la publicación internacional WO 2005/000833

10

[Documento de patente 2] folleto de la publicación internacional WO 2005/020882

[Documento de patente 3] folleto de la publicación internacional WO 2006/064757

Divulgación de la invención

15

Problemas para resolver por la invención

Se proporciona un compuesto que es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica, particularmente una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inducidas por una infiltración linfocítica indeseable o enfermedades inducidas por una proliferación o acumulación anormal de células, basándose en la acción agonista de S1P₁.

20

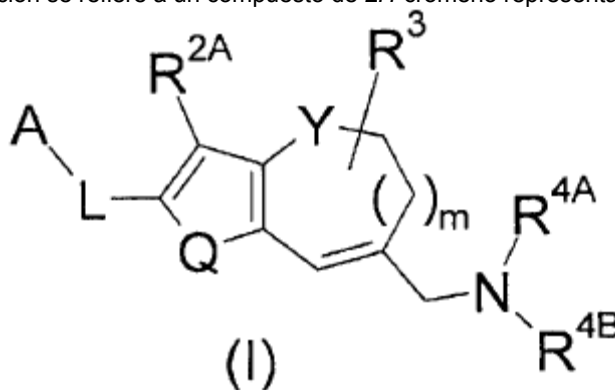
Medios para resolver los problemas

25

Los presentes inventores han realizado extensos estudios sobre un compuesto que tenga acción agonista de S1P₁ y, como resultado, han encontrado que un compuesto de 2H-cromeno representado por la fórmula (I) siguiente tiene una excelente acción agonista de S1P₁ y es útil como ingrediente activo de una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inducidas por infiltración linfocítica o enfermedades inducidas por una proliferación o acumulación anormal de células, completando así la presente invención.

30

Por tanto, la presente invención se refiere a un compuesto de 2H-cromeno representado por la siguiente fórmula (I):



en la que:

35

A representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar cada uno sustituido con 1-5 R¹ que son iguales o diferentes;

40

R¹ representa halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -O-(halogenoalquilo C₁₋₆), -O-(arilo), -O-(cicloalquilo), -O-(heteroarilo), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -NH(halogenoalquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ o amino cíclico, en los que los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y amino cíclico pueden estar cada uno sustituido con 1-5 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆;

45

L representa alquilen C₁₋₆, alquilen C₂₋₆, alquilen C₂₋₆, -(alquilen C₁₋₆)-O-, -O-(alquilen C₁₋₆)- o -(alquilen C₁₋₆)-O-(alquilen C₁₋₆)-;

Q representa -C(R^{2B})=C(R^{2C})-;

50

R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} son iguales o diferentes y representan -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₆) u -O-(halogenoalquilo C₁₋₆);

Y representa O;

m representa 0;

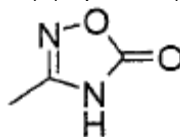
R³ representa -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆ o arilo;

R^{4A} representa -H o alquilo C₁₋₆;

R^{4B} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo G, o cicloalquilo sustituido con un grupo G;

o R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que se unen formando un grupo amino cíclico sustituido con un grupo G, teniendo opcionalmente el grupo amino cíclico adicionalmente 1-4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de halógeno, alquilo C₁₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆; y

el grupo G es -C(=O)OH, tetrazolilo, -C(=O)NHS(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -(alquilen C₁₋₆)-C(=O)OH o



A este respecto, en el caso de que los símbolos en cualquiera de las fórmulas químicas de la presente memoria descriptiva se usen también en otras fórmulas químicas, los mismos símbolos designan los mismos significados, a menos que se describa específicamente otra cosa.

Adicionalmente, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye el compuesto de 2H-cromeno de fórmula (I) o una sal del mismo y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en particular (1) un agonista de S1P₁, (2) una composición farmacéutica para prevenir o tratar enfermedades inducidas por una infiltración linfocítica indeseable asociada a S1P₁, (3) una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de rechazo o enfermedades del injerto contra el hospedador durante trasplante de órgano, médula ósea o tejido, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias en seres humanos o animales, (4) una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de rechazo o enfermedades del injerto contra el hospedador durante trasplante de órgano, médula ósea o tejido, (5) una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de esclerosis múltiple, (6) una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por una proliferación o acumulación anormal de células asociadas a S1P₁ y (7) una composición farmacéutica para uso en la prevención o el tratamiento de cáncer o leucemia.

Además, la presente invención se refiere a un compuesto de 2H-cromeno de fórmula (I) o a una sal del mismo para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inducida por una infiltración linfocítica indeseable asociada a S1P₁, particularmente rechazo o enfermedades del injerto contra el hospedador, durante el trasplante de órgano, médula ósea o tejido, o esclerosis múltiple en seres humanos o animales.

Efectos de la invención

El compuesto de fórmula (I) o sal del mismo de la presente invención tiene una acción agonista de S1P₁ y puede usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por una infiltración linfocítica indeseable, por ejemplo enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias tales como rechazo o enfermedades del injerto contra el hospedador durante trasplante de órgano, médula ósea o trasplante de tejido, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia grave, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, trastornos pulmonares, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, arteriosclerosis, trastorno por reperfusión isquémica y enfermedades inducidas por una proliferación o acumulación anormal de células, por ejemplo, cáncer, leucemia y similares.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

A continuación en la presente memoria, se explicará con detalle la presente invención.

En la memoria descriptiva "halógeno" significa F, Cl, Br o I. Preferiblemente, los ejemplos del mismo incluyen F y Cl.

En la presente memoria descriptiva, el "alquilo inferior" es alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (a lo que se hace referencia a continuación en la presente memoria simplemente como C₁₋₆), y los ejemplos del mismo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares, en otra realización alquilo C₁₋₄ y en una realización adicional metilo, etilo e isopropilo.

El "alqueni inferior" es alqueni C_{2-6} lineal o ramificado, y los ejemplos de mismo incluyen vinilo, propeni, buteni, penteni, 1-metilvinilo, 1-metil-2-propeni, 1,3-butadieni, 1,3-pentadieni y similares, y en otra realización alqueni C_{2-4} .

5 El "alqueni inferior" es alqueni C_{1-6} lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, metilmetileno, etiletileno, 1,2-dimetiletileno, 1,1,2,2-tetrametiletileno y similares, en otra realización alqueni C_{1-4} y en una realización adicional metileno y etileno.

10 El "alqueni inferior" es alqueni C_{2-6} lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen vinileno, etilideno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, 1,3-butadienileno, 1,3-pentadienileno y similares, en otra realización alqueni C_{2-4} y en una realización adicional vinileno y etilideno.

15 El "alqueni inferior" es alqueni C_{2-6} lineal o ramificado, y los ejemplos del mismo incluyen etileno, propileno, butileno, pentileno, hexileno, 1,3-butadieni, 1,3-pentadieni y similares, en otra realización alqueni C_{2-4} y en una realización adicional etileno, propileno, butileno y pentileno.

20 El "halogenoalqueni inferior" es alqueni C_{1-6} sustituido con uno o más átomos de halógeno, en otra realización alqueni inferior sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno, en una realización adicional alqueni inferior C_{1-3} sustituido con 1 a 5 átomos de halógeno y en una realización adicional más los ejemplos del mismo incluyen $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $CH(CH_3)CF_3$ y $-CH(CH_2F)_2$.

25 El "cicloalqueni" es un grupo de anillo hidrocarbonado saturado C_{3-10} que puede tener un puente. Los ejemplos del mismo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, adamantilo y similares, en otra realización cicloalqueni C_{3-8} , en una realización adicional cicloalqueni C_{3-6} y en una realización adicional más ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

30 El "arilo" es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático de monocíclico a tricíclico C_{6-14} y los ejemplos del mismo incluyen fenilo y naftilo y, en otra realización fenilo.

35 El "heteroarilo" es heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de N, S y O, y heteroarilo bicíclico formando mediante condensación del mismo con un anillo de benceno o heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros, y puede estar parcialmente saturado. En otra realización, los ejemplos del mismo incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, benzotiazolilo e indolilo, en otra realización heteroarilo de anillo de 5 miembros que puede estar condensado con un anillo de benceno y, en una realización adicional más pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, tienilo, benzotiazolilo e indolilo.

40 El "heteroarilo monocíclico que contiene nitrógeno" significa heteroarilo monocíclico en que uno de los átomos constituyentes del anillo es necesariamente N y puede tener de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O como átomo constituyente del anillo, y en otra realización los ejemplos del mismo incluyen un anillo de 5 a 6 miembros, en una realización adicional piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo y similares, en una realización adicional más anillo de 5 miembros y en una realización adicional más pirrolilo e imidazolilo.

45 El "amino cíclico" significa heterocicloalqueni de monocíclico a tricíclico en que uno de los átomos constituyentes del anillo es necesariamente N, puede tener de 1 a 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O como átomo constituyente del anillo y puede tener un enlace parcialmente insaturado. En otra realización, es un anillo que tiene un número de reducción de 4 a 9, en una realización adicional los ejemplos del mismo incluyen azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, homopiperidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexanilo, tetrahidropiridilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, quinuclidinilo y similares, en una realización adicional más los ejemplos del mismo incluyen amino cíclico de un anillo de 6 miembros, en una realización adicional más los ejemplos del mismo incluyen piperidinilo, piperazinilo, morfolinilo y tetrahidropiridilo y en una realización adicional más los ejemplos del mismo incluyen azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo y tetrahidropiridilo.

50 En la presente memoria descriptiva, la expresión "que puede estar sustituido con 1 a 5 R^1 que son iguales o diferentes entre sí" significa sin sustitución o con 1 a 5 R^1 como sustituyentes. Adicionalmente, en el caso de que estén presentes una pluralidad de R^1 , los R^1 pueden ser iguales o diferentes entre sí.

60 Se describirán a continuación realizaciones de la presente invención.

(1) El compuesto de 2H-cromeno o una sal del mismo, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que se unen formando un amino cíclico seleccionado de azetidilo, pirrolidinilo, piperidinilo y tetrahidropiridilo que está sustituido con grupos seleccionados del grupo G, y puede estar sustituido con alqueni inferior o halógeno.

65

- (2) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que el grupo representado por el grupo G es -C(=O)OH o -C(=O)NHS(=O)₂CH₃.
- (3) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que A es fenilo, piridilo o tienilo que puede estar sustituido con 1 a 3 R¹ que pueden ser iguales o diferentes entre sí.
- (4) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que L es -(alquilen inferior)-O-, alquilenlo inferior o alquinileno inferior.
- (5) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que R^{2A} es -H o alquilo inferior, R^{2B} es -H, R^{2C} es -H o halógeno, R³ es -H o halógeno, R¹ es halógeno, alquilo inferior, halogenoalquilo inferior, fenilo, pirrolilo, cicloalquilo, -O-(alquilo inferior) u -O-(halogenoalquilo inferior) y adicionalmente L es -CH₂-O-, -CH=CH- o 3-butinileno.
- (6) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando piperidinilo o tetrahidropiridilo, que está sustituido con -C(=O)OH, L es -CH₂O-, R^{2A} es -H, R^{2B} es -H, R^{2C} es -H o halógeno, R³ es -H y A es fenilo o piridilo que está sustituido con dos R¹ que son iguales o diferentes entre sí, en que R¹ es halógeno, halogenoalquilo inferior, -O-(alquilo inferior) u -O-(halogenoalquilo inferior).
- (7) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando piperidinilo que está sustituido con -C(=O)OH, y A es fenilo que está sustituido con dos R¹ que son iguales o diferentes entre sí.
- (8) El compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando tetrahidropiridilo que está sustituido con -C(=O)OH y A es piridilo que está sustituido con dos R¹ que son iguales o diferentes entre sí.

Los ejemplos de compuesto específico incluidos en la presente invención incluyen los siguientes compuestos o sales de los mismos:

- ácido 1-[[7-((3-cloro-4-((1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-((7-((3-cloro-4-isopropilbencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il)metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-((7-((4-isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il)metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-[[7-((3-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[[7-((5-cloro-6-((1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]piridin-3-il)metoxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-((4-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido 1-[[7-((4-ciclopentil-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-((3-cloro-4-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)bencil)oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-5-carboxílico,
- ácido (3*S*)-1-[[7-((4-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-((3-(trifluorometil)-4-((2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il)oxi)bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido (3*S*)-1-[[7-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- (3*R*)-1-[[7-((4-((1,3-difluoropropan-2-il)oxi)-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]-*N*-(metilsulfonil)piperidin-3-carboxamida, o
- ácido 1-[[7-((4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil)oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-4-carboxílico.

El compuesto de fórmula (I) puede existir en forma de tautómeros o isómeros geométricos dependiendo de la clase de sustituyentes. En la presente memoria descriptiva, el compuesto de fórmula (I) se describirá en forma de solo un isómero, aunque la presente invención incluye otros isómeros, formas aisladas de los isómeros o una mezcla de los mismos.

Además, el compuesto de fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial en algunos casos, y correspondientemente, puede existir en forma de isómeros ópticos. La presente invención incluye ambas formas aisladas de los isómeros ópticos del compuesto de fórmula (I) o una mezcla de los mismos.

El compuesto representado por la fórmula (I) puede formarse como un profármaco farmacéuticamente aceptable. El profármaco farmacéuticamente aceptable es un compuesto que tiene un grupo que puede convertirse en un grupo amino, un grupo hidroxilo, un grupo carboxilo o similares mediante solvólisis o en condiciones fisiológicas. Los ejemplos de grupo formador del profármaco incluyen los grupos descritos en *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) y "Pharmaceutical Research and Development, Drug Design", Hirokawa Publishing Company (1990), vol. 7, 163-198.

Además, la sal del compuesto de fórmula (I) es una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I), y puede formar una sal de adición de ácido o una sal con una base dependiendo de la clase de sustituyentes. Los ejemplos específicos de la misma incluyen sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido láctico, ácido málico, ácido mandélico, ácido tartárico, ácido dibenzoiltartárico, ácido ditoliltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico, ácido glutámico y similares, y sales con bases inorgánicas tales como sodio, potasio, magnesio, calcio, aluminio y similares o bases orgánicas tales como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares, sales con diversos aminoácidos o derivados de aminoácidos tales como acetil-leucina y similares, sales de amonio, etc.

Además, la presente invención incluye también diversos hidratos o solvatos, y sustancias cristalinas polimórficas del compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo.

Además, la presente invención incluye también compuestos marcados con diversos isótopos radiactivos o no radiactivos.

En la presente memoria descriptiva, pueden usarse las siguientes abreviaturas en algunos casos.

ADDP= 1,1'-(azodicarbonil)dipiperidina, AIBN= 2,2'-azobisisobutironitrilo, AcOH= ácido acético, CDI= 1,1'-carbonylbis-1*H*-imidazol, DAST=trifluoruro de (dietilamino)azufre, DBU= 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, DCC= dicitclohexilcarbodiimida, DCE= dicloroetano, DCM= diclorometano, DIBAL= hidruro de diisobutilaluminio, DIBOC= dicarbonato de di-*tert*-butilo, DIC= *N,N*-diisopropilcarbodiimida, DIPEA= diisopropiletilamina, DMA= *N,N'*-dimetilacetamida, DMAP= 4-(*N,N'*-dimetilamino)piridina, DME= dimetoxietano, DMF=*N,N'*-dimetilformamida, DMSO= dimetilsulfóxido, DPPA= difenilfosforilazida, DPPP= 1,3-bis(difenilfosfino)propano, EDCI·HCl= clorhidrato de *N*-[3-(dimetilamino)propil]-*N'*-etilcarboxamida, Et= etilo, Et₂O= dietiléter, TEA= trietilamina, AcOEt= acetato de etilo, EtOH= etanol, HOBT= 1-hidroxi-1*H*-benzotriazol, IPE= diisopropiléter, *tert*-BuOK= *tert*-butóxido de potasio, LAH= hidruro de litio y aluminio, MS4 Angstrom= tamices moleculares de 4 Å, MeCN =acetonitrilo, MeOH= metanol, MgSO₄= sulfato de magnesio anhidro, NBS= *N*-bromosuccinimida, NCS= *N*-clorosuccinimida, NMP= *N*-metilpirrolidona, NE= no ensayado, Na₂SO₄= sulfato de sodio anhidro, NaBH(OAc)₃= triacetoxiborohidruro de sodio, NaBH₄= borohidruro de sodio, NaOEt= etóxido de sodio, NaOH= hidróxido de sodio, NaOMe= metóxido de sodio, TBP= tri-*n*-butilfosfina, PDC= dicromato de piridinio, POCl₃= oxicloruro de fósforo, PPh₃= trifenilfosfina, Pd(OAc)₂= acetato de paladio (II), Pd(PPh₃)₄= tetraquis(trifenilfosfino)paladio (0), TEA= trietilamina, TFA= ácido trifluoroacético, THF= tetrahidrofurano, TMEDA= *N,N,N',N'*-tetrametiletildiamina, Tf= CF₃S(=O)₂⁻, salmuera= salmuera saturada, *i*-PrOH= 2-propanol, *n*-BuLi= *n*-butil-litio, *n*-BuOH= alcohol butílico normal, *tert*-BuOH= alcohol butílico terciario y *tert*= terciario.

(Procedimientos de preparación)

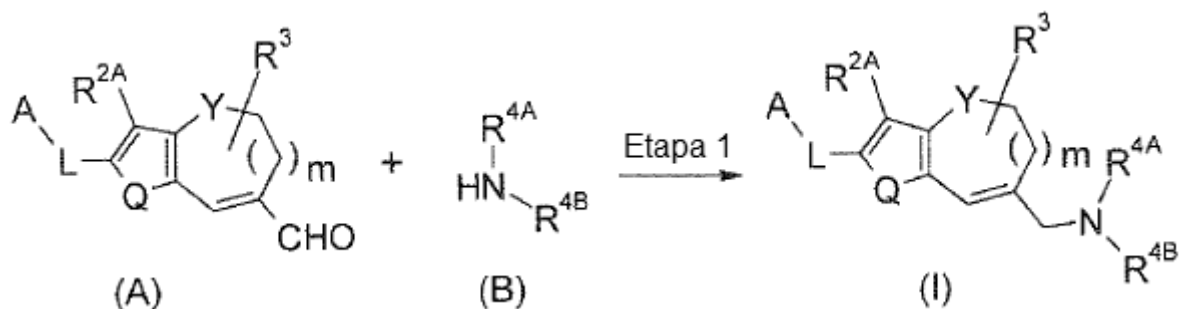
El compuesto de fórmula (I) y una sal del mismo pueden prepararse usando las características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyentes del mismo y aplicando diversos procedimientos de síntesis conocidos. Durante la preparación, reemplazar el grupo funcional relevante por un grupo protector adecuado (un grupo que pueda convertirse fácilmente en el grupo funcional) en la etapa de material a partida a intermedio puede ser eficaz dependiendo del tipo de grupo funcional en la tecnología de producción en algunos casos. El grupo protector para dicho grupo funcional puede incluir, por ejemplo, los grupos protectores descritos en "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4^a Ed., 2006)" escrito por P. G. M. Wuts y T. W. Greene, y puede seleccionarse uno de estos y usarse según sea necesario dependiendo de las condiciones de reacción. En esta clase de procedimientos, puede obtenerse el compuesto deseado introduciendo el grupo protector, llevando a cabo la reacción y eliminando el grupo protector, como sea necesario.

Además, puede prepararse el profármaco del compuesto de fórmula (I) introduciendo un grupo específico o llevando a cabo la reacción usando el compuesto obtenido de fórmula (I) en la etapa de material de partida a intermedio, como en el caso del grupo protector anteriormente mencionado. La reacción puede llevarse a cabo usando procedimientos conocidos por los especialistas en la materia, tales como esterificación, amidación, deshidratación ordinarias y similares.

A continuación en la presente memoria, se describirán los procedimientos de preparación representativos del compuesto de fórmula (I). Cada uno de los procesos de producción puede llevarse a cabo también con referencia a las Referencias adjuntas a la presente descripción. Adicionalmente, los procedimientos de preparación de la presente invención no están limitados a los ejemplos mostrados a continuación.

<Proceso de producción 1>

[Quím. 6]



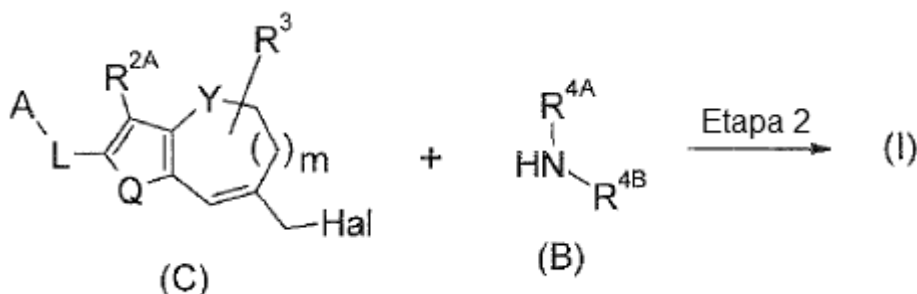
El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse sometiendo un compuesto (A) y un compuesto (B) a aminación reductiva.

El proceso de la etapa 1 es de aminación reductiva. Se usan el compuesto (A) y el compuesto (B) en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla en cualquier condición desde $-45\text{ }^{\circ}\text{C}$ a reflujo, particularmente desde $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ a temperatura ambiente, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un vehículo que sea inerte a la reacción, en presencia de un agente reductor. Los ejemplos de vehículo incluyen alcoholes tales como MeOH, EtOH y similares; éteres tales como Et_2O , THF, dioxano, DME y similares; hidrocarburos halogenados tales como DCM, DCE, cloroformo y similares y un vehículo mezcla de los mismos. Los ejemplos de agente reductor incluyen NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, NaBH_4 y similares. Puede ser preferible en algunos casos llevar a cabo la reacción en presencia de un agente deshidratante tal como tamices moleculares y similares, o un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico, complejo de isopropóxido de titanio (IV) y similares. Puede aislarse una imina que es un intermedio de reacción como intermedio estable y, reduciendo el intermedio imina, puede obtenerse el compuesto (I). Adicionalmente, la reacción puede llevarse a cabo en un vehículo tal como MeOH, EtOH, AcOEt y similares en presencia o ausencia de un ácido tal como ácido acético, ácido clorhídrico y similares, usando un catalizador de reducción (por ejemplo, paladio sobre carbón, níquel Raney y similares), en lugar del agente reductor. En este caso, la reacción se lleva a cabo en atmósfera de hidrógeno de presión normal a 5,07 MPa, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a calentamiento.

[Referencias] (1) "Comprehensive Organic Functional Group Transformations II" escrito por A. R. Katritzky y R. J. K. Taylor, vol. 2, Elsevier Pergamon, 2005, (2) "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, Vol. 14 (2005) (Maruzen)

<Proceso de producción 2>

[Quím. 7]



(en la que Hal representa halógeno).

El compuesto (I) de la presente invención puede obtenerse mediante alquilación del compuesto (C) con el compuesto (B).

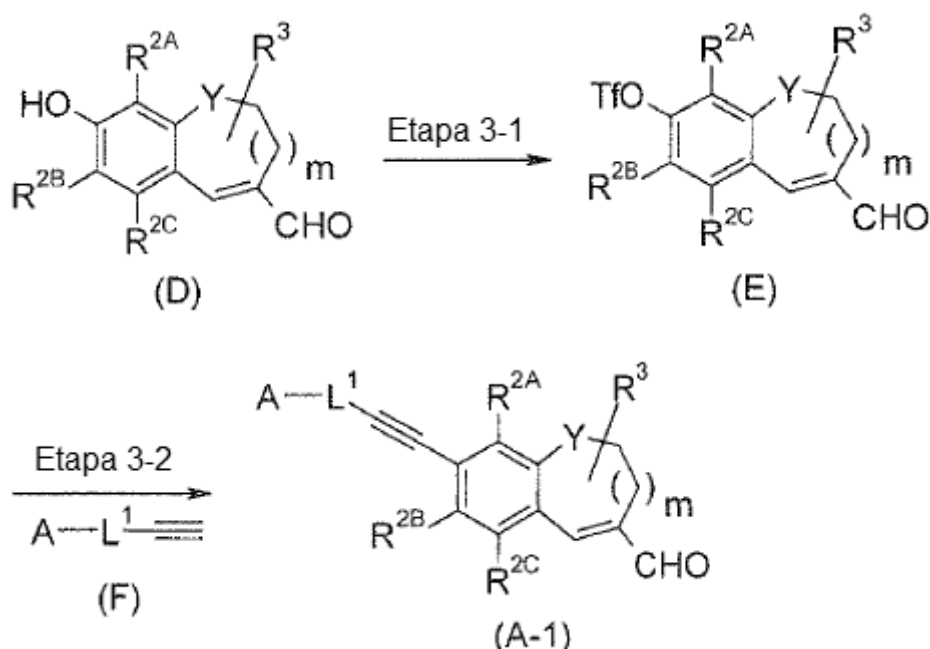
5 El proceso de la etapa 2 es de alquilación. Se usan el compuesto (B) y el compuesto (C) en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento hasta calentamiento y reflujo, preferiblemente de 0 a 80 °C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días, en un vehículo que sea inerte a la reacción o sin vehículo. Los ejemplos de vehículo incluyen hidrocarburos aromáticos; éteres; hidrocarburos halogenados; DMF, DMSO, AcOEt y MeCN y un vehículo mezcla de los mismos.

10 Puede ser ventajoso en algunos casos, para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de una base orgánica tal como TEA, DIPEA o N-metilmorfolina y similares, o una base inorgánica tal como K₂CO₃, Na₂CO₃ o KOH y similares. Puede ser ventajoso en algunos casos para la progresión suave de la reacción añadir una sal inorgánica tal como NaI y similares al sistema de reacción.

15 [Referencia] "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen)

<Proceso de producción intermedio 1>

20 [Quím. 8]



(en la que Tf representa CF₃S(=O)₂- y L¹ representa alquileo inferior o alquilenilo inferior).

25 El compuesto (A-1) puede prepararse mediante reacción de Sonogashira a partir del compuesto (D).

La etapa 3-1 es de triflación. El compuesto (E) puede prepararse sometiendo el compuesto (D) a experimentar una reacción con anhídrido trifluorometanosulfónico. Como vehículo que habitualmente no altera la reacción entre los hidrocarburos halogenados, se lleva a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como piridina, TEA, DIPEA y similares en cualquier condición de temperatura desde -10 °C a enfriamiento con hielo. Adicionalmente, la base orgánica puede usarse en combinación con un vehículo.

30

La etapa 3-2 es la denominada reacción de Sonogashira. El compuesto (A-1) puede prepararse añadiendo una cantidad catalítica de catalizador de Pd(0) y una base a un compuesto (E), permitiendo que el acetileno terminal experimente reacción. Puede ser ventajoso en algunos casos, para la progresión suave de la reacción, añadir yoduro de cobre al sistema de reacción. Los ejemplos de vehículo incluyen éteres; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, xileno y similares; DMF, DMSO, AcOEt y un vehículo mezcla de los mismos. Por ejemplo, puede usarse una base tal como TEA, pirrolidina y similares en combinación con un vehículo. En cuanto a la temperatura de reacción, la reacción puede llevarse a cabo en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente a reflujo.

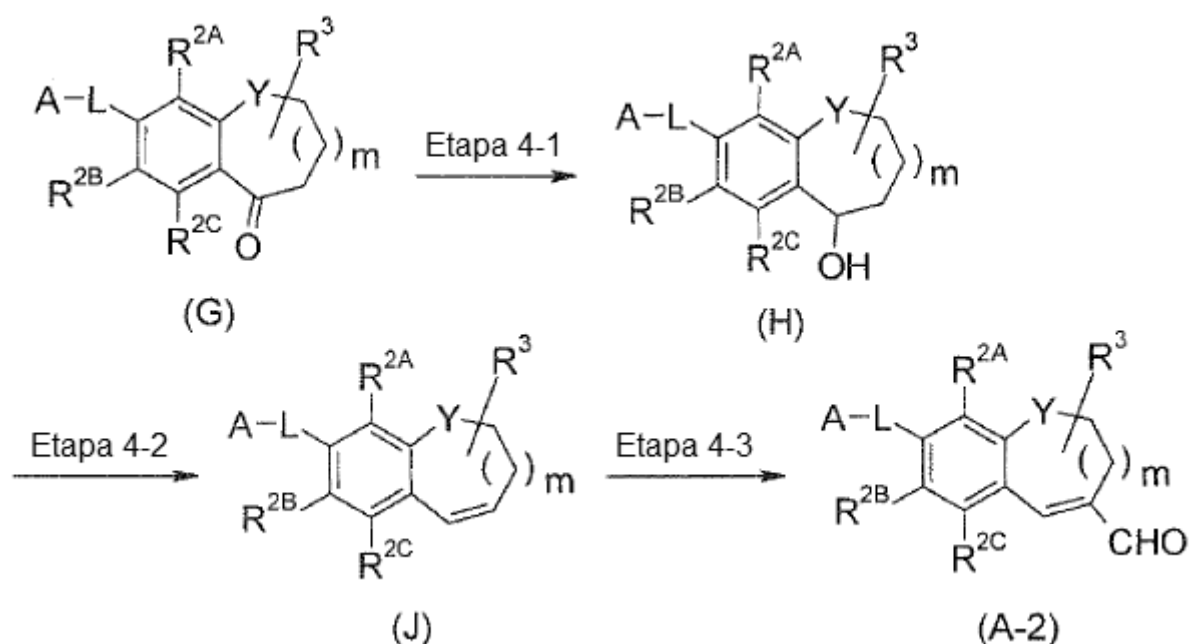
35

40

[Referencia] K. Sonogashira, *Tetrahedron Letters*, 1975, 50, pág. 4467.

<Proceso de producción intermedio 2>

[Quím. 9]



5 El compuesto (A-2) puede prepararse reduciendo el compuesto (G), deshidratándolo y formilando el compuesto obtenido (J).

La etapa 4-1 es una reacción de reducción de una cetona. Se trata el compuesto (G) con una cantidad equivalente o cantidad en exceso de un agente reductor en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20 a 80 °C, habitualmente durante 0,1 horas a 3 días, en un vehículo que sea inerte a la reacción. Los ejemplos de vehículo incluyen éteres, alcoholes, hidrocarburos aromáticos, DMF, DMSO, AcOEt y un vehículo mezcla de los mismos. Como agente reductor, se usan adecuadamente agentes reductores de hidruro tales como NaBH₄, DIBAL y similares, agentes reductores de metal tales como sodio, cinc, hierro y similares y, adicionalmente, los agentes reductores de las siguientes referencias.

15 [Referencias] (1) "Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed. (ACS Monograph: 188)" escrito por M. Hudlicky, ACS, 1996, (2) "Comprehensive Organic Transformations" escrito por R. C. Larock, 2ª ed., VCH Publishers, Inc., 1999, (3) "Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)" escrito por T. J. Donohoe, Oxford Science Publications, 2000, (4) "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª Edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen).

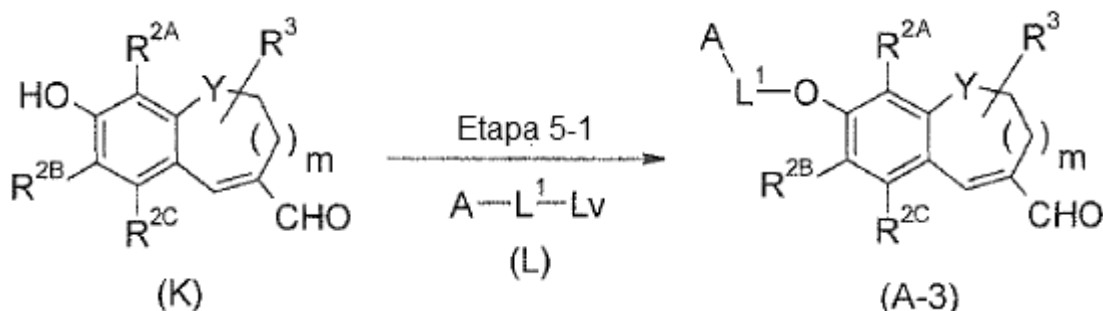
20 La etapa 4-2 es una reacción de deshidratación. Habitualmente, se agita el material de partida en ácido sulfúrico concentrado en condiciones de calentamiento, y se continúa entonces la destilación hasta que no sale más eluyente.

25 La etapa 4-3 es una formilación. Se obtiene el compuesto (A-2) mediante la reacción del compuesto (J) con un derivado de formamida. Aquí, derivado de formamida significa un compuesto de formamida en que se unen alquilos o anillos inferiores que son iguales o diferentes entre sí a los átomos de nitrógeno de la formamida. Para un complejo de Vilsmeier preparado mediante la reacción del derivado de formamida con POCl₃, se somete el anillo aromático a sustitución nucleofílica, produciendo una sal de amonio. Esta puede hidrolizarse en condiciones básicas, obteniendo un producto de formilo. En esta reacción, se usan el compuesto (J) y un equivalente de DMF en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla en un vehículo que sea inerte a la reacción o sin vehículo, en presencia de un agente halogenante. Se lleva a cabo esta reacción en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente a calentamiento y reflujo, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos de vehículo incluyen hidrocarburos halogenados; éteres o MeCN. El agente halogenante se usa para derivar un derivado de DMF a un complejo de Vilsmeier y habitualmente no está particularmente limitado siempre que sea un reactivo usado para halogenaciones de alcoholes, aunque puede usarse apropiadamente pentacloruro de fósforo, POCl₃, o similares.

40 [Referencia] (1) "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis" escrito por L. Kurti y B. Czako, Elsevier Inc, 2005, pág. 468-469

<Proceso de producción intermedio 3>

[Quím. 10]



(en la que Lv representa un grupo saliente).

El compuesto (A-3) se obtiene mediante la reacción de un compuesto (K) con un compuesto (L).

5

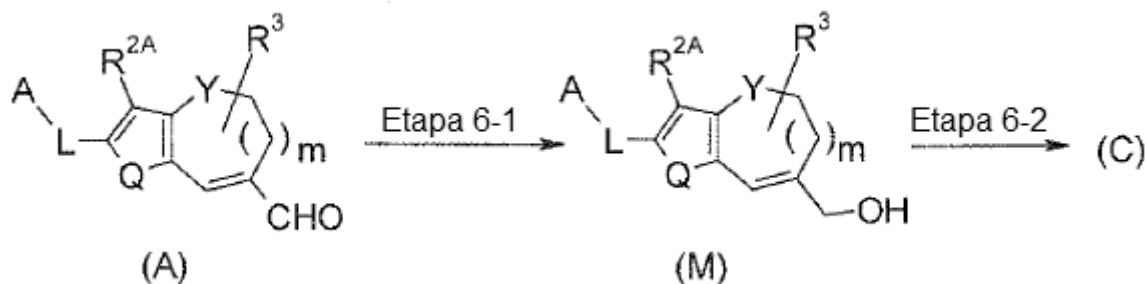
La etapa 5-1 es una alquilación. Los ejemplos de grupo saliente Lv incluyen grupos halógeno, metanosulfoniloxilo, p-toluenosulfoniloxilo y similares.

El compuesto (K) y el compuesto (L) se usan en cantidades equivalentes o con cualquiera de ellos en una cantidad en exceso, y se agita la mezcla en un vehículo que sea inerte a la reacción o sin vehículo, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a calentamiento a reflujo, preferiblemente de 0 a 80 °C, habitualmente durante 0,1 horas a 5 días. Los ejemplos de vehículo incluyen hidrocarburos aromáticos; éteres; hidrocarburos halogenados; DMF, DMSO, AcOEt, MeCN y un vehículo mezcla de los mismos. Puede ser ventajoso en algunos casos, para la progresión suave de la reacción, llevar a cabo la reacción en presencia de bases orgánicas tales como TEA, DIPEA, N-metilmorfolina y similares, o bases inorgánicas tales como K₂CO₃, Na₂CO₃, KOH y similares. Puede ser ventajoso en algunos casos, para la progresión suave de la reacción, añadir sales inorgánicas tales como NaI y similares al sistema de reacción.

[Referencia] "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen).

<Proceso de producción intermedio 4>

[Quím. 11]



25

El compuesto (C) puede obtenerse a partir del compuesto (A) a través del compuesto (M).

La etapa 6-1 es una reducción. El compuesto (M) puede obtenerse agitando el compuesto (A) con una cantidad equivalente o cantidad en exceso de agente reductor en un vehículo que sea inerte a la reacción, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a calentamiento, preferiblemente de -20 a 80 °C, habitualmente durante 0,1 horas a 3 días. Los ejemplos de vehículo usado no están particularmente limitados, pero incluyen éteres tales como dietiléter, THF, dioxano y dimetoxietano, alcoholes tales como MeOH, EtOH, 2-propanol y similares; hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares; DMF, DMSO, AcOEt y un vehículo mezcla de los mismos. Como agente reductor, se usan adecuadamente agentes reductores de metal tales como sodio, cinc, hierro y similares, y los agentes reductores de las siguientes referencias.

[Referencias]

"Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed. (ACS Monograph: 188)" escrito por M. Hudlicky, ACS, 1996;

40

"Comprehensive Organic Transformations" escrito por R. C. Larock, 2ª ed., VCH Publishers, Inc., 1999;

"Oxidation and Reduction in Organic Synthesis (Oxford Chemistry Primers 6)" escrito por T. J. Donohoe, Oxford Science Publications, 2000;

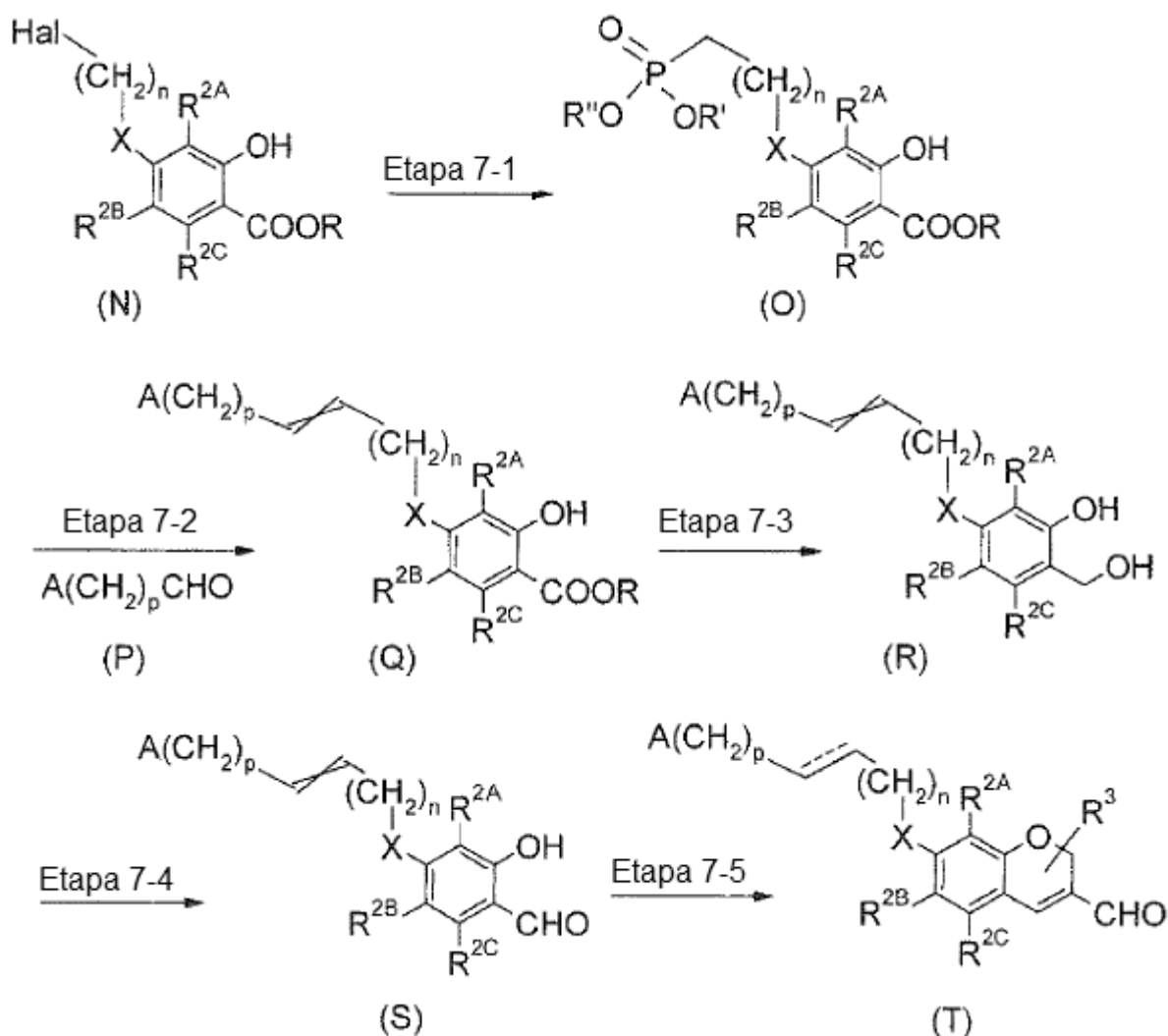
45

"Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5th Edition)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 14 (2005) (Maruzen).

La etapa 6-2 es un halogenación. El compuesto (C) puede obtenerse sometiendo el compuesto (M) a halogenación. Como agente halogenante, se usa un agente halogenante para convertir un grupo hidroxilo en halógeno. El agente halogenante no está particularmente limitado pero, por ejemplo, se usa PBr_3 , HBr , BBr_3 , PCl_3 , PCl_5 o similares. Como vehículo, son preferibles éteres y, por ejemplo, THF, dietiléter, dimetoxietano, metil-*tert*-butiléter, dioxano, 2-metiltetrahidrofurano o similares.

10 <Proceso de producción intermedio 5>

[Quím. 12]



15 (en la que X representa -O- o un enlace, R representa un grupo protector de un grupo carboxílico, R' y R'' representan alquilo inferior, n y p representan cada uno un entero de 0 a 4 que son iguales o diferentes entre sí y, adicionalmente, la suma de n y p representa 4 o menos --- representa un enlace sencillo o un doble enlace).

20 El compuesto (T) puede prepararse efectuando secuencialmente una reacción de Wittig, reducción, oxidación y construcción de un esqueleto de cromo a partir del compuesto (N). El compuesto N en que --- es un enlace sencillo se obtiene llevando a cabo una reacción de reducción en una etapa que no altere la reacción.

25 La etapa 7-1 es una reacción de formación de iluro de fósforo. Se obtiene el compuesto (O) haciendo reaccionar el compuesto (N) con, por ejemplo, fosfito de trietilo o similares, habitualmente en un vehículo que no altere la reacción. Los ejemplos de vehículo incluyen hidrocarburos aromáticos; éteres; hidrocarburos halogenados; cetonas tales como acetona, etilmetilcetona y similares; DMF, DMSO, AcOEt, MeCN y un vehículo mezcla de los mismos. En cuanto a la temperatura de reacción, la reacción puede llevarse a cabo en cualquier condición de temperatura desde -20 °C a calentamiento.

La etapa 7-2 es la denominada reacción de Wittig. El compuesto (O) puede hacerse reaccionar con un compuesto de aldehído (P), preparando un compuesto (Q). Mediante la adición a aldehído de carbaniones sustituyentes de grupo fosforilo, pueden obtenerse olefinas mediante un mecanismo de tipo Wittig. La temperatura de reacción es cualquiera de las condiciones de 0 °C a calentamiento.

[Referencias] (1) J. Boutagy CRY, 79, 87, 1974, (2) W. S. Wadsworth Jr OR, 25, 73, 1977.

La etapa 7-3 es una reacción de reducción. Como agente reductor, se usa LiAlH₄, LiAlH(OMe)₃ o DIBAL, y la reacción puede llevarse a cabo en un vehículo que sea inerte a la reacción, tal como THF, éteres y similares, habitualmente en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a calentamiento.

La etapa 7-4 es una reacción de oxidación. Como agente oxidante, se usa dióxido de manganeso o PDC. Los ejemplos de vehículo incluyen habitualmente hidrocarburos halogenados y similares. En cuanto a la temperatura de reacción, la reacción se lleva a cabo en cualquier condición de temperatura desde 0 °C a calentamiento, habitualmente a temperatura ambiente. Como otros procedimientos, existe un procedimiento que usa un reactivo basado en DMSO-POCl₃. Puede usarse también un procedimiento que usa un reactivo tal como DCC, anhídridos de ácido, cloro o reactivos basados en Me₂S-NCS (oxidación de Corey-Kim) o usando un peryodinano de Dess-Martin en lugar de POCl₃. La reacción procede habitualmente en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente a calentamiento. Los ejemplos de vehículo no están particularmente limitados, sino que incluyen hidrocarburos aromáticos; éteres; hidrocarburos halogenados; MeCN y un vehículo mezcla de los mismos.

La etapa 7-5 es una reacción constitutiva del anillo de cromeno. El compuesto (T) puede prepararse añadiendo un derivado de acroleína al compuesto (S), seguido de agitación en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente a calentamiento en presencia de una base inorgánica tal como K₂CO₃ y similares. Los ejemplos de vehículo incluyen hidrocarburos aromáticos; éteres; hidrocarburos halogenados; MeCN y un vehículo mezcla de los mismos. Habitualmente, se usan vehículos basados en éter tales como THF, DME, dioxano y similares.

El compuesto en que --- de un compuesto (T) es un enlace sencillo se obtiene reduciendo algunos compuestos entre el compuesto (P) y el compuesto (S). Esta es la denominada reacción de reducción de olefinas. Habitualmente, se agita el compuesto en un vehículo que sea inerte a la reacción en presencia de un catalizador de metal, habitualmente durante 1 hora a 5 días, bajo atmósfera de hidrógeno. Se lleva a cabo habitualmente esta reacción en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a calentamiento, preferiblemente a temperatura ambiente. Los ejemplos de vehículo no están particularmente limitados, sino que incluyen alcoholes tales como MeOH, EtOH, i-PrOH y similares; éteres; agua, AcOEt, DMF, DMSO y un vehículo mezcla de los mismos. Como catalizador de metal, se usan adecuadamente catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbón, negro de paladio, hidróxido de paladio y similares; catalizadores de platino tales como placa de platino, óxido de platino y similares; catalizadores de níquel tales como níquel reducido, níquel Raney y similares; catalizadores de rodio; catalizadores de hierro tales como hierro reducido y similares, etc. En lugar de gas hidrógeno, puede usarse también como fuente de hidrógeno para el compuesto ácido fórmico o formiato de amonio en una cantidad equivalente o en una cantidad en exceso.

[Referencias] (1) "Reductions in Organic Chemistry, 2ª ed. (ACS Monograph: 188)" escrito por by M. Hudlicky, ACS, 1996, (2) "Jikken Kagaku Koza (Courses in Experimental Chemistry) (5ª edición)" editado por The Chemical Society of Japan, vol. 19 (2005) (Maruzen)

Además, algunos compuestos representados por la fórmula (I) pueden prepararse también mediante cualquier combinación de las etapas que se emplean habitualmente por un especialista en la materia, tales como las conocidas alquilación, acilación, reacción de sustitución, oxidación, reducción, hidrólisis, desprotección, halogenación y similares del compuesto de la presente invención preparado como anteriormente.

Por ejemplo, para alquilación, puede emplearse una reacción de alquilación que se usa habitualmente por un especialista en la materia, y la alquilación puede llevarse a cabo en un vehículo orgánico que sea inerte a la reacción, tal como éteres; hidrocarburos aromáticos; hidrocarburos halogenados; DMF, MeCN; vehículos polares apróticos y similares con enfriamiento, de enfriamiento a temperatura ambiente o de temperatura ambiente a calentamiento, en presencia de bases tales como NaH; base de ácido carbónico; base de hidrogenocarbonato; alcóxido; amina terciaria; bases orgánicas y similares.

Adicionalmente, por ejemplo, la acilación puede emplear una reacción de acilación que se usa habitualmente por un especialista en la materia, pero la acilación se lleva a cabo en un vehículo orgánico que sea inerte a la reacción, tal como éteres; hidrocarburos aromáticos; hidrocarburos halogenados; ésteres tales como AcOEt y similares; MeCN, vehículos apróticos y similares, usando un agente de condensación tal como EDCI·HCl, CDI, difenilfosforilamida y similares, dependiendo de la condición de reacción, pero habitualmente con enfriamiento, en cualquier condición de temperatura desde enfriamiento a temperatura ambiente, o en cualquier condición de temperatura desde temperatura ambiente a calentamiento, particularmente en presencia de HOBt.

Los compuestos de fórmula (I) pueden aislarse y purificarse en forma de sus compuestos libres, sales, hidratos, solvatos o sustancias cristalinas polimórficas de los mismos. Las sales del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse llevando a cabo una reacción de formación de sal convencional.

- 5 El aislamiento y purificación se llevan a cabo empleando operaciones químicas ordinarias tales como extracción, cristalización fraccionada, diversos tipos de cromatografía fraccionada y similares.

10 Pueden prepararse diversos isómeros seleccionando el compuesto de partida apropiado o separarse usando la diferencia en las propiedades fisicoquímicas entre los isómeros. Por ejemplo, pueden obtenerse isómeros ópticos mediante un procedimiento general para el diseño de la resolución óptica de productos racémicos (por ejemplo, cristalización fraccionada para inducir sales diastereoisoméricas con bases o ácidos ópticamente activos, cromatografía usando una columna quiral o similares y otros) y, adicionalmente, los isómeros pueden prepararse también a partir de un compuesto de partida ópticamente activo apropiado.

- 15 Se confirmó la actividad farmacológica del compuesto de fórmula (I) mediante las pruebas mostradas a continuación.

Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la actividad agonista de receptor de S1P₁ en cuerpo biológico

20 (Procedimiento 1) Procedimiento para la evaluación de la acción agonista de receptor por ensayo de unión de GTP[γ-³⁵S] usando la membrana de células que expresan S1P₁ humano.

25 Se evaluó la acción agonista de S1P₁ *in vitro* del compuesto de la presente invención mediante el aumento de la actividad de unión funcional de GTP[γ-³⁵S] a proteína G usando una membrana de células que expresan S1P₁. Se clonó ADNc que codifica S1P₁ humano de una colección de ADNc colorrectal humano y se introdujo en el vector de expresión pcDNA3.1, construyendo SIP₁-pcDNA3.1. Se transfectó entonces por Lipofectamine 2000 (GIBCO) el SIP₁-pcDNA3.1 en una célula CHO y se cultivó en medio de cultivo F12 de Ham que contiene 10 % de suero fetal bovino, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml y disulfato de G418 1 mg/ml, obteniendo una cepa estable resistente a G418. Se aislaron las células que expresan S1P₁ humano cultivadas en PBS que contiene EDTA-2Na 1 mM y se disgregaron con enfriamiento con hielo por homogeneizador de vidrio en una solución tampón de Tris·HCl 1 M (pH 7,4) que contiene EDTA 0,1 mM y un inhibidor de proteína. Se centrifugó a 1.400 x 10 min, se centrifugó adicionalmente el sobrenadante a 4 °C durante 60 min a 100.000 x g y se suspendió en solución tampón de Tris·HCl 10 mM (pH 7,4) que contiene EDTA 1 mM para purificar la membrana. Se hicieron reaccionar la membrana obtenida (0,13 mg/ml) y GTP[γ-³⁵S] 50 pM (NEN; inactivo 1250 Ci/mmol) en solución tampón de HEPES 20 mM (pH 7,0) (cantidad total: 150 µl) que contiene NaCl 100 mM, MgCl₂ 10 mM, 0,1 % de BSA exento de ácido graso y GDP 5 µM durante 1 hora junto con el compuesto de la presente invención (10⁻¹² a 10⁻⁵ M) y se recuperó entonces una membrana en una placa de filtro GF-C con un recolector celular (Packard, FilterMate). Se secó la placa de filtro a 50 °C durante 60 min y se añadió a la misma Microscinti-o (Packard) para medida mediante un contador de centelleo líquido de una microplaca (Packard, TOP count). Para la evaluación de la acción agonista de S1P₁ humano del compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo, se usaron los porcentajes de velocidad de reacción máxima para saturar los enlaces de GTP[γ-³⁵S] en presencia del compuesto como 100 % y de velocidad de reacción de los enlaces de GTP[γ-³⁵S] en ausencia del compuesto como 0 %, se representó una curva de regresión no lineal y se definió la concentración que causa una acción agonista funcional al 50 % del máximo de reacción como el valor de CE₅₀ (nM).

45 (Procedimiento 2) Procedimiento para la evaluación de la acción agonista de receptor mediante el ensayo de flujo de entrada de Ca²⁺ usando células que expresan S1P₁ humano

50 Se evaluó la acción agonista de S1P₁ *in vitro* del compuesto de la presente invención mediante el aumento de la concentración de Ca²⁺ en una célula que expresa S1P₁ humano. Se clonó ADNc que codifica S1P₁ humano de una colección de ADNc colorrectal humano y se introdujo en el vector de expresión pcDNA3.1, construyendo SIP₁-pcDNA3.1. Se transfectó entonces por Lipofectamine 2000 (GIBCO) el SIP₁-pcDNA3.1 en una célula CHO y se cultivó en medio de cultivo F-12 de Ham que contiene 10 % de suero fetal bovino, penicilina 100 U/ml, estreptomycin 100 µg/ml y disulfato de G418 1 mg/ml, obteniendo una cepa estable resistente a G418. Se aislaron las células que expresan S1P₁ humano cultivadas en PBS que contiene EDTA·2Na 1 mM y se suspendieron en medio de cultivo F-12 de Ham que contiene 10 % de suero fetal bovino, penicilina 100 U/ml y estreptomycin 100 µg/ml. Se dispuso esta suspensión celular a una placa de 96 pocillos a 50000 células/pocillo y se cultivó en una incubadora de CO₂ (5 % de CO₂, 37 °C) durante una noche. Se reemplazó el medio de cultivo por tampón de carga que contiene un reactivo fluorescente sensible al calcio (kit de ensayo de calcio 3 FLIPR (marca registrada), Molecular Device) (solución salina equilibrada de Hank, HEPES 20 mM, probenecida 2,5 mM) y se dejó reposar en una incubadora de CO₂ (5 % de CO₂, 37 °C) durante 1 hora. Se fijó la placa en un Functional Drug Screening System FDSS6000 (Hamamatsu Photonics K. K.) y se midió continuamente 124 veces cada 1,02 segundos a una longitud de onda de excitación de 480 nm. Se añadió compuesto de prueba (concentración final de 10⁻¹² a 10⁻⁵ M) al mismo tiempo que la 12ª medida y se evaluó el cambio de la concentración de Ca²⁺ en las células por el cambio en la potencia fluorescente. Para la evaluación de la acción agonista de S1P₁ humano del compuesto de la presente invención y el compuesto comparativo, se usaron los porcentajes de velocidad de reacción máxima para saturación por el aumento

de la concentración de Ca^{2+} en las células después de la adición de compuesto como 100 % y de velocidad de aumento de la concentración de Ca^{2+} en las células por la adición de vehículo solo como 0 %, se representó una curva de regresión no lineal y se definió la concentración que causa una acción agonista funcional al 50 % del máximo de reacción como el valor de CE_{50} (nM).

5

Ejemplo de prueba 2: Evaluación de la reducción del número de linfocitos de sangre periférica en rata

Se evaluó la acción de los linfocitos de sangre periférica usando ratas. Se dividieron aleatoriamente ratas macho Lewis de 6 a 10 semanas de edad (Japan Charles River Laboratories Japan, Inc.) en grupos (n=3), se suspendió el compuesto de la presente invención en agua destilada que contiene metilcelulosa al 0,5 % y se administró por vía oral con una sonda. A las 4 horas o 24 horas después de la administración, se recogieron 0,2 ml de sangre del fondo de ojo con anestesia con éter. Se añadieron inmediatamente a la muestra de sangre EDTA-4K y heparina para prevenir la coagulación, y se midió el número de linfocitos en la sangre con un analizador de hematocitos automático (Sysmex Corp.; XT-2000i). Para la reducción del número de linfocitos en la sangre periférica por el compuesto de la presente invención, se usó el porcentaje del número de linfocitos de grupos administrados con agua destilada que contiene 0,5 % de metilcelulosa como 100 %, efectuado al mismo tiempo, y se definió la dosis que causa un 50 % de reducción del número de linfocitos en la sangre periférica por la administración del compuesto de la presente invención como el valor de DE_{50} (mg/kg).

10

15

20

25

Se muestran en las Tablas 1 y 2 los resultados del Ejemplo de prueba 1 y el Ejemplo de prueba 2 sobre algunos compuestos de fórmula (I). En las tablas, la columna A muestra la acción agonista de $S1P_1$ *in vitro*, los valores de CE_{50} (nM) mediante el procedimiento 1 del Ejemplo de prueba 1, a condición de que el valor con * muestre los valores de CE_{50} medidos por el procedimiento 2. Adicionalmente, la columna B muestra la acción de reducción del número de linfocitos en la sangre periférica a las 4 horas o 24 horas después de la administración el fármaco del Ejemplo de prueba 2 con $DE_{50}4h$ (mg/kg) o $DE_{50}24h$ (mg/kg), respectivamente.

Como se muestra en la Tabla 1 y 2, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención tiene una excelente acción agonista de $S1P_1$ y tiene una potente acción de reducción del número de linfocitos en la sangre periférica incluso a las 4 horas o 24 horas después de la administración en la prueba farmacológica que usa ratas.

30

[Tabla 1]

Nº	A: CE_{50} (nM)	B: $DE_{50}4h$ (mg/kg)	Nº	A: CE_{50} (nM)	B: $DE_{50}4h$ (mg/kg)
Ej. 1	1,7	0,016	Ej. 74	5,6	0,59
Ej. 25	1,7	0,013	Ej. 81	4,6	0,25
Ej. 31	1,2	0,065	Ej. 85	11	0,19
Ej. 34	2	0,010	Ej. 89	6,1	0,16
Ej. 43	6,2	0,26	Ej. 109	5,4	0,26
Ej. 44	3,7	0,37	Ej. 116	8,5	0,10
Ej. 45	1,5	0,10	Ej. 132	22	0,16
Ej. 56	2,3	0,067	Ej. 137	9,4	0,11
Ej. 62	2,5	0,21	Ej. 141	5,9	0,099
Ej. 66	10	0,21	Ej. 143	NT	0,32
Ej. 69	6,3	0,087	Ej. 144	NT	0,16
Ej. 149	8,7	0,12	Ej. 181	0,68*	0,29
Ej. 151	1,1*	0,35	Ej. 183	5,5*	0,21
Ej. 152	6,3*	0,28	Ej. 212	1,1*	0,21
Ej. 156	16*	0,086	Ej. 216	7,8*	0,25
Ej. 160	2,2*	0,26	Ej. 223	1,1*	0,32
Ej. 171	9,0*	0,14	Ej. 230	7,0*	0,19
Ej. 178	55	0,12	Ej. 236	32*	0,10

Ejemplo de prueba 3: Evaluación del aumento del peso pulmonar en ratas

35

Se evaluó el peso pulmonar aumentado en ratas, uno de los efectos indeseables observados para los agonistas de SP_1 convencionales. Se dividieron aleatoriamente ratas Lewis o SD macho de 6 a 10 semanas de edad (Japan Charles River Laboratories Japan, Inc.) en grupos (n= 3 a 4), se suspendió el compuesto de la presente invención en agua destilada que contiene 0,5 % de metilcelulosa y se administró por vía oral con una sonda. Para administración única, se midió el peso de la rata 24 horas después de la administración, se extrajo sangre con anestesia con pentobarbital, se extrajo el pulmón y se midió su peso. Para administración repetida, se realizó la administración una vez al día durante 7 días y se midieron el peso y peso pulmonar a las 24 h después de la administración final. Para el peso pulmonar aumentado, se designó como porcentaje la velocidad de aumento de la media de pesos relativos del grupo administrado con una suspensión del compuesto de la presente invención en agua destilada que contiene 0,5 % de metilcelulosa con la media de pesos relativos del grupo administrado con agua destilada que contiene 0,5

40

45

% de metilcelulosa, y se determinó como positiva la cantidad de administración que muestra un 10 % o más de peso pulmonar aumentado.

5 Se confirmó que, entre los compuestos de la presente invención, los compuestos de los Ejemplos 31, 43, 44, 45, 56, 62, 66, 69, 74, 81, 85, 89, 109, 116, 137, 143, 149, 151, 152, 160, 171, 178, 181, 183, 212, 216, 223, 230 y 236 tenían un peso pulmonar aumentado de menos de un 10 % incluso a una dosis de 1 mg/kg y una débil acción sobre el pulmón.

10 Ejemplo de prueba 4: Evaluación de la acción inhibidora del rechazo en trasplante heterotópico de corazón abdominal de rata

15 Puede llevarse a cabo un modelo de trasplante heterotópico de corazón abdominal de rata de acuerdo con el procedimiento de Ono y Lindsey (*Transplantation*, 1969, 517, pág. 225-229). Como donante, se emplearon ratas ACI macho de 6 a 8 semanas de edad (CLEA Japan, Inc.) y se expusieron los corazones con anestesia de pentobarbital. Se ligaron juntas las venas cavas izquierda y derecha además de la aorta y la arteria pulmonar, venas pulmonares y vena cava inferior, se separaron la aorta y la vena pulmonar y se retiraron como injerto. Se usaron como receptores ratas Lewis macho de 6 a 8 semanas de edad (Japan Charles River Laboratories Japan, Inc.). Con anestesia de pentobarbital, se conectaron el extremo de la arteria pulmonar y la aorta abdominal del receptor y se conectaron el extremo de la arteria pulmonar del injerto y la vena cava del receptor para preparar un modelo (agrupado en 6 a 10 ejemplos por grupo). Se promueve la determinación del rechazo del corazón trasplantado mediante palpación abdominal del receptor cada 29 días después del trasplante, y se determina el rechazo por la presencia o ausencia de latido en el injerto. Se suspende el compuesto de la presente invención en agua destilada que contiene 0,5 % de metilcelulosa y se administra por vía oral una o dos veces al día durante 14 días desde la fecha del trasplante. Como control, se administra por vía oral agua destilada que contiene 0,5 % de metilcelulosa el mismo número de veces durante el mismo periodo. Simultáneamente, se administran por vía intramuscular 0,02 mg/ml/kg de tacrolimús a todos los grupos. Mediante esta prueba, puede determinarse la acción inhibidora del rechazo del compuesto de la presente invención cuando se usa tacrolimús en combinación.

30 Ejemplo de prueba 5: Evaluación de la expresión de pulso lento usando ratas despiertas

35 Se anestesiaron ratas Lewis macho por inhalación con isoflurano y se intubó un tubo de polietileno en la arteria y vena femorales. Se conectó con una unidad amplificadora del ritmo cardiaco que mide la presión sanguínea mediante un transductor de presión de una línea arterial, y se midieron la presión sanguínea arterial y el ritmo cardiaco. Se infundieron por vía intravenosa continuamente por la línea intravenosa vehículo (10 % de HCO40/tween80/PEG, 90 % de solución salina) y los presentes compuestos a una velocidad de 1 ml/kg/min durante 10 minutos. Se leyeron los datos de medida (para un tiempo de evaluación total de 20 minutos) de una gráfica de valores antes de la administración a los 1, 2, 5 y 10 min después del inicio de la infusión constante y a los 1, 2, 5 y 10 min después de la terminación de la infusión, y se calcularon por tanto antes y después de la infusión las velocidades de disminución (%) del ritmo cardiaco y la presión sanguínea antes de la administración.

40 Se confirmó que, entre los compuestos de la presente invención, por ejemplo el compuesto del Ejemplo 230 no tiene influencia sobre el ritmo cardiaco y la presión sanguínea a una administración de 1 mg/kg por la presente evaluación, y no se expresa pulso lento.

45 Como resultados de las pruebas anteriores, se confirmó que el compuesto de fórmula (I) de la presente invención tiene una excelente acción agonista de S1P₁ y tiene acción inhibidora de la infiltración linfocítica. Adicionalmente, como se muestra en los Ejemplos de prueba 3 y 4 anteriores, los compuestos de ejemplo de algunas realizaciones de la presente invención pueden ser una acción agonista de S1P₁ que tiene acciones indeseables débiles, en que se observan acciones indeseables débiles en agonistas de S1P₁ convencionales, tales como peso pulmonar aumentado, pulso lento y similares y efectos secundarios menores.

50 Por consiguiente, el compuesto de fórmula (I) de la presente invención es útil para prevenir o tratar enfermedades inducidas por una infiltración linfocítica indeseable, por ejemplo rechazo o enfermedades del injerto contra el hospedador durante trasplante de órgano, médula ósea o tejido, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia grave, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, trastornos pulmonares, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, arteriosclerosis, trastorno por reperusión isquémica y enfermedades inducidas por una proliferación o acumulación anormal de células, por ejemplo, cáncer, leucemia y similares, particularmente para prevenir o tratar rechazo o enfermedades del injerto contra el hospedador durante trasplante de órganos, médula ósea o tejido, y esclerosis múltiple.

60 Además, el compuesto de la presente invención puede administrarse como un agonista de S1P₁ solo o en combinación con al menos un agente, a la misma o diferentes dosis, mediante la misma o diferentes vías de administración. Los ejemplos de agente que puede combinarse incluyen, pero sin limitación, ciclosporina A, tacrolimús, sirolimús, everolimús, micofenolato, azatioprina, brequinar, leflunomida, fingolimod, un anticuerpo anti-receptor de IL-2 (por ejemplo, daclizumab y similares), un anticuerpo anti-CD3 (por ejemplo, OKT3), inmunoglobulina

anti-linfocitos T (por ejemplo, AtGam y similares), belatacept, abatacept, ciclofosfamida, β -interferón, aspirina, acetaminofeno, ibuprofeno, naproxeno, piroxicam, esteroides antiinflamatorios (por ejemplo, prednisolona y dexametasona) y similares.

5 Puede prepararse una composición farmacéutica que contiene una o dos clases de compuesto de fórmula (I), o una sal del mismo, como ingrediente activo usando excipientes que se usan habitualmente en la materia, es decir, excipientes para preparaciones farmacéuticas, portadores para preparaciones farmacéuticas y similares, según los procedimientos habitualmente usados.

10 La administración puede lograrse mediante la administración oral por comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, polvos, soluciones y similares, o inyecciones de administración parenteral tales como inyecciones intraarticular, intravenosa o intramuscular y similares, supositorios, soluciones oftálmicas, pomadas oculares, preparaciones líquidas transdérmicas, pomadas, parches transdérmicos, preparaciones líquidas transmucosas, parches transmucosos, inhalaciones y similares.

15 La composición sólida para administración oral se usa en forma de comprimidos, polvos, gránulos o similares. En dicha composición sólida, se mezclan uno o más ingredientes activos con al menos un excipiente inactivo, por ejemplo lactosa, manitol, glucosa, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina, almidón, polivinilpirrolidona, aluminometasilicato de magnesio y/o similares. Según un procedimiento habitual, la composición puede contener aditivos inactivos, incluyendo lubricantes tales del tipo estearato de magnesio, agentes disgregantes tales como carboximetilalmidón de sodio, agentes estabilizantes y agentes auxiliares de la solubilización. Si es necesario, los comprimidos o píldoras pueden recubrirse con azúcar o una película de sustancia de recubrimiento gástrico o entérico.

25 La composición líquida para administración oral contiene emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, elixires o similares farmacéuticamente aceptables, y contiene también diluyentes inertes usados generalmente, por ejemplo, agua purificada o etanol. Además del diluyente inerte, la composición líquida puede contener también agentes auxiliares, tal como un agente auxiliar de la solubilización, un agente humectante y un agente de suspensión, así como edulcorantes, aromatizantes, productos aromáticos y antisépticos.

30 Las inyecciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones estériles acuosas o no acuosas. Como disolvente acuoso, por ejemplo, se incluye agua destilada para inyecciones o solución salina fisiológica. Los ejemplos de disolvente no acuoso incluyen propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva y similares, alcoholes tales como etanol y similares, polisorbato 80 (Pharmacopeia), etc. Dicha composición puede contener adicionalmente un agente de tonicidad, un antiséptico, un agente humectante, un agente emulsionante, un agente dispersante, un estabilizante o un auxiliar de solubilización. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retiene bacterias, combinación con bactericidas o irradiación. Además, estos pueden usarse también produciendo una composición sólida estéril y disolviéndola o suspendiéndola en agua estéril o un vehículo estéril para inyección antes de su uso.

40 Los ejemplos de formulación para uso externo incluyen pomadas, apósitos, cremas, jaleas, parches, pulverizadores, lociones, gotas oculares, pomadas oculares y similares. El fármaco contiene bases de pomada, bases de loción, preparaciones líquidas acuosas o no acuosas, suspensiones, emulsiones o similares usadas generalmente. Los ejemplos de bases de pomada o bases de loción incluyen polietilenglicol, propilenglicol, vaselina blanca, cera de abeja blanqueada, polioxietileno, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo, alcohol estearílico, alcohol cetílico, laurmacrogol, sesquiolato de sorbitán y similares.

50 Respecto a un agente transmucoso tal como inhalación, agente transnasal y similares, se usan los agentes transmucosos en estado sólido, líquido o semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con un procedimiento convencionalmente conocido. Por ejemplo, puede añadirse apropiadamente al mismo un excipiente conocido, así como un agente de ajuste del pH, un antiséptico, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un espesante o similares. Para su administración, puede usarse un dispositivo apropiado para inhalación o insuflación. Por ejemplo, puede administrarse un compuesto solo o en forma de polvo de mezcla formulada, o en forma de solución o suspensión, combinándolo con un portador farmacéuticamente aceptable, usando un dispositivo o pulverizador convencionalmente conocido, tal como un dispositivo de inhalación de administración medida y similares. El inhalador de polvo seco o similar puede ser para uso único o de administración múltiple, y puede usarse un polvo seco o cápsula que contiene polvo. Como alternativa, este puede estar en forma de un pulverizador de aerosol a presión que usa un agente de eyección apropiado, por ejemplo clorofluoroalcano, hidrofuroalcano o un gas adecuado tal como dióxido de carbono y similares.

60 Habitualmente, en el caso de administración oral, la dosis diaria es adecuadamente de 0,001 a 100 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,1 a 30 mg/kg, y más preferiblemente de 0,1 a 10 mg/kg, y esta se administra en una porción o dividiéndola en 2 a 4 porciones. En el caso de administración intravenosa, la dosis diaria es adecuadamente de aproximadamente 0,0001 a 10 mg/kg de peso corporal, y esta se administra una vez al día o dos o más veces al día. Además, se administra un agente transmucoso a una dosis de aproximadamente 0,001 a 100

65

mg/kg de peso corporal, y este se administra una vez al día o dos o más veces al día. La dosis se decide apropiadamente en respuesta al caso individual teniendo en consideración los síntomas, edad, género y similares.

5 El compuesto de fórmula (I) puede usarse en combinación con diversos agentes para tratar o prevenir las enfermedades en que se considera eficaz el compuesto de fórmula (I) como se describe anteriormente. La preparación combinada puede administrarse simultánea o separadamente y continuadamente o durante el intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para administrar simultáneamente pueden ser una combinación o pueden prepararse individualmente.

10 [Ejemplos]

Además, pueden usarse las siguientes abreviaturas en algunos casos de los Ejemplos, Ejemplos de preparación y Tablas descritos a continuación.

15 Pr= N° de ejemplo de preparación, Ex= n° de ejemplo, EjRef= n° de ejemplo de referencia, estr= fórmula estructural, MS= datos espectrométricos de masas, ESI (EI)= datos de análisis de ionización por electropulverización, FAB= datos espectrométricos de masas según la ionización por bombardeo de átomos rápidos, Hz= hercio, CDCl₃= cloroformo deuterado, DMSO-d₆= dimetilsulfóxido-d₆.

20 Adicionalmente, los dobles enlaces cruzados en la fórmula estructural significan una mezcla de forma cis y forma trans. En los datos de ¹H-NMR, se usa tetrametilsilano como patrón interno a menos que se describa específicamente otra cosa, y se usa δ (ppm) (valor integrado, patrón disgregado) de las señales de ¹H-NMR en que se usa DMSO-d₆ como vehículo de medida. En la presente memoria descriptiva, NMR representa ¹H-NMR: resonancia magnética nuclear de protón. Adicionalmente, los sufijos + y - de MS y ESI (IE) representan cada uno
25 datos de masa positivos y datos de masa negativos.

Ejemplo de preparación 1

30 Se disolvió 7-[(5-bromo-4-fenil-2-tienil)metoxi]-2H-cromeno-3-carbaldehído (120 mg) en DMF (2,4 ml). Se añadió a este líquido de reacción Zn(CN)₂ (65 ml) y Pd(PPh₃)₄ (65 mg) a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 5 horas y se vertió entonces en un vehículo mezclado 1: 1 de NaHCO₃ acuoso y AcOEt, seguido de agitación durante 1 hora. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0 a 70:30), obteniendo 5-[[3-formil-2H-cromen-7-il]oxi]metil]-3-feniltiofeno-2-carbonitrilo (83 mg) en forma de un
35 sólido amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 2

40 Se añadieron 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-3,2-dioxaborolano y una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M a una solución de 5-bromo-4-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo en dioxano. Se añadieron a la mezcla de reacción acetato de paladio y PPh₃, seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. Después de dejar enfriar, se añadió a la misma una solución acuosa saturada de NH₄Cl, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 95:5 a 80:20), obteniendo 5-isopropenil-4-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo en forma de un líquido incoloro.
45

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 2, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 2-1 al Ejemplo de preparación 2-4 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 3

50 Se añadió gota a gota POCl₃ (2 ml) a 0 °C a una solución de DMF (2,5 ml) en DCM (3 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota al líquido de reacción 8-(benciloxi-3,4-dihidro-1-benzoxepin(2H)-ona en DCM (4 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h y a 50 °C durante 3 horas. Se añadió al líquido de reacción agua, seguido de extracción con AcOEt dos veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático; hexano:AcOEt= 97:3 a 90:10), obteniéndose 8-(benciloxi)-5-cloro-2,3-dihidro-1-benzoxepin-4-carbaldehído (445 mg).
55

Ejemplo de preparación 4

60 Se añadió gota a gota POCl₃ (1,39 ml) a 0 °C a una solución de DMF (2 ml) en DCM (7,5 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió gota a gota al líquido de reacción una solución de 7-[[terc-butil(difenil)silil]oxi]-2,3-dihidro-4H-cromen-4-ona (2,00 g) en DCM (11 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora y a 50 °C durante 3 horas. Se añadió al líquido de reacción agua, seguido de extracción con AcOEt dos veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y
65

se concentró el líquido. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 4-cloro-7-hidroxi-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (720 mg).

5 Ejemplo de preparación 5

Se disolvió 7-(benciloxi)-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona en THF y se añadió gota a gota a la misma una solución (0,97 M, 5 ml) de bromuro de metilmagnesio en THF a 0° C, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora, y se añadió gota a gota a la misma una solución (0,97 M, 5 ml) de bromuro de metilmagnesio en THF, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl y posteriormente ácido clorhídrico 2 M (20 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 horas y entonces extracción con AcOEt 3 veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 95:5 a 90:10), obteniéndose 7-(benciloxi)-4-metil-2*H*-cromeno (445 mg) en forma de un líquido transparente incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 5, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 5-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

20 Ejemplo de preparación 6

Se añadieron K₂CO₃ (55,2 mg) y acroleína (0,267 ml) a 25 °C a una solución de 2-hidroxi-4-[(2-metoxi-4-propilfenoxi)metil]benzaldehído (120 mg) en dioxano (2,4 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C, seguido de agitación a 100 °C durante 15 horas. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a 25 °C, se filtró entonces a través de Celite y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 7-[(2-metoxi-4-propilfenoxi)metil]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (104,2 mg) en forma de un líquido incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 6, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 6-1 al Ejemplo de preparación 6-9 y el Ejemplo de preparación 6-11 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 6-10

Se suspendió K₂CO₃ (835 mg) en dioxano (40 ml) y se añadieron 2-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzaldehído (1 g) y 3-metil-2-butanal (0,787 ml) a los mismos, seguido de agitación a 110 °C durante una noche. Se añadió AcOEt a los mismos, se retiraron los materiales insolubles por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 95:5 a 70:30), obteniendo 7-(metoximetoxi)-2,2-dimetil-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (320 mg) en forma de un aceite amarillo.

Ejemplo de preparación 7

A 0° C, se añadió 3-ciano-3-(fluorometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (800 mg) a un vehículo mezcla de HCl concentrado (8 ml) y AcOH (1,6 ml)). Se calentó el líquido a 25 °C, seguido de agitación a 25 °C durante 1 hora y después a 100 °C durante 5 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida, seguido de mezclado azeotrópico con tolueno (30 ml) 3 veces. Se disolvió el residuo en un vehículo mezcla de acetona (4,8 ml) y agua (8,0 ml) y, a 0 °C, se añadieron al mismo Na₂CO₃ (593,7 mg) y DIBOC (1223 mg). Se calentó el líquido de reacción a 25 °C, seguido de agitación a 25 °C durante 15 horas. 15 horas después, se concentró la solución de reacción y se evaporó la acetona. Se extrajo el residuo 3 veces (50 ml x 3) mediante la adición de éter (50 ml). Se combinó la fase acuosa y se enfrió a 0 °C y, a 0 °C, se añadió HCl 2 M (10 ml) a la misma para preparar una solución a pH 2 a 3. Se recogió el sólido blanco precipitado por filtración y se lavó con hexano (50 ml), obteniendo ácido 1-(*terc*-butoxicarbonil)-3-(fluorometil)azetidín-3-carboxílico (801,2 mg) en forma de un sólido blanco.

55 Ejemplo de preparación 8

Se disolvió 3-ciano-3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g) en DCM (100 ml). A 0° C, se añadió al mismo DAST (3,74 ml), seguido de agitación a 0° C durante 3 horas. 3 horas después, se añadió al líquido de reacción una solución acuosa de NaHCO₃ (100 ml), seguido de extracción con DCM (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y entonces se concentró. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt=100:0 a 50:50), obteniendo 3-ciano-3-(fluorometil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,24 g) en forma de un sólido marrón.

Ejemplo de preparación 9

65

5 Se disolvió 2-fluoro-4,6-dihidroxibenzaldehído (12 g) en MeCN (250 ml) y se añadieron a los mismos carbonato de cesio (25,1 g) y clorometilmetiléter (6,95 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se retiraron los materiales insolubles por filtración a través de Celite y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 94:6), obteniendo 2-fluoro-6-hidroxi-4-(metoximetoxi)benzaldehído (11,89 g) en forma de un polvo blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 9, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 9-1 al Ejemplo de preparación 9-4 mostrados en las Tablas descritas anteriormente.

10 Ejemplo de preparación 10

15 Se disolvió 7-hidroxi-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (900 mg) en DMF (10 ml) y se añadieron al mismo *terc*-butil(cloro)difenilsilano (1,711 ml) y 1*H*-imidazol (448 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió al líquido de reacción agua, seguido de extracción con AcOEt 3 veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 90:10 a 80:20), obteniendo 7-[[*terc*-butildifenil]silil]oxi]-2,3-dihidro-4*H*-cromen-4-ona (2,08 g) en forma de un jarabe incoloro transparente.

20 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 10, se preparó el Ejemplo de preparación 10-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 11

25 Se añadió piridina a 0 °C a una solución de 7-hidroxi-2*H*-cromeno-3-carbaldehído en DCM. Se añadió gota a gota al líquido de reacción anhídrido trifluorometanosulfónico a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, se añadió agua al mismo a 0 °C. Se extrajo la mezcla con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con HCl 1 M, agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 95:5 a 80:20), obteniendo trifluorometanosulfonato de 3-formil-2*H*-cromen-7-ilo en forma de una sustancia oleosa amarilla.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 11, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 11-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

35 Ejemplo de preparación 12

40 Se añadió gota a gota POC_l₃ (0,25 ml) a 0 °C a DMF (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 7-(benciloxi)-4-metil-2*H*-cromeno (280 mg) en DCM (1 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 horas. Se vertió el líquido de reacción en agua con hielo, seguido de extracción con AcOEt 3 veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 85:15 a 70:30), obteniendo 7-(benciloxi)-4-metil-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (234 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

45 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 12, se preparó el Ejemplo de preparación 12-4 a partir del compuesto del Ejemplo de preparación 12-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 13

50 Se enfrió a 0° C una solución de NaH (105,63 mg) en DMF (5,5 ml) y se añadió a la misma 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (550 mg). Se calentó la mezcla de reacción a 25 °C, se agitó entonces durante 1 hora, se enfrió a 0 °C de nuevo y se añadió a la misma 2-metoxi-4-propilbenzaldehído (235,34 mg). Se calentó a 25 °C la mezcla de reacción y se agitó entonces durante 15 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), seguido de extracción con AcOEt (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 70:30), obteniendo 2-hidroxi-4-[(E)-2-(2-metoxi-4-propilfenil)vinil]benzoato de metilo (304,2 mg) en forma de un sólido blanco.

60 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 13, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 13-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 14

65 Se añadió NaH al 60 % (634 mg) con enfriamiento con hielo a DMF (40 ml) y se añadió lentamente a los mismos una solución de 4-fluoro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2 g) en DMF (20 ml). Después de agitar a temperatura ambiente

durante 5 horas, se inactivó la reacción con una solución saturada de NH_4Cl , seguida de extracción con AcOEt . Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y entonces se filtró. Se concentró el filtrado, obteniendo 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2,4 g) en forma de un sólido amarillo pálido.

- 5 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 14, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 14-1 al Ejemplo de preparación 14-16 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 15

- 10 Se añadieron K_2CO_3 y piperidina a una solución de 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo en DMF, seguido de agitación a $100\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ y se añadió agua a la misma, seguido de extracción con AcOEt . Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: AcOEt = 100:0 a 90:10), obteniendo 4-piperidin-1-il-2-(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

- 15 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 15, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 15-1 al Ejemplo de preparación 15-4 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 16

- 20 Se añadió NaH (410 mg) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de 1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (1,5 g) en DMF (30 ml). Se calentó la mezcla de reacción a $25\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de agitación durante 0,5 horas. Se enfrió entonces la mezcla de reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ de nuevo y se añadió entonces a la misma yoduro de metilo (1,38 ml). Se calentó la mezcla de reacción a $25\text{ }^\circ\text{C}$, seguido de agitación durante 3 horas. Se añadió al líquido de reacción agua (50 ml), seguido de extracción con AcOEt (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, CHCl_3 : MeOH = 100:0 a 98:2), obteniendo etil-1*H*-indol-5-carboxilato de metilo (1465 mg) en forma de un sólido blanco.

- 30 Ejemplo de preparación 17

- Se añadió ácido sulfúrico concentrado a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de ácido 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoico en MeOH . Se calentó la mezcla de reacción y se mantuvo a reflujo durante 2 días. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se diluyó el residuo con AcOEt . Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO_3 , se secó sobre MgSO_4 y se concentró entonces a presión reducida, obteniendo 4-fluoro-2-(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de una sustancia oleosa incolora.

Ejemplo de preparación 18

- 40 Se añadió gota a gota SOCl_2 (0,50 ml) a $0\text{ }^\circ\text{C}$ a la suspensión de ácido 4-bromo-5-etiltiofeno-2-carboxílico (800 mg) en MeOH (4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, se calentó a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó entonces durante 15 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano: AcOEt = 98:2 a 70:30), obteniendo 4-bromo-5-etiltiofeno-2-carboxilato de metilo (765,0 mg) en forma de un líquido incoloro.

- 45 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 18, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 18-1 al Ejemplo de preparación 18-6 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 19

- 50 Se añadió gota a gota una solución de *n*-butil-litio en hexano (1,6 M, 0,98 ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ a una solución de *N*-isopropilpropan-2-amina (165,5 mg) en THF (1 ml), seguido de calentamiento a $25\text{ }^\circ\text{C}$ y entonces agitación durante 30 minutos. Después de enfriar a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de nuevo, se añadió gota a gota a la misma una solución de 3-metilpirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (300 mg) en THF (1 ml). Se calentó la mezcla de reacción a $-40\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó entonces durante 1 hora. Se enfrió la mezcla de reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ de nuevo y se añadió gota a gota a la misma una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)benzenosulfonamida (495,1 mg) en THF (1 ml). Se agitó la mezcla de reacción a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ durante 1 hora, se calentó entonces a $25\text{ }^\circ\text{C}$ y se agitó durante 15 horas. 15 horas después, se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de NH_4Cl (30 ml), seguido de extracción con AcOEt (30 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO_4 y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano: AcOEt = 100:0 a 80:20), obteniendo 3-metil-3-fluoropirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*terc*-butilo (154,3 mg) en forma de un líquido amarillo.

Ejemplo de preparación 20

- 65

Se añadió en porciones tribromuro de piridinio (13,2 g) a 0 °C a una solución de 4-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo (1,8 g) en DCM (18 ml). Se calentó el líquido de reacción a 25 °C y se agitó entonces durante 45 horas. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C y se añadió lentamente gota a gota una solución acuosa saturada de Na₂S₂O₃ (100 ml). Se extrajo la mezcla de reacción con DCM (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 90:10), obteniendo 5-bromo-4-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo (2,06 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 21

Se añadió gota a gota DBU (0,63 ml) a 25 °C a una solución de 4-cloro-5,5,5-trifluoro-3-fenilpent-3-en-2-ona (950 mg) y acetato de metilsulfanilo (446 mg) en MeCN (23,8 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 15 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (50 ml), seguido de extracción con dietiléter (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 98:2 a 90:0), obteniendo 3-metil-4-fenil-5-(trifluorometil)tiofeno-2-carboxilato de metilo (1,08 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 22

Se añadió azida de sodio (1,41 g) a 25 °C a una solución de 3-cianopirrolidin-1-carboxilato de bencilo (1,0 g) y clorhidrato de TEA (2,99 g) en tolueno, seguido de agitación a 115 °C durante 5 horas. Se dejó enfriar el líquido de reacción y se añadió al mismo DCM (10 ml). Se añadió entonces gota a gota el líquido de reacción a una solución acuosa de ácido salicílico al 5 % (100 ml), seguido de agitación a 25 °C durante 1 hora. Se extrajo el líquido de reacción con AcOEt (30 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 3-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (10,8 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 23

Se añadieron NBS (2,16 g) y AIBN (398 mg) a una solución de 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-metilbenzoato de metilo (3,4 g) en tetracloruro de carbono (68 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora. Se confirmó la terminación de la reacción mediante TLC, y se añadió al líquido de reacción agua para detener la reacción, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó usando MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt=100:0 a 95:5), obteniendo 4-(bromometil)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]benzoato de metilo (3,79 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 23-1

Se añadieron N-bromosuccinimida (347 mg) y trifenilfosfina (511 mg) con enfriamiento con hielo a una solución de (2*S*)-3-(4-clorofenil)-2-metilpropan-1-ol (300 mg) en DCM (20 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se vertió entonces el líquido de reacción en agua, seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se evaporó entonces el vehículo a presión reducida. Se sometió el residuo a cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0 a 90:10), obteniendo 1-[[2*S*]-3-bromo-2-metilpropil]-4-clorobenceno (373 mg) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 24

Se añadió gota a gota una solución de n-butil-litio en hexano (1,6 M, 51,45 ml) a -78 °C a una solución de N-isopropilpropan-2-amina (11,54 ml) en THF (50 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 0 °C y se agitó entonces durante 30 minutos. Se enfrió la mezcla de reacción a -78 °C de nuevo y se añadió entonces gota a gota una solución de 3-cianoazetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g) en THF (30 ml), seguido de agitación a -78 °C durante 1 hora. Se añadió gota a gota a la mezcla de reacción una solución de 1*H*-benzotriazol-1-ilmetanol (8,19 g) en THF (20 ml) a -78 °C, seguido de agitación a -78 °C durante 3 horas. Se añadió a la mezcla de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (100 ml), seguido de extracción con AcOEt (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 50:50), obteniendo 3-ciano-3-(hidroximetil)azetidín-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,68 g) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo de preparación 25

Se agitó a 80 °C durante 12 horas una solución de clorhidrato de 4-amino-(2-trifluorometil)benzoato de metilo (1,24 g) y 2,5-dimetoxitetrahidrofurano (773 mg) en AcOH (20 ml). Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se mezcló azeotrópicamente con tolueno y se evaporó el AcOH. Se disolvió en cloroformo la sustancia oleosa

marrón amarillenta obtenida y se añadió a la misma una solución acuosa saturada de NaHCO₃. Se lavó la fase orgánica con una solución acuosa saturada de NaHCO₃, agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃:MeOH= 97:3), obteniendo 4-(1*H*-pirrolo-1-il)-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (11,8 g).

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 25, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 25-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 26

Se añadieron una solución de n-BuLi en hexano (1,58 M, 4,5 ml) a -78 °C a una solución de trimetil(pro-1-pin-1-il)silano (877 mg) en THF (60 ml). Se agitó la mezcla de reacción a -78 °C durante 3 horas y se añadió entonces a la misma gota a gota una solución de 1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno (2 g) en THF (10 ml), seguido de agitación durante 1 hora. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa de NH₄Cl, seguido de extracción con éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0), obteniendo {4-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]but-1-in-1-il}(trimetil)silano (1,8 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 27

Se disolvió 1-(clorometil)-2-metoxi-4-propilbenceno (1,1 g) en DMF (20 ml) y se añadieron al mismo 7-hidroxi-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (975 mg) y K₂CO₃ (1,15 g), seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora. Adicionalmente, se añadió a los mismos yoduro de sodio (416 mg), seguido de agitación a 80 °C durante 1 hora. Después de confirmar la terminación de la reacción, se añadió al líquido de reacción agua para detener la reacción, seguido de extracción con AcOEt 3 veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 95:5 a 80:20), obteniendo 7-[(2-metoxi-4-propilbencil)oxi]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (1,21 g) en forma de un polvo amarillo.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 27, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 27-1 al Ejemplo de preparación 27-6 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 28

Se disolvió 7-hidroxi-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (200 mg) en DMF (5 ml), y se añadieron al mismo K₂CO₃ (235 mg) y 1-(bromometil)-2,4-bis(trifluorometil)benceno (0,234 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 30 minutos. Se vertió el líquido de reacción en agua, se recogió el polvo resultante por filtración y se secó a presión reducida, obteniendo 7-[(2,4-bis(trifluorometil)bencil)oxi]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (455 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 28, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 28-1 al Ejemplo de preparación 28-27 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 29

Se añadieron 1-etinil-4-(trifluorometil)benceno (330 µl), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio (II) (355 mg), yoduro de cobre (I) (161 mg) y TEA (470 µl) a temperatura ambiente a una solución de 2*H*-cromen-7-iltrifluorometanosulfonato de 3-formilo (520 mg) en DMF (10,4 ml). Se agitó la mezcla de reacción a 100 °C durante 5 horas. Se añadió a la mezcla de reacción agua con enfriamiento con hielo, se separaron los materiales insolubles por filtración y se extrajo el filtrado con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt), obteniendo 7-[[4-(trifluorometil)fenil]etinil]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (189 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 29, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 29-1 al Ejemplo de preparación 29-15 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 30

Se añadieron 1-bromo-4-isobutilbenceno (1 g) y etinil(trimetil)silano (553 mg) a temperatura ambiente a una solución de Pd(PPh₃)₄ (542 mg) y TEA (4 ml) en DMF (16 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 4 horas. Se añadió al líquido de reacción ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con éter. Se filtraron los materiales insolubles a través de Celite. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano), obteniendo [(4-isobutilfenil)etinil](trimetil)silano (459 mg) en forma de un líquido amarillo.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 30, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 30-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 31

5 Se añadieron [(4-isobutilfenil)etnil](trimetil)silano (288 mg) y trifluorometanosulfonato de 5-fluoro-3-formil-2*H*-cromen-7-ilo (340 mg) a temperatura ambiente a una solución de cloruro de cobre (10 mg) y Pd(PPh₃)₄ (60 mg) en DMF (2 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 12 horas. Se concentró el líquido de reacción y se purificó el residuo por
10 cromatografía en columna de gel de sílice (CHCl₃), obteniendo 5-fluoro-7-[(4-isobutilfenil)etnil]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (83 mg) en forma de un sólido amarillo.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 31, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 31-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 32

Se añadió gota a gota DIBAL (solución 0,99 M en tolueno, 9,34 ml) a -78 °C a una solución de 1-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]etanona (1,0 g) en THF (20 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 25 °C, se agitó durante 3 horas y se añadió a la misma una solución acuosa saturada de sal de la Rochelle (50 ml), seguido de extracción con
20 AcOEt (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 98:2 a 90: 10), obteniendo 1-[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]etanol (0,99 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 33

Se añadió gota a gota una solución de BH₃·THF en THF (1 M, 14 ml) a 0 °C a una solución de ácido 3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]benzoico (1,085 g) en THF (43 ml). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se agitó entonces durante 15 horas. Se añadió al líquido de reacción ácido clorhídrico 1 M
30 a 0 °C para detener la reacción, seguido de agitación durante 30 minutos y extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, obteniendo {3-(trifluorometil)-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}metanol (570 mg) en forma de una sustancia oleosa blanca.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 33, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 33-1 al Ejemplo de preparación 33-21 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 34

Se añadió gota a gota una solución de DIBAL en hexano (1 M, 10,0 ml) con enfriamiento con hielo a una solución de 4-piperidin-1-il-2-(trifluorometil)benzoato de metilo (955 mg) en THF (19 ml), seguido de agitación a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió gota a gota al líquido de reacción MeOH y se añadió entonces al mismo una solución acuosa saturada de sal de la Rochelle, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se extrajo la mezcla con AcOEt y se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo obtenido por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt),
45 obteniendo [4-piperidin-1-il-2-(trifluorometil)fenil]metanol (846 mg).

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 34, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 34-1 al Ejemplo de preparación 34-30 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 35

Se disolvió 2-hidroxi-4-[(2-metoxi-4-propifenoxi)metil]benzoato de metilo (300 mg) en THF (15 ml). Se añadió al líquido de reacción LAH (103,4 mg) a 0 °C, seguido de calentamiento de 0 a 25 °C, y agitación entonces durante 3 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de sal de la Rochelle (30 ml), seguido de
55 extracción con AcOEt (30 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 2-(hidroximetil)-5-[(2-metoxi-4-propilfenoxi)metil]fenol (245,2 mg) en forma de un sólido blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 35, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 35-1 al Ejemplo de preparación 35-3 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 36

65 Se añadió gota a gota una solución de 7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-2,3-dihidro-4*H*-tiocromen-4-ona (1,0 g) en EtOH (5 ml) a 0 °C a una solución de NaBH₄ (93,1 mg) en EtOH (15 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 25 °C,

seguido de agitación durante 3 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se añadieron al residuo DCM (20 ml) y después NH₄Cl acuoso saturado (30 ml) a 0° C, seguido de agitación durante 1 hora y extracción con DCM 3 veces (30 ml x 3). Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 60:40), obteniendo 7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]tiocroman-4-ol (845 mg) en forma de un sólido blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 36, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 36-1 al Ejemplo de preparación 36-2 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 37

A presión normal en atmósfera de gas hidrógeno, se añadió Pd/C (50 % húmedo) (50 mg) a 25 °C a una solución de 4-fenil-5-viniltiofeno-2-carboxilato de metilo (250 mg) en EtOH (5 ml), seguido de agitación durante 5 horas. Se filtró la mezcla de reacción a través de Celite y se concentró el filtrado a presión reducida, obteniendo 5-etil-4-feniltiofeno-2-carboxilato de metilo (247,3 mg) en forma de un líquido incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 37, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 37-1 al Ejemplo de preparación 37-3 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 38

Se añadieron ADDP (393 mg) y TBP (315 mg) con enfriamiento con hielo a una solución de 5-fluoro-7-hidroxi-2H-cromeno-3-carbaldehído (275 mg) y 2-(hidroximetil)-5-metil-4-feniltiazol (436 mg) en tolueno (8,2 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas, se añadió entonces al mismo IPE y se retiró el sólido por filtración. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 90:20 a 70:30), obteniendo 5-fluoro-7-[(5-5-metil-4-fenil-1,3-tiazol-2-il)metoxi]-2H-2H-cromeno-3-carbaldehído (381 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 38, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 38-1 al Ejemplo de preparación 38-61 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 39

Se añadió dióxido de manganeso (1 g) a temperatura ambiente a una solución de 5-([2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)metil)-2-(hidroximetil)fenol (520 mg) en cloroformo (10 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 16 horas y se filtró entonces a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 95:5 a 80:20), obteniendo 4-([2'-fluoro-2-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)metil)-2-hidroxibenzaldehído (180 mg) en forma de un sólido blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 39, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 39-1 al Ejemplo de preparación 39-6 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 40

Se añadieron PDC (1,36 g) y MS4 Angstrom (1,36 g) a 25 °C a una solución de [2-([2-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)metil)-4,5-dihidro-1-benzotien-6-il]metanol (1,0 g) en DCM (20 ml). Se agitó el líquido de reacción durante 3 horas y se filtró entonces a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 2-([2-(trifluorometil)bifenil-4-il]oxi)metil)-4,5-dihidro-1-benzotiofeno-6-carbaldehído (345 mg) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 41

Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (1 ml) a una solución de ácido [1-(terc-butoxicarbonil)piperidin-4-il]acético (200 mg) en dioxano (1 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 15 horas y se concentró entonces a presión reducida, obteniendo clorhidrato del ácido piperidin-4-ilacético (140 mg) en forma de un sólido blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 41, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 41-1 al Ejemplo de preparación 41-5 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 42

Se añadió 3-(1H-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de bencilo (300 mg) a una solución mezcla de ácido clorhídrico concentrado (3 ml) y AcOH (0,6 ml), seguido de agitación a 100 °C durante 5 horas. Se concentró el líquido de

reacción y se mezcló azeotrópicamente entonces con tolueno 3 veces (30 ml x 3). Se disolvió el residuo en una solución mezcla de acetona (0,9 ml) y agua (1,5 ml), se enfrió entonces a 0 °C y se añadieron a la misma Na₂CO₃ (174,5 mg) y DIBOC (359,4 mg). Se calentó la mezcla de reacción a 25 °C y se agitó entonces durante 15 horas. Se concentró el líquido de reacción. Se añadió al residuo dietiléter (30 ml) para extracción 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, obteniendo 3-(1*H*-tetrazol-5-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (102,7 mg) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 43

Se añadió una solución mezclada de ácido clorhídrico concentrado (1 ml) y AcOH (0,2 ml) a 0 °C a 3-fluoropirrolidin-1,3-dicarboxilato de 1-*tert*-butilo y 3-metilo (100 mg). Se calentó la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se agitó durante 1 hora y se agitó entonces a 100 °C durante 5 horas. Después de confirmar que habían desaparecido los materiales de partida, se concentró el resultado a presión reducida y se mezcló azeotrópicamente entonces con tolueno 3 veces. Se disolvió el residuo en un líquido mezcla de acetona (0,6 ml) y agua (1 ml) y se añadieron al mismo Na₂CO₃ (64 mg) y DIBOC (132 mg) a 0° C, seguido de calentamiento a temperatura ambiente y agitación entonces durante 15 horas. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se evaporó la acetona. Se añadió al residuo dietiléter para separación líquida. Se combinó la fase acuosa, se enfrió a 0 °C y se ajustó a pH 2 a 3 con ácido clorhídrico 2 M. Se añadió AcOEt al mismo para extracción. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, obteniendo ácido 1-(*tert*-butoxicarbonil)-3-fluoropirrolidin-3-carboxílico (70 mg) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo de preparación 44

Se disolvió 5-fluoro-7-(metoximetoxi)-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (1,5 g) en acetona (25 ml) y se añadió al mismo HCl 1 M (20 ml), seguido de calentamiento y mantenimiento a reflujo durante 5 horas. Se concentró el líquido de reacción y se disolvió el residuo en AcOEt, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró el filtrado. Se lavó el residuo con cloroformo, obteniendo 5-fluoro-7-hidroxi-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (0,95 g) en forma de un polvo amarillo.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 44, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 44-1 al Ejemplo de preparación 44-6 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 45

Se disolvió 7-(metoximetoxi)-2,2-dimetil-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (300 mg) en EtOH (10 ml) y se añadió al mismo ácido (1*S*)-(+)-10-canfosulfónico (421 mg), seguido de agitación a 80 °C durante una noche. Se añadió al líquido de reacción gel de sílice, seguido de concentración. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 90:10 a 70:30), obteniendo 7-hidroxi-2,2-dimetil-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (175 mg) en forma de un polvo rojo.

Ejemplo de preparación 46

Se añadió {4-[2,4-bis(trifluorometil)fenil]but-1-in-1-il}(trimetil)silano (1,8 g) a una solución de KOH (358 mg) en MeOH (30 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 horas. Se neutralizó el líquido de reacción con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con éter. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0) obteniendo 1-but-3-in-1-il-2,4-bis(trifluorometil)benceno (426 mg) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 47

Se añadió TFA (3 ml) a 7-(benciloxi)-4-metil-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (230 mg) y 1,2,3,4,5-pentametilbenceno (608 mg), seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Se vertió el líquido de reacción en una solución acuosa de NaHCO₃, seguido de extracción con AcOEt 3 veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 80:20 a 20:80), obteniendo 7-hidroxi-4-metil-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (130 mg) en forma de un polvo amarillo pálido.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 47, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 47-1 al Ejemplo de preparación 47-2 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 48

Se disolvió 2-fluoro-4,6-dimetoxibenzaldehído (22 g) en DCM (110 ml) y se añadió gota a gota al mismo una solución de BBr₃ en DCM (1 M, 300 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación a temperatura ambiente durante una noche. Después de confirmar la terminación de la reacción, se vertió el líquido de reacción en agua con hielo (100

ml), seguido de agitación durante 1 hora y extracción entonces con AcOEt 3 veces. Se combinó la fase orgánica, se lavó con agua y salmuera en este orden, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 80:20 a 60:40) obteniendo 2-fluoro-4,6-dihidroxibenzaldehído (12 g) en forma de un polvo blanco.

5

Ejemplo de preparación 49

Se añadió ácido 4-metilbencensulfónico (33,7 mg) a una solución de 7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]tiocroman-4-ol (800 mg) en tolueno (16 ml), seguido de agitación a 120 °C durante 3 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 ml), seguido de extracción con AcOEt (50 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 2,4-bis(trifluorometil)bencil-2*H*-tiocroman-7-iléter (753,2 mg) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 50

Se mezcló una mezcla de 4-(bromometil)-2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]benzoato de metilo (0,30 g) y fosfito de trietilo (0,17 g) a 25 °C y se agitó entonces a 130 °C durante 24 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se mezcló azeotrópicamente con tolueno dos veces (30 ml x 2). Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 40:60 a 10:90), obteniendo 2-[[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi]-4-[(dietoxifosforil)metil]benzoato de metilo (0,23 g) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 51

Se añadieron ácido [2-(trifluorometil)fenil]bórico y una solución acuosa de Na₂CO₃ 2 M a 25 °C a una solución de 7-[(4-bromo-5-etil-2-tienil)metoxi]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (150 mg) en dioxano (4,5 ml). Se añadieron entonces a la mezcla de reacción acetato de paladio (4,44 mg) y PPh₃ (20,75 mg), seguido de calentamiento a 100 °C y agitación durante 5 horas. Se añadió al líquido de reacción una solución acuosa saturada de NH₄Cl (30 ml), seguido de extracción con AcOEt (30 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 95:5 a 80:20), obteniendo 7-([5-etil-4-[2-(trifluorometil)fenil]-2-tienil]metoxi)-2*H*-cromeno-3-carbaldehído (134,8 mg) en forma de un líquido amarillo pálido.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 51, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 51-1 al Ejemplo de preparación 51-5 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 52

En atmósfera de nitrógeno, se añadieron fosfato de potasio (1,61 g), acetato de paladio (426 mg) y diciclohexil-(2',6'-dimetoxibifenil-2-il)fosfina (195,0 mg) a 25 °C a una solución de [3-cloro-4-(trifluorometil)fenil]metanol (800 mg) y ácido fenilbórico (1,90 g) en tolueno (16 ml). Se calentó la mezcla de reacción a 100 °C y se agitó entonces durante 15 horas. Se añadió al líquido de reacción agua (30 ml), seguido de extracción con AcOEt (30 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, hexano:AcOEt= 70:30 a 50:50), obteniendo [6-(trifluorometil)bifenil-3-il]metanol (678,3 mg) en forma de un sólido amarillo.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 52, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 52-1 al Ejemplo de preparación 52-4 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 53

Se agitó una solución de {3-cloro-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}metanol (284 mg) y SOCl₂ (179 µl) en DCM (7 ml) a temperatura ambiente durante 2 horas. Se vertió el líquido de reacción en agua, seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró entonces a presión reducida, obteniendo 2-cloro-4-(clorometil)-1-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]benceno (285 mg) en forma de un líquido incoloro.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 53, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 53-1 al Ejemplo de preparación 53-4 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 54

Se añadieron bromuro de ciclopentilcinc (9,6 ml) y tri-*terc*-butilfosfina de paladio (123 mg) (1:2) a una solución de 4-bromo-3-benzoato de metilo (300 mg) en THF (1 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió al mismo una solución acuosa saturada de NH₄Cl, seguido de filtración a través de Celite y extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera y se secó sobre MgSO₄. Se evaporó el vehículo a

65

presión reducida y se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0 a 90:10), obteniendo 3-cloro-4-ciclopentilbenzoato de metilo (280 mg) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo de preparación 55

5 Se añadió dibromuro de trifetilfosfina (240 mg) a una solución de 7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-5-fluoro-2H-cromen-3-il)metanol (200 mg) en MeCN (5 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas y se concentró a presión reducida. Se añadieron al residuo AcOEt e IPE, se retiró el sólido resultante por filtración y se concentró el filtrado, obteniendo 7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-3-(bromometil)-5-fluoro-2H-cromeno (230 mg) en forma de un líquido marrón. Se añadió hidruro de sodio al 60 % (24 mg) a una solución de DMF (5 ml) a 0 °C y posteriormente se añadió a la misma 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (76 mg). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 horas y se añadió a la misma una solución de 7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-3-(bromometil)-5-fluoro-2H-cromeno (220 mg) en DMF (5 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 13 horas, se inactivó con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo entonces con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0 a 70:30), obteniendo 1-[[7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-5-fluoro-2H-cromen-3-il)metil]-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (111 mg) en forma de un sólido amarillo.

20 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 55, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 55-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 56

25 Se calentó y se mantuvo a reflujo durante 18 horas una solución de 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo (2,4 g) y NaOH 5 M (50 ml) en EtOH (50 ml). Se enfrió la solución a temperatura ambiente, se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo entonces con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:MeOH= 100:0 a 95:5). Se lavó el producto con hexano, obteniendo ácido 4-isopropoxi-3-(trifluorometil)benzoico (2,2 g) en forma de un sólido blanco.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 56, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 56-1 al Ejemplo de preparación 56-6 mostrados en la Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 57

35 Se disolvió 5-bromo-3-(trifluorometil)-2-[[2S]-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]piridina (500 mg) en un vehículo mezcla de DMSO (5 ml) y MeOH (5 ml). Se añadió entonces a los mismos TEA (0,42 ml) a 25 °C y se añadieron entonces a los mismos Pd(OAc)₂ (17 mg) y DPPP (60 mg) a 25 °C, seguido de agitación a 70 °C durante 15 horas bajo atmósfera de CO. Se añadió a la solución de reacción agua (30 ml), seguido de extracción con AcOEt (20 ml) 3 veces. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄, entonces se filtró y se concentró el filtrado. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (dispositivo de purificación automático, solución de revelado; hexano:AcOEt= 100:0 a 80:20), obteniendo 5-(trifluorometil)-6-[[2S]-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]nicotinato de metilo (403 mg) en forma de un sólido amarillo.

Ejemplo de preparación 58

50 Se añadió cloroformiato de 1-cloroetilo (1,5 ml) a 0 °C a una solución de (1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)acetato de etilo (2,05 g) en dicloroetano (14 ml). Se calentó y se mantuvo a reflujo el líquido de reacción durante 2,5 horas y se concentró entonces a presión reducida. Se disolvió el residuo en MeOH (14 ml) y se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, se purificó el residuo por cromatografía en columna de amino (cloroformo:metanol= 100:0 a 80:20), obteniendo 1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-ilacetato de etilo (130 mg) en forma de un líquido marrón.

55 De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 58, se preparó el compuesto del Ejemplo de preparación 58-1 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 59

60 Se disolvieron 5,6-dicloronicotinato de metilo (1,5 g) e hidruro de sodio al 60 % (640 mg) en THF (45 ml). Se añadió a los mismos 1,3-difluoropropan-2-ol (1,5 g) a 0 °C, seguido de agitación a 0 °C durante 3 horas, y se inactivó la solución de reacción con NH₄Cl acuoso. Después de la extracción con AcOEt, se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se filtró entonces y se retiró el desecante. Se evaporó el vehículo a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0 a 50:50), obteniendo 5-cloro-6-[[1,3-difluoropropan-2-il]oxi]nicotinato de metilo (1,56 g) en forma de un líquido incoloro.

Se añadió gota a gota una solución de DIBAL 0,99 M en tolueno (11,3 ml) a 0 °C a una solución de 5-cloro-6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]nicotinato de metilo (1 g) en THF (20 ml), seguido de agitación a 0 °C durante 2 horas. Se vertió entonces la solución de reacción en una solución acuosa de sal de la Rochelle, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de la extracción con un sistema de AcOEt-agua, se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se filtró entonces y se retiró el desecante. Se evaporó el vehículo a presión reducida, seguido de purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (Hex:AcOEt= 98:2 a 70:30), obteniendo {5-cloro-6-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]piridin-3-il}metanol (650 mg) en forma de un líquido incoloro.

Ejemplo de preparación 60

Se añadió 1,1,1-trimetoxietano (4,3 ml) a ácido 5,6-dicloronicotínico (2,2 g), seguido de irradiación con microondas a 120 °C durante 15 minutos. Se disolvió la mezcla de reacción en AcOEt y se lavó con agua. Se secó la fase orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó el vehículo a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 85:15 a 80:20), obteniendo 5,6-dicloronicotinato de metilo (2,2 g) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo de preparación 61

Se añadió yoduro de metilo (2,3 ml) a una solución de 4-piridilacetato de etilo (2 g) en MeCN (20 ml). Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante una noche y se concentró entonces a presión reducida. Se añadió al residuo IPE y se recogió el sólido resultante por filtración. Se disolvió el sólido en MeOH y se añadió al mismo borohidruro de sodio (916 mg) a 15 °C o menos.

Se agitó el líquido de reacción a temperatura ambiente durante 6 horas y se añadió entonces al mismo agua, seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna (cloroformo:MeOH= 100:0 a 90:10), obteniendo (1-metil-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-il)acetato de etilo (2,08 g) en forma de un líquido amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 62

Se añadió cloruro de tionilo (111 µl) y una cantidad catalítica de DMF a una solución de {3-(trifluorometil)-4-[(1S)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]fenil}metanol (200 mg) en dicloroetano (5 ml), seguido de agitación a 60 °C durante 2 horas. Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se añadieron entonces al residuo una solución de (3R)-1-[(7-hidroxi-2H-cromen-3-il)metil]piperidin-3-carboxilato de etilo (175 mg) en DMF (8,75 ml) y carbonato de potasio (152 mg) en este orden, seguido de agitación a 80 °C durante 2 horas. Se enfrió el líquido de reacción a temperatura ambiente y se vertió en agua, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con agua y salmuera en este orden, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el vehículo. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniendo (3R)-1-[(7-[[3-(trifluorometil)-4-[(2S)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]bencil]oxi]-2H-cromen-3-il)metil]piperidin-3-carboxilato de etilo (271 mg) en forma de una sustancia oleosa amarilla.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 62, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 62-1 al Ejemplo de preparación 62-19 mostrado en las Tablas descritas a continuación.

Ejemplo de preparación 63

Se añadió una solución de bromuro de ciclopentilmagnesio 1 M en THF (8,8 ml) a 5 °C a una solución de 4-cloro-3-(trifluorometil)benzonitrilo (1,5 g), acetilacetato de hierro (III) (130 mg) y 1-metilpirrolidin-2-ona (4 ml) en THF (45 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 0,5 horas y dilución con dietiléter. Se añadió lentamente a la misma ácido clorhídrico 1 M, seguido de extracción con AcOEt. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 100:0 a 95:5), obteniendo 4-ciclopentil-3-(trifluorometil)benzonitrilo (367 mg) en forma de un sólido blanco.

Ejemplo de preparación 64

Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (12,0 g) a una solución de 7-(metoximetoxi)-2H-cromeno-3-carbaldehído (5,00 g) y (3R)-piperidin-3-carboxilato de etilo (4,20 ml) en dicloroetano (150 ml), seguido de agitación a 80 °C durante 4 horas. Se enfrió el líquido de reacción a temperatura ambiente y se añadió entonces al mismo NaHCO₃ acuoso saturado, seguido de extracción con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó el vehículo. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt= 4:1), obteniendo (3R)-1-[[7-(metoximetoxi)-2H-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxilato de etilo (7,30 g) en forma de una sustancia oleosa amarilla.

De la misma manera que en el Ejemplo de preparación 64, se prepararon los compuestos del Ejemplo de preparación 64-1 al Ejemplo de preparación 64-7 mostrados en las Tablas descritas a continuación.

Para los compuestos de Ejemplo de preparación, se muestran las estructuras en las Tablas 3 a 57, y se muestran los datos fisicoquímicos y procedimientos de preparación en las Tablas 99 a 107.

5 Ejemplo 1

Se añadió CDI (46 mg) a una solución de ácido 1-[(7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il)metil]pirrolidin-3-carboxílico (98 mg) en DMF (2 ml), seguido de agitación a 70 °C durante 12 horas. Se añadieron al líquido de reacción metanosulfonamida (27 mg) y DBU (43 mg) en este orden, seguido de agitación durante 12 horas. Se añadió al líquido de reacción AcOH, seguido de concentración a presión reducida, y se purificó el residuo por cromatografía en columna en fase inversa (H₂O:MeCN= 100:0 a 90:10), obteniendo una sustancia amorfa amarilla (70 mg). Se disolvió esta sustancia amorfa amarilla en dioxano (1 ml) y se añadió a la misma una solución de HCl 4 M/dioxano (1 ml), seguido de agitación y concentración entonces a presión reducida. Se lavó el residuo con hexano, obteniendo clorhidrato de 1-[(7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il)metil]-*N*-(metilsulfonil)pirrolidin-3-carboxamida (60 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

20 Ejemplo 2

Se añadió TEA a una solución de clorhidrato del ácido pirrolidin-3-carboxílico en MeOH, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió a la misma una solución de 7-[[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]metoxi]-2*H*-cromeno-3-carbaldehído en MeOH y AcOH a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C, se agitó durante 2 horas, se dejó enfriar a 25 °C y se añadió a la misma NaBH₃CN a temperatura ambiente, seguido de agitación a 70 C durante 5 horas. Se purificó el líquido de reacción por cromatografía en columna en fase inversa (MeCN:H₂O= 20:80 a 50:50) y se lavó el sólido blanco resultante con diisopropiléter, obteniendo ácido 1-[(7-[[4-fenil-5-(trifluorometil)-2-tienil]metoxi]-2*H*-cromen-3-il)metil]pirrolidin-3-carboxílico en forma de un sólido blanco.

30 Ejemplo 3

Se disolvió clorhidrato del ácido pirrolidin-3-carboxílico (165 mg) en MeOH y se añadió al mismo TEA, seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 hora. Se concentró la mezcla de reacción a presión reducida y se añadió entonces a la misma una solución de 7-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]jetinil]-5-fluoro-2*H*-cromeno-3-carbaldehído en MeOH (8 ml) y AcOH (0,5 ml) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 70 °C durante 0,5 horas. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, se añadió a la mezcla de reacción NaBH₃CN (57 mg) a temperatura ambiente, seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Después de confirmar la terminación de la reacción mediante CL, se purificó el líquido de reacción por cromatografía en fase inversa (MeCN:H₂O= 20:80 a 50:50), se disolvió la sustancia amorfa resultante (233 mg) en dioxano (1 ml) y se añadió a la misma una solución de HCl 4 M/dioxano (1 ml). Se concentró el líquido de reacción a presión reducida y se lavó el residuo con MeCN, obteniendo clorhidrato del ácido 1-[(7-[[2,4-bis(trifluorometil)fenil]jetinil]-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il)metil]pirrolidin-3-carboxílico (185 mg) en forma de un sólido amarillo pálido.

40 Ejemplo 154

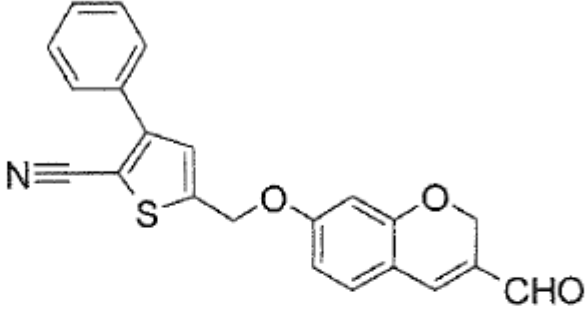
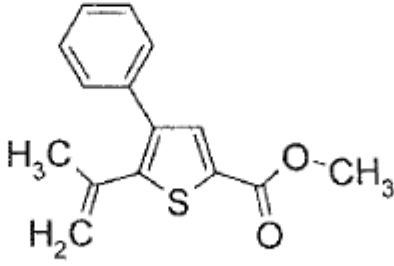
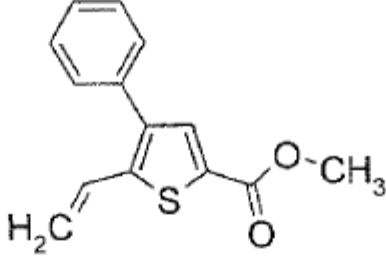
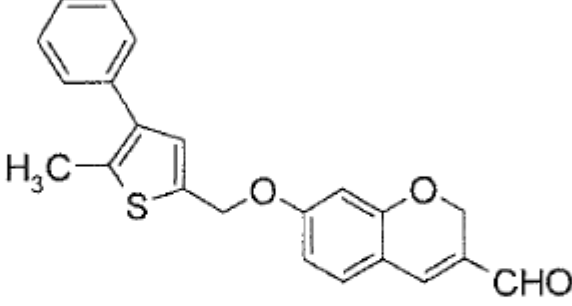
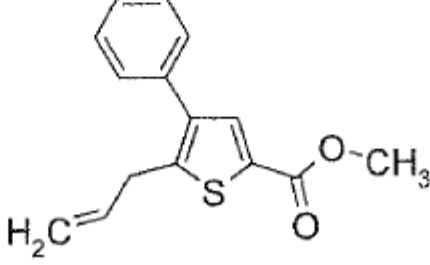
Se agitó a 100 °C durante 2 horas una solución de 1-[(7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxilato de etilo (100 mg) y una solución acuosa de NaOH 1 M (0,55 ml) en EtOH/THF (3 ml/1 ml), se neutralizó con HCl 1 M y se extrajo con cloroformo. Se lavó la fase orgánica con salmuera, se secó sobre MgSO₄ y se concentró a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol= 100:0 a 90:10) y se lavó el sólido obtenido con IPE, obteniendo ácido 1-[(7-[[2,4-bis(trifluorometil)bencil]oxi]-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il)metil]-1*H*-pirazol-4-carboxílico (71 mg) en forma de un sólido blanco.

50 Ejemplo 156

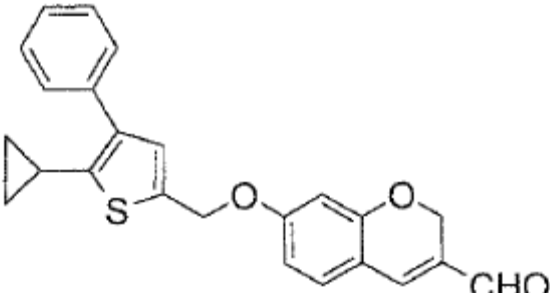
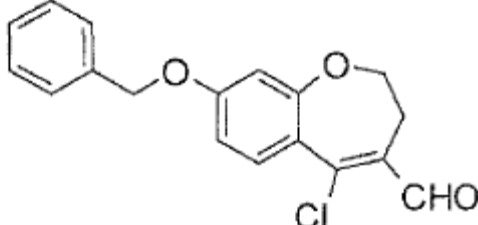
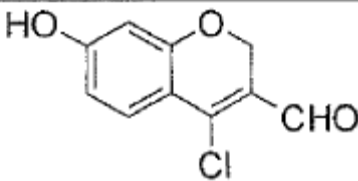
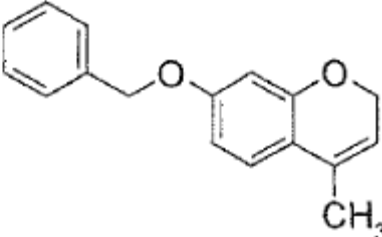
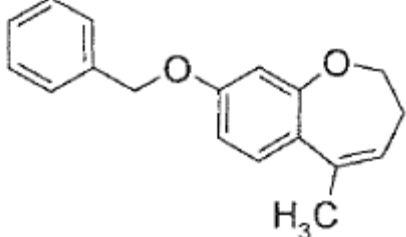
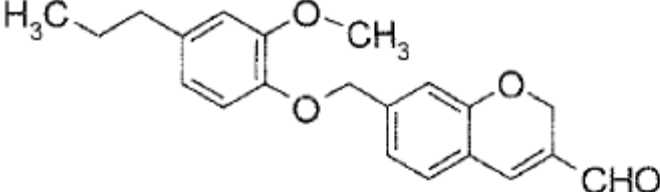
Se añadió una solución acuosa de NaOH 1 M (923 µl) a una solución de (3*R*)-1-[(7-[[3-(trifluorometil)-4-[[2*S*]-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]bencil]oxi]-2*H*-cromen-3-il)metil]piperidin-3-carboxilato de etilo (271 mg) en EtOH (5,4 ml)-THF (2,7 ml), seguido de agitación a 50 °C durante 2 horas. Se enfrió el líquido de reacción a temperatura ambiente, se añadió entonces al mismo ácido clorhídrico 1 M (923 µl) y se evaporó el vehículo. Se purificó el residuo por cromatografía en fase inversa (H₂O:MeCN= 100:0 a 30:70), obteniendo una sustancia oleosa amarilla que se disolvió en dioxano (3 ml), se trató con HCl 4 N/dioxano (1 ml) y se lavó con IPE, obteniendo clorhidrato del ácido (3*R*)-1-[(7-[[3-(trifluorometil)-4-[[2*S*]-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]bencil]oxi]-2*H*-cromen-3-il)metil]piperidin-3-carboxílico (215 mg) en forma de un polvo blanco.

De la misma manera que en los procedimientos de los Ejemplos 1 a 3, 154 o 156, se prepararon los compuestos de los Ejemplos mostrados en las Tablas descritas a continuación. Para los compuestos de Ejemplo, se muestran las estructuras en las Tablas 58 a 98 y se muestran los datos fisicoquímicos y los procedimientos de preparación en las Tablas 108 a 131.

[Tabla 3]

No	Estr.
Pr1	
Pr2	
Pr2-1	
Pr2-2	
Pr2-3	

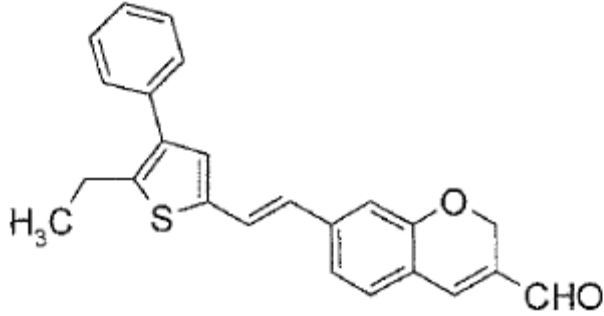
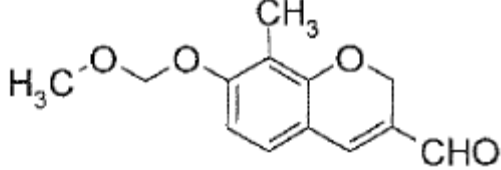
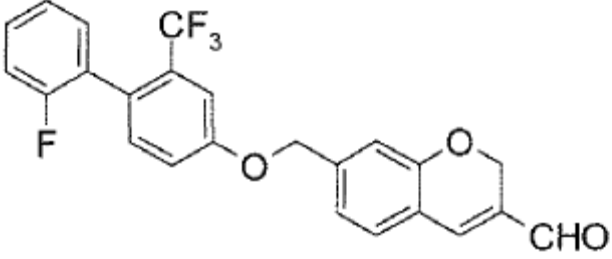
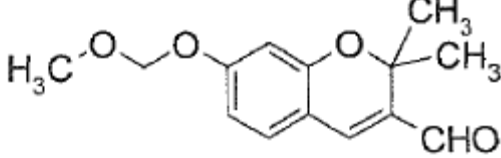
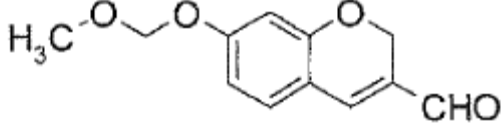
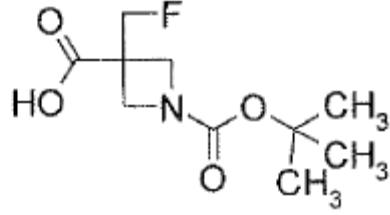
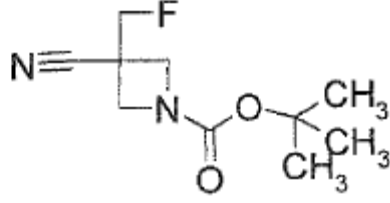
[Tabla 4]

Pr2-4	
Pr3	
Pr4	
Pr5	
Pr5-1	
Pr6	

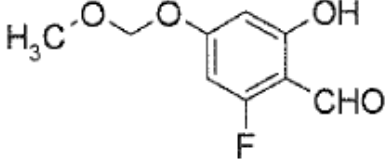
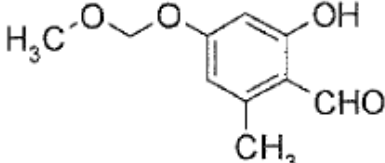
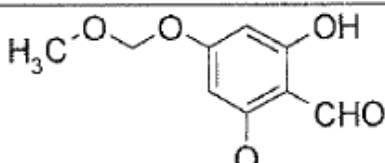
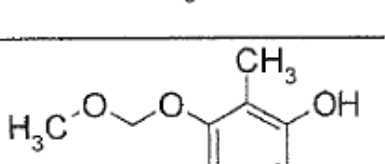
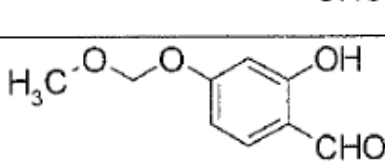
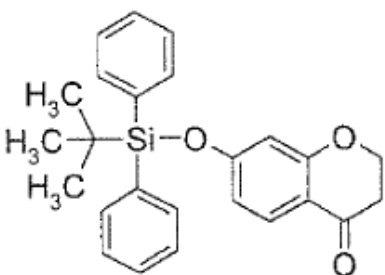
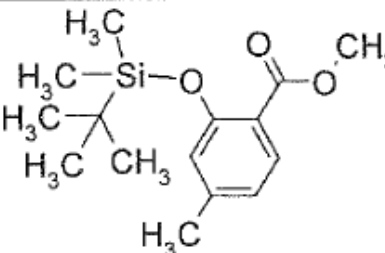
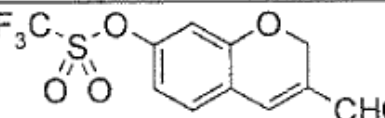
[Tabla 5]

Pr6-1	<chem>COCOC1=CC=C(C)C2=CC=C1O2C=O</chem>
Pr6-2	<chem>COCOC1=CC=C(F)C2=CC=C1O2C=O</chem>
Pr6-3	<chem>COCOC1=CC=C(OC)C2=CC=C1O2C=O</chem>
Pr6-4	<chem>CCC1=CC=C(C=C1)C(OC)=C/C=C/c2ccc3c2OCC3C=O</chem>
Pr6-5	<chem>CCC1=CC=C(C=C1)C(OC)=C/CC/c2ccc3c2OCC3C=O</chem>
Pr6-6	<chem>CCC1=CC=C(C=C1)C(OC)=C/CC/c2sc(C)c(c2)C3=CC=CC=C3</chem>

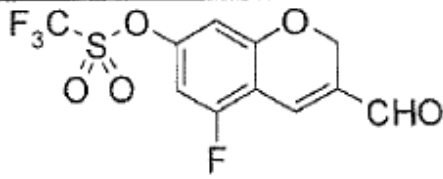
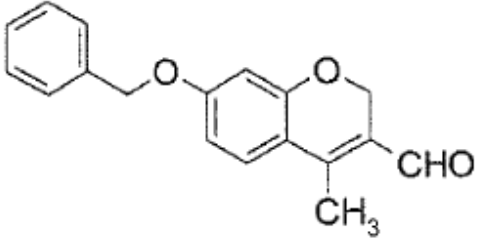
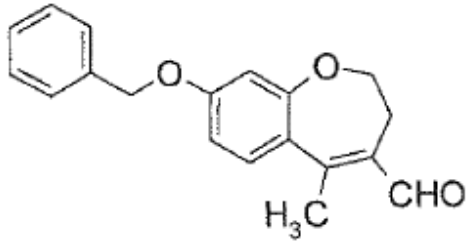
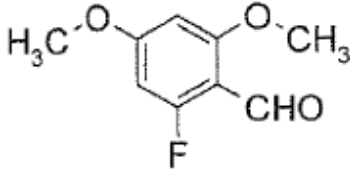
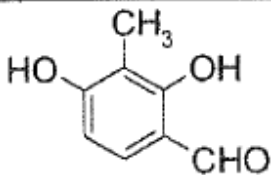
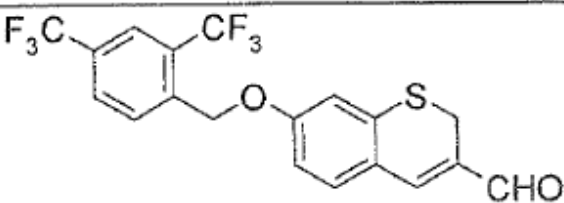
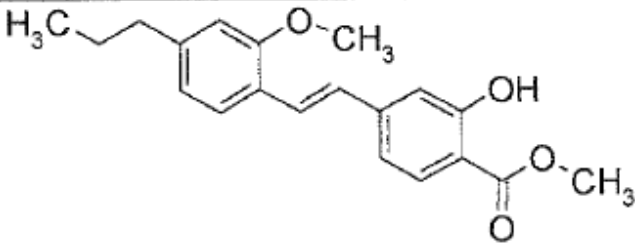
[Tabla 6]

Pr6-7	
Pr6-8	
Pr6-9	
Pr6-10	
Pr6-11	
Pr7	
Pr8	

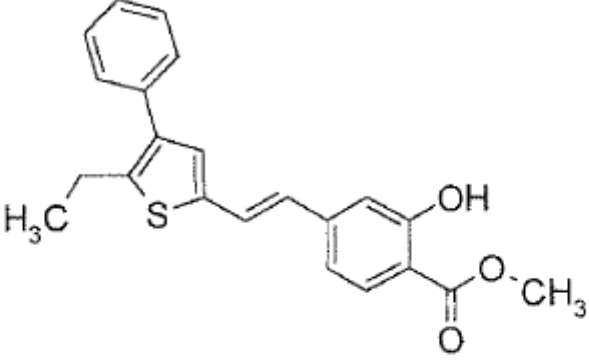
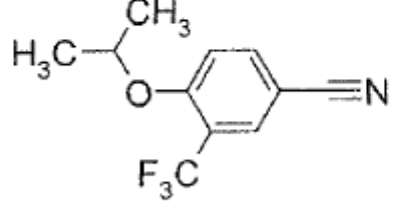
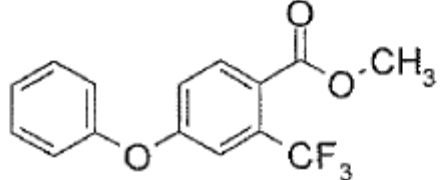
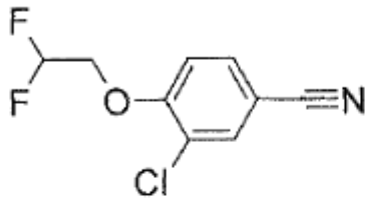
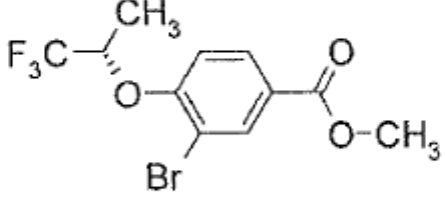
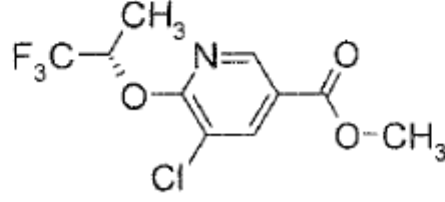
[Tabla 7]

Pr9	
Pr9-1	
Pr9-2	
Pr9-3	
Pr9-4	
Pr10	
Pr10-1	
Pr11	

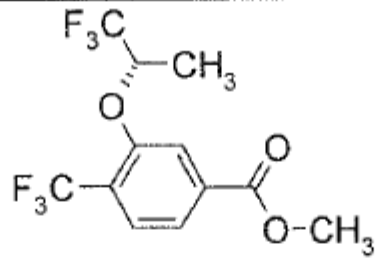
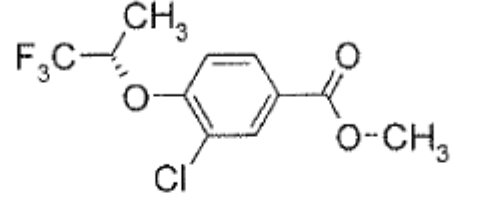
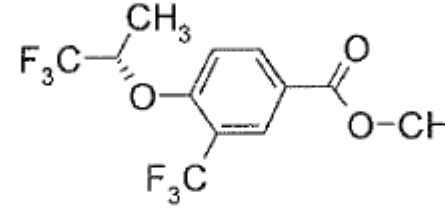
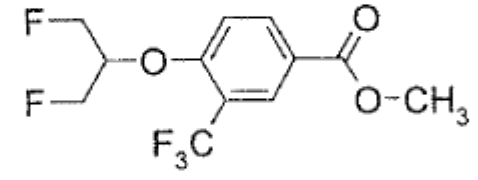
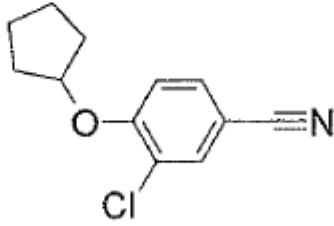
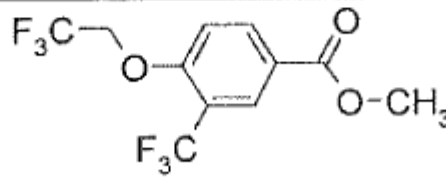
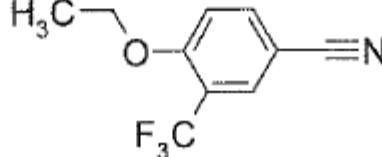
[Tabla 8]

Pr11-1	
Pr12	
Pr12-1	
Pr12-2	
Pr12-3	
Pr12-4	
Pr13	

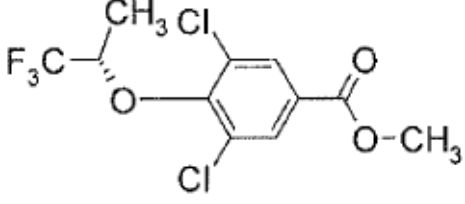
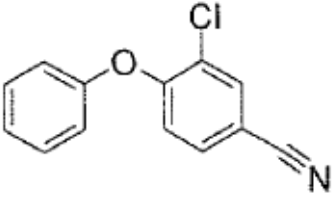
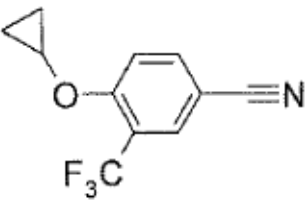
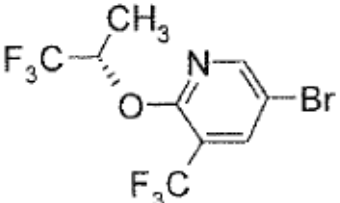
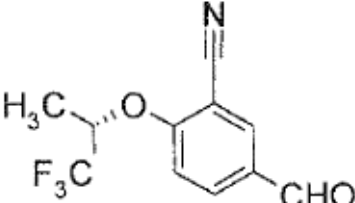
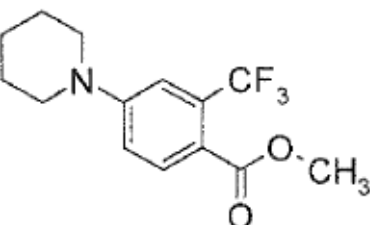
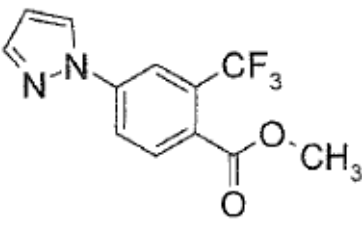
[Tabla 9]

Pr13-1		
Pr14		
Pr14-1		
Pr14-2		
Pr14-3		Quiral
Pr14-4		Quiral

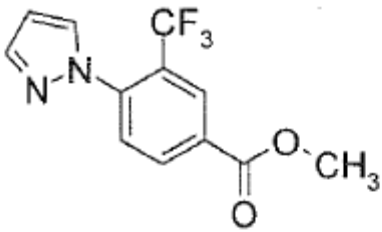
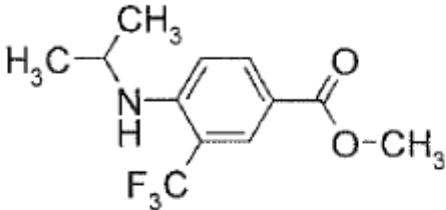
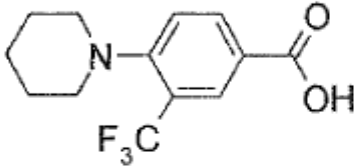
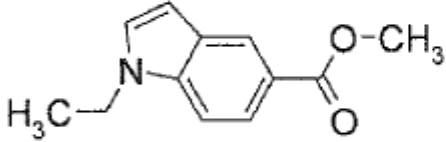
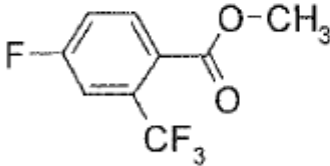
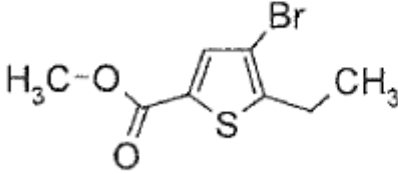
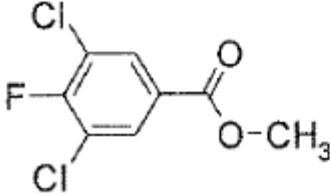
[Tabla 10]

Pr14-5	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr14-6	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr14-7	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr14-8	
Pr14-9	
Pr14-10	
Pr14-11	

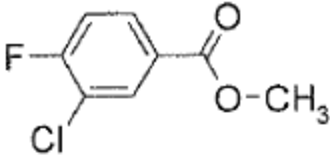
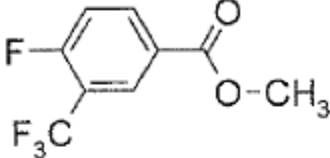
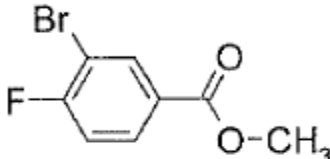
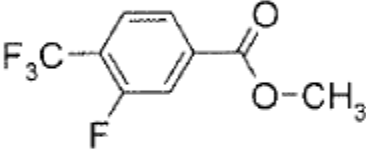
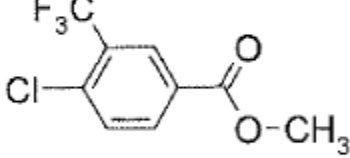
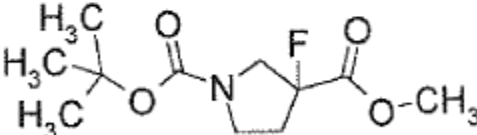
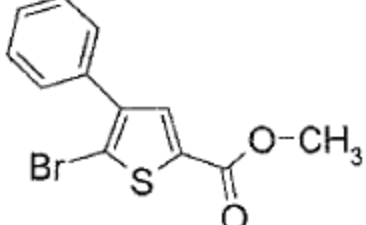
[Tabla 11]

Pr14-12		Quiral
Pr14-13		
Pr14-14		
Pr14-15		Quiral
Pr14-16		Quiral
Pr15		
Pr15-1		

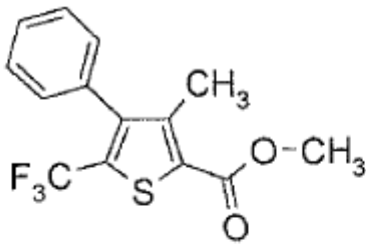
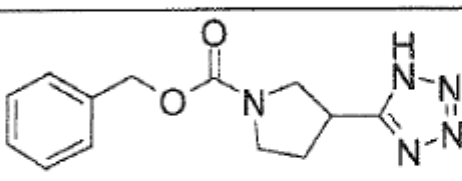
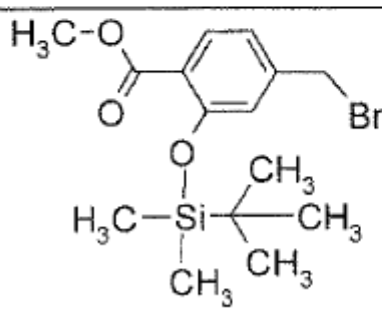
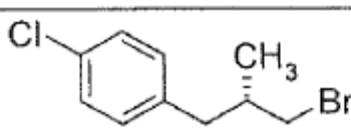
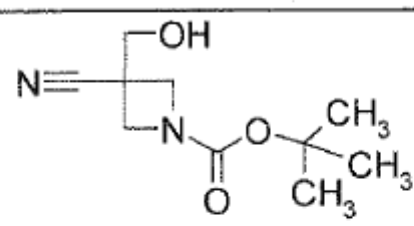
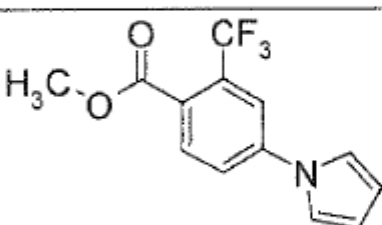
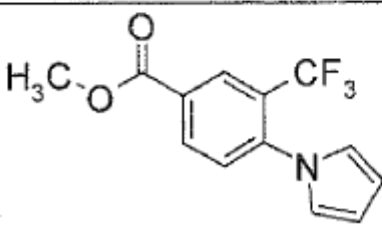
[Tabla 12]

Pr15-2	
Pr15-3	
Pr15-4	
Pr16	
Pr17	
Pr18	
Pr18-1	

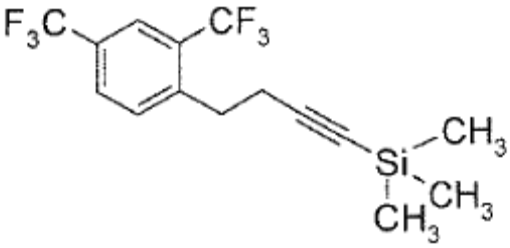
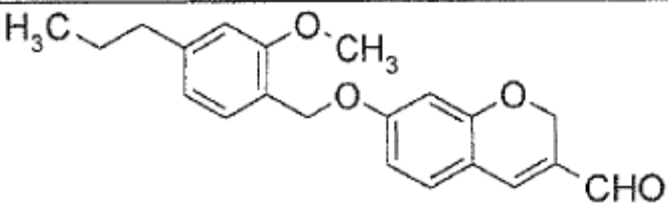
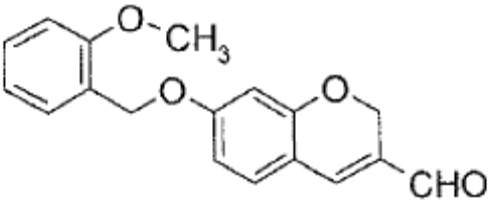
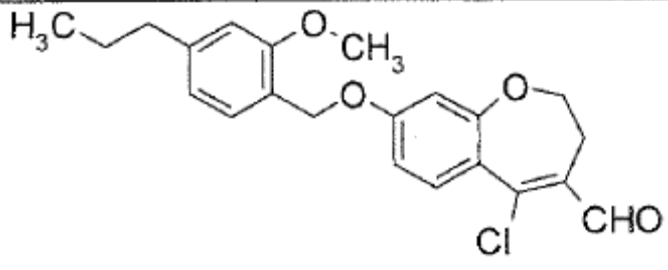
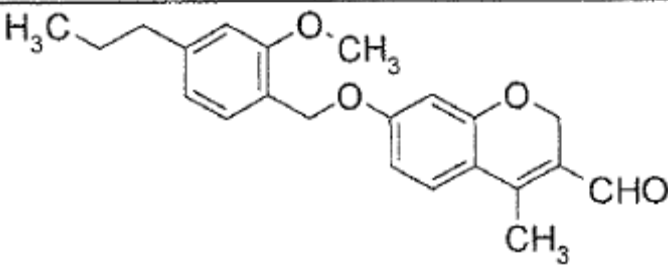
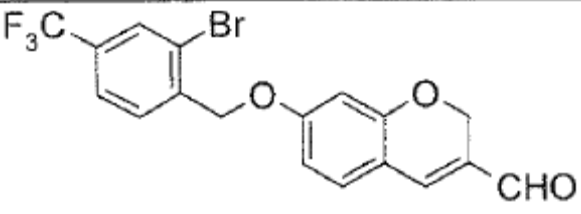
[Tabla 13]

Pr18-2	
Pr18-3	
Pr18-4	
Pr18-5	
Pr18-6	
Pr19	
Pr20	

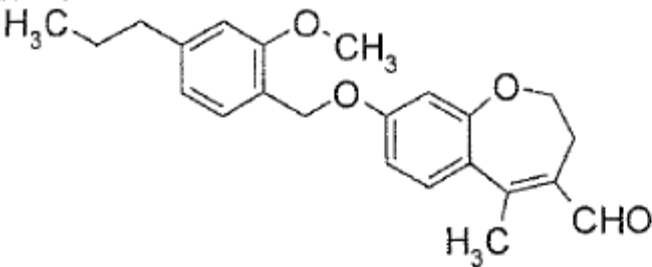
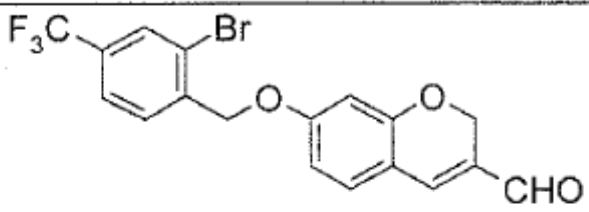
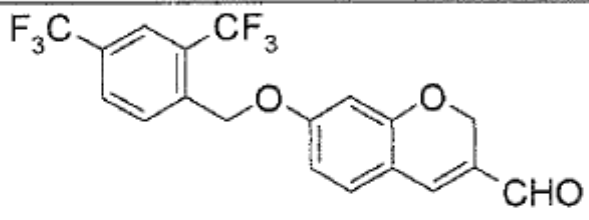
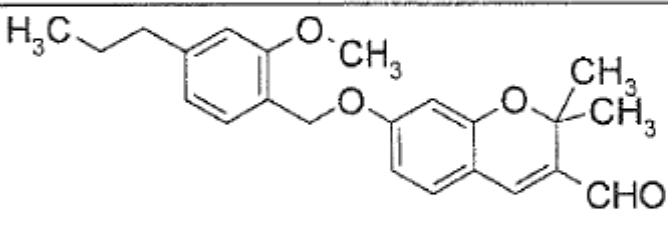
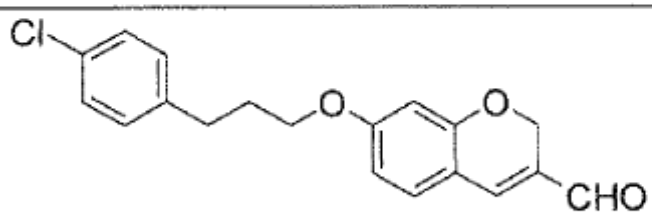
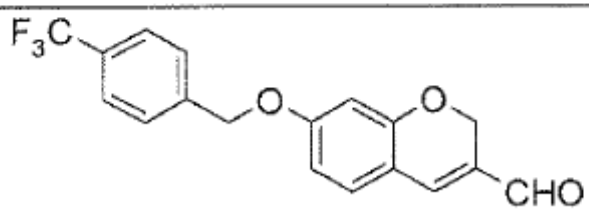
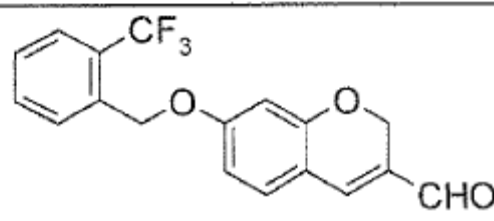
[Tabla 14]

Pr21	
Pr22	
Pr23	
Pr23-1	 Quiral
Pr24	
Pr25	
Pr25-1	

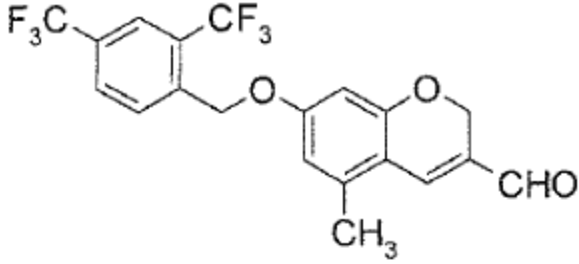
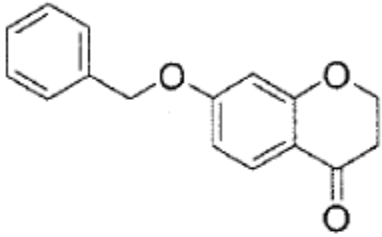
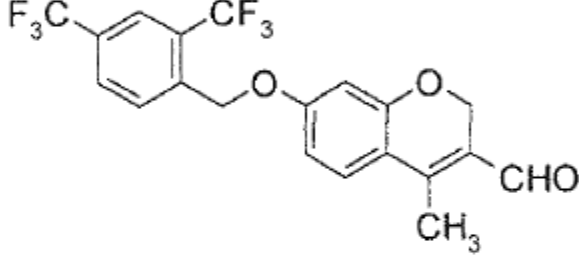
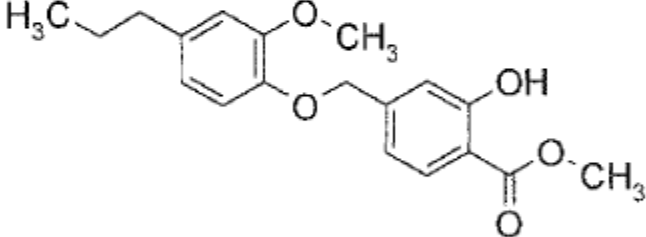
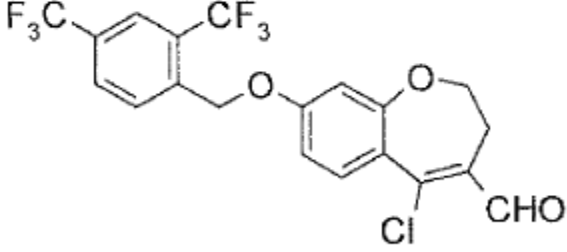
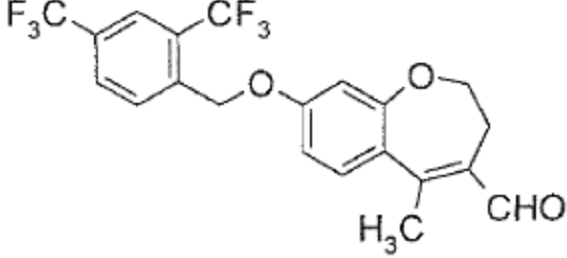
[Tabla 15]

Pr26	 <chem>CC(C)C#CCc1ccc(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)c1</chem>
Pr27	 <chem>CC(C)Cc1ccc(OC)c(CO)c1Oc2ccc(C=O)oc2</chem>
Pr27-1	 <chem>COc1ccccc1COc2ccc(C=O)oc2</chem>
Pr27-2	 <chem>CC(C)Cc1ccc(OC)c(CO)c1Oc2ccc(Cl)c(C=O)c2</chem>
Pr27-3	 <chem>CC(C)Cc1ccc(OC)c(CO)c1Oc2ccc(C)cc2C=O</chem>
Pr27-4	 <chem>BrC1=CC=C(C(F)(F)F)C=C1COc2ccc(C=O)oc2</chem>

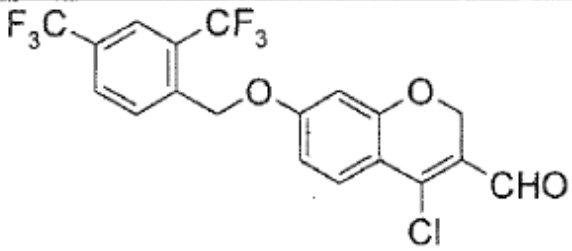
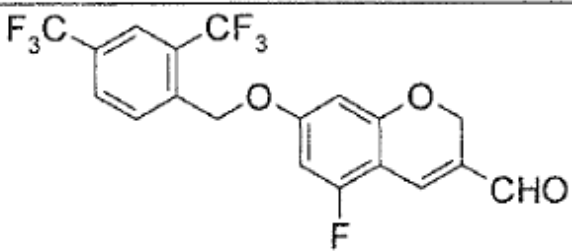
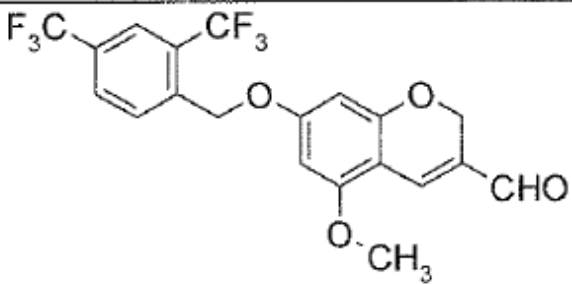
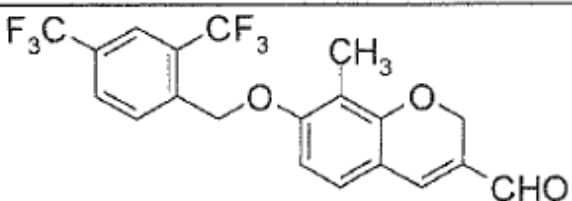
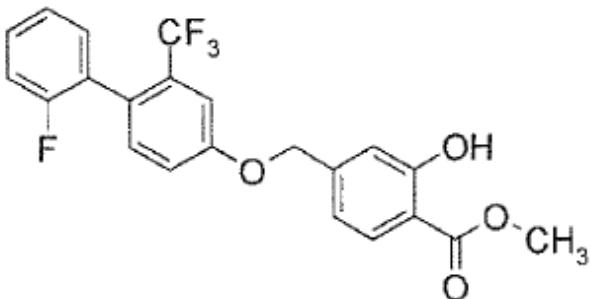
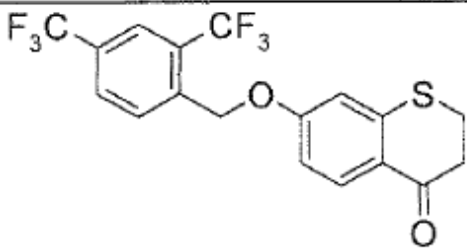
[Tabla 16]

Pr27-5	
Pr27-6	
Pr28	
Pr28-1	
Pr28-2	
Pr28-3	
Pr28-4	

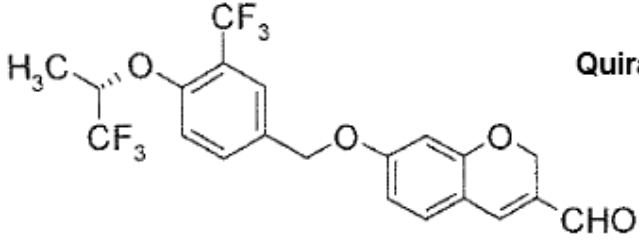
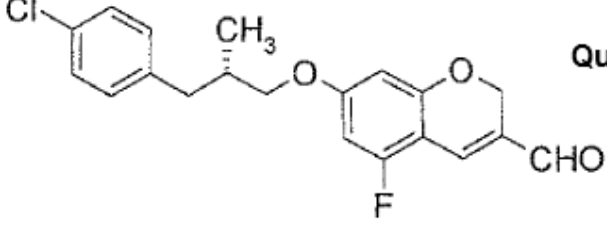
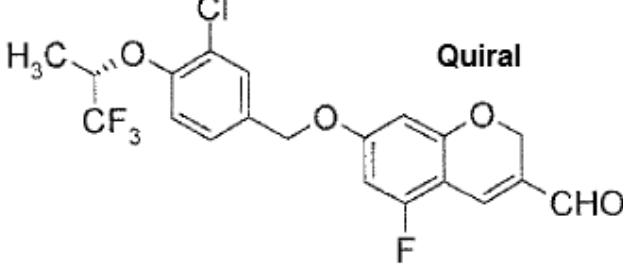
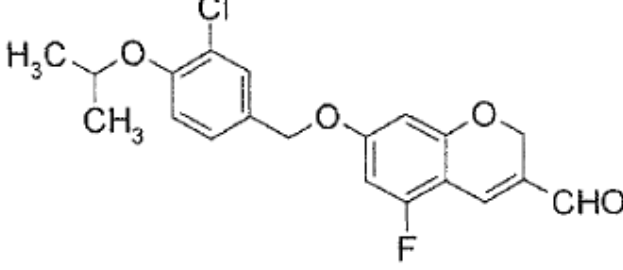
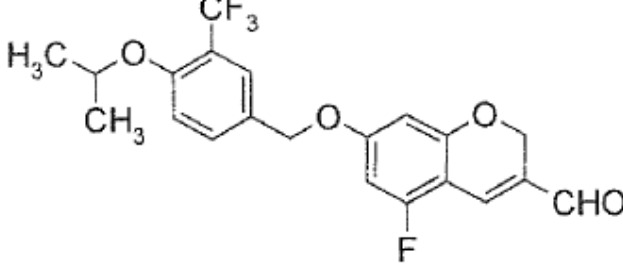
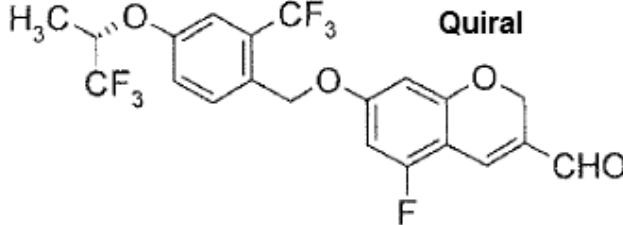
[Tabla 17]

Pr28-5	
Pr28-6	
Pr28-7	
Pr28-8	
Pr28-9	
Pr28-10	

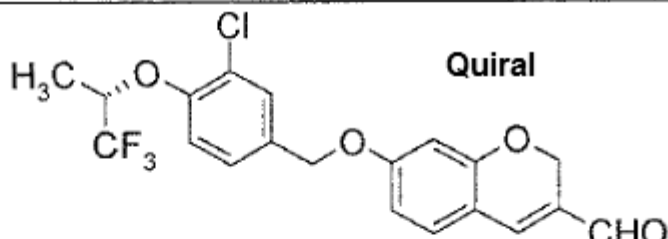
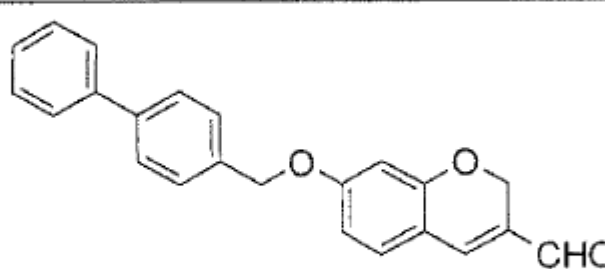
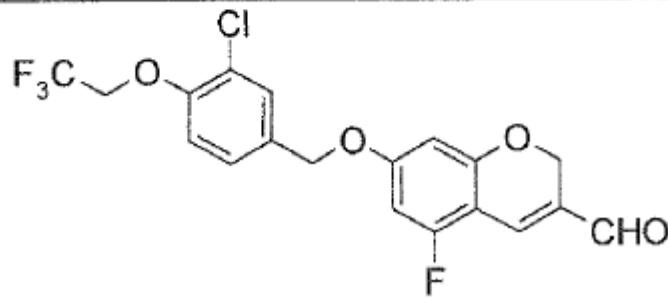
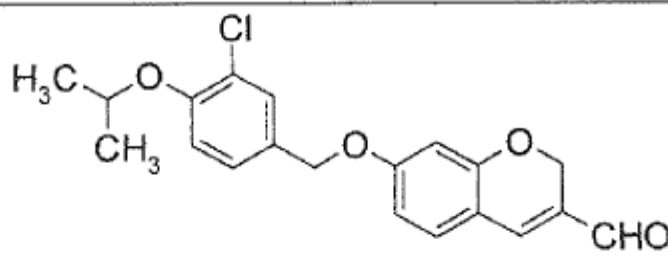
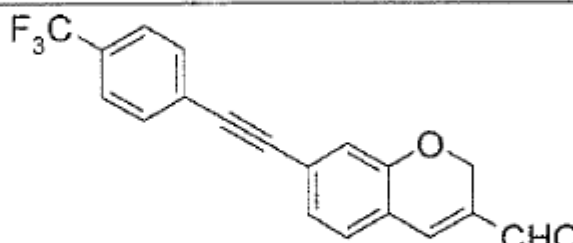
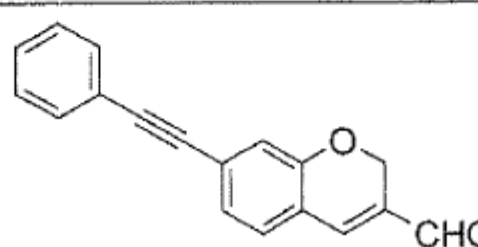
[Tabla 18]

Pr28-11	
Pr28-12	
Pr28-14	
Pr28-15	
Pr28-16	
Pr28-17	

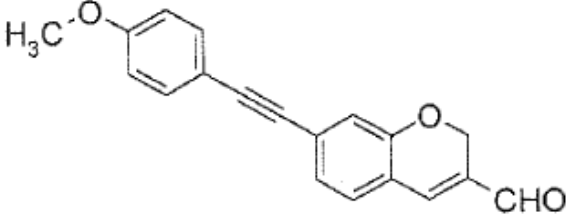
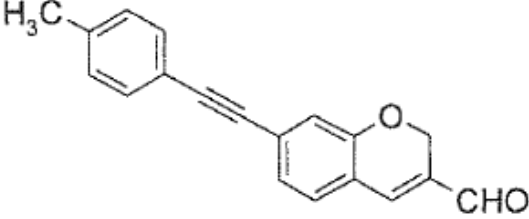
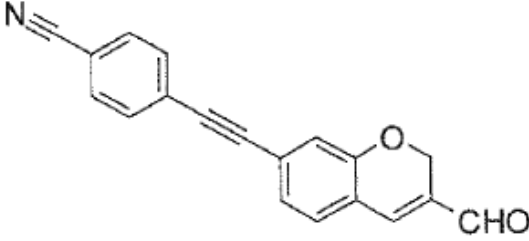
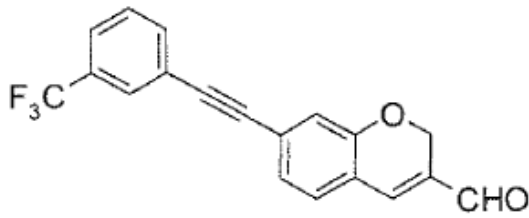
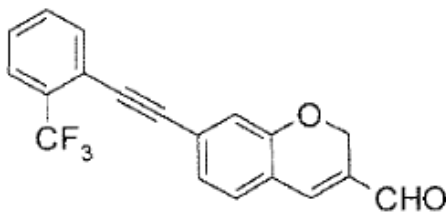
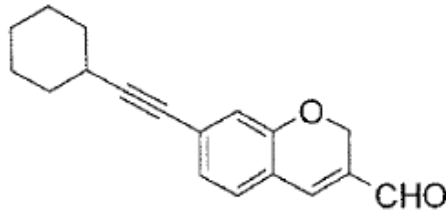
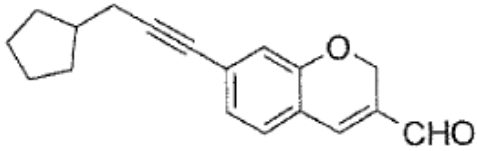
[Tabla 19]

Pr28-18	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr28-19	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr28-20	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr28-21	
Pr28-22	
Pr28-23	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

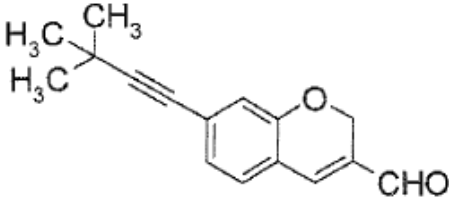
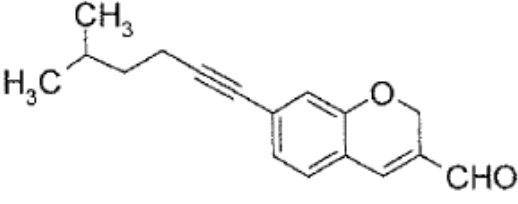
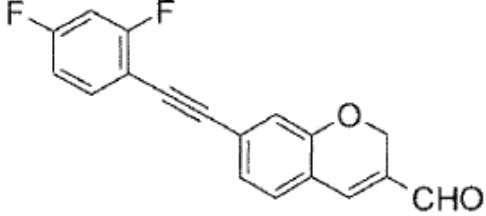
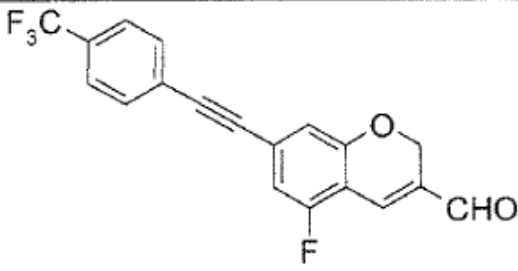
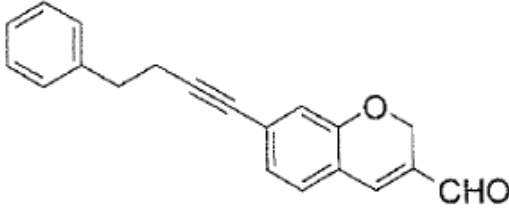
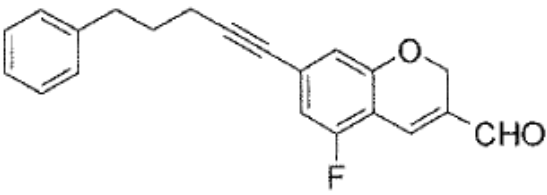
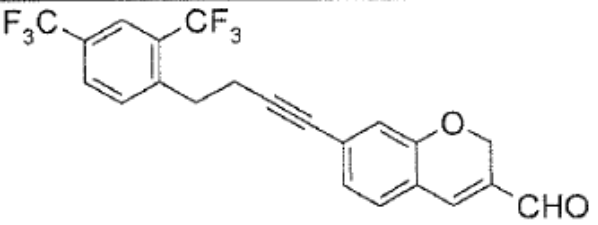
[Tabla 20]

Pr28-24	 <p style="text-align: center;">Quiral</p>
Pr28-25	
Pr29-26	
Pr28-27	
Pr29	
Pr29-1	

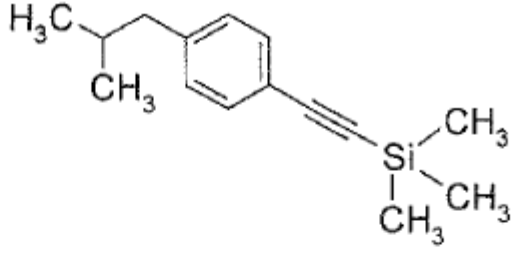
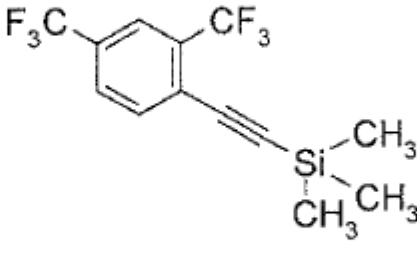
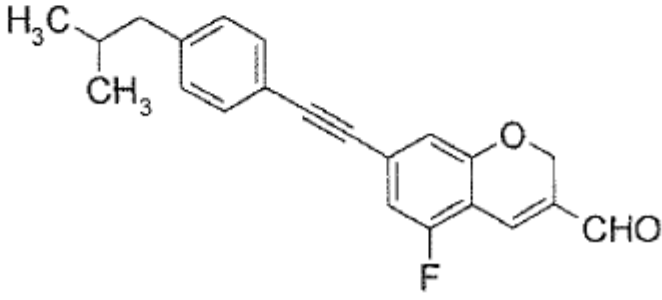
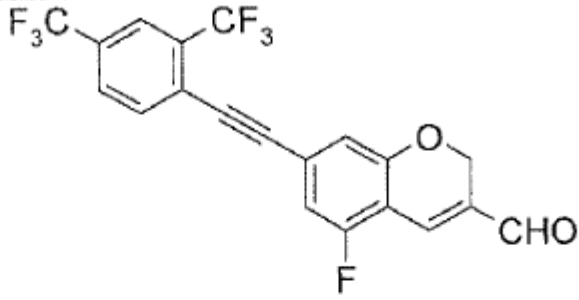
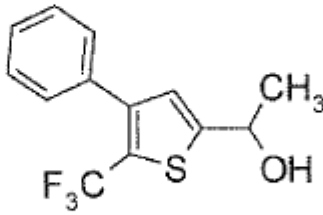
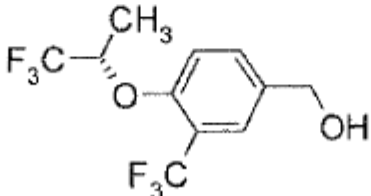
[Tabla 21]

Pr29-2	 <chem>COc1ccc(cc1)C#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>
Pr29-3	 <chem>Cc1ccc(cc1)C#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>
Pr29-4	 <chem>N#Cc1ccc(cc1)C#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>
Pr29-5	 <chem>C(F)(F)Fc1ccc(cc1)C#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>
Pr29-6	 <chem>C(F)(F)Fc1ccccc1C#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>
Pr29-7	 <chem>C1CCCCC1CC#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>
Pr29-8	 <chem>C1CCCC1CC#Cc2ccc3oc(C=O)cc3c2</chem>

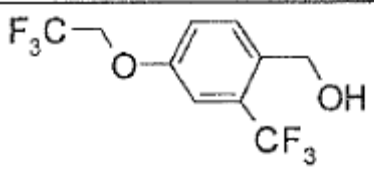
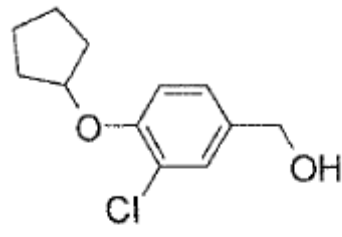
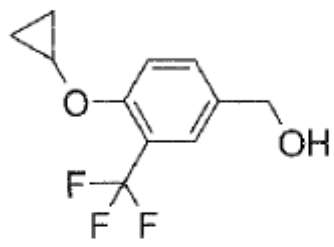
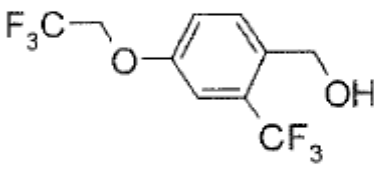
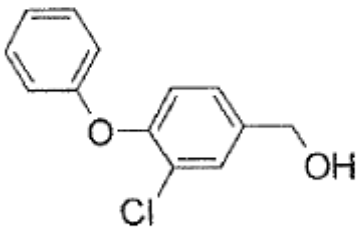
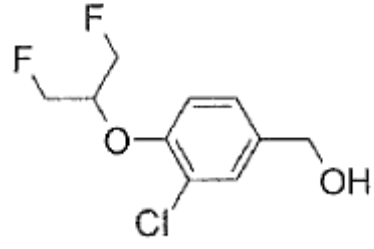
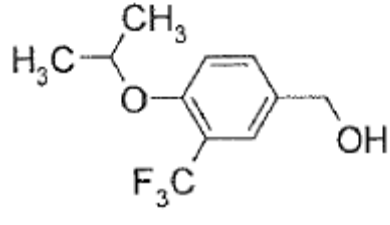
[Tabla 22]

Pr29-9	
Pr29-10	
Pr29-11	
Pr29-12	
Pr29-13	
Pr29-14	
Pr29-15	

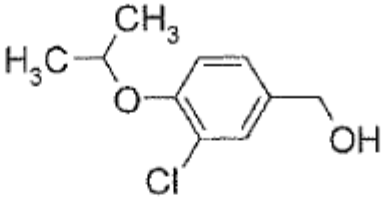
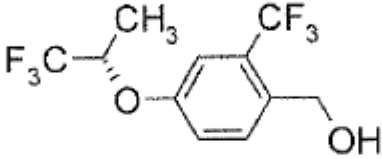
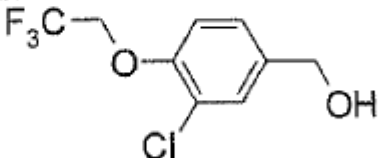
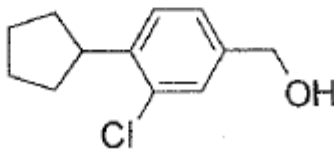
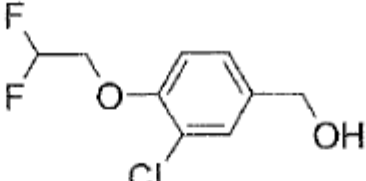
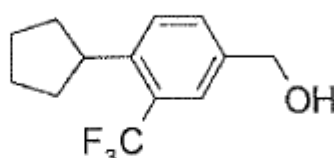
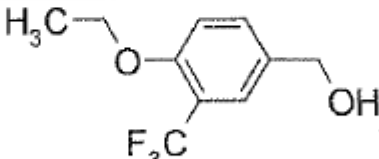
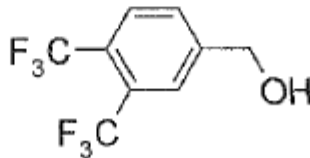
[Tabla 23]

Pr30	
Pr30-1	
Pr31	
Pr31-1	
Pr32	
Pr33	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

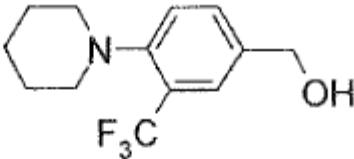
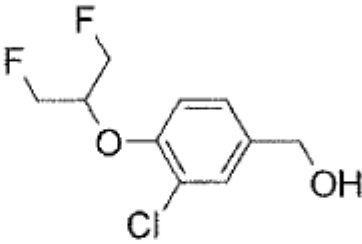
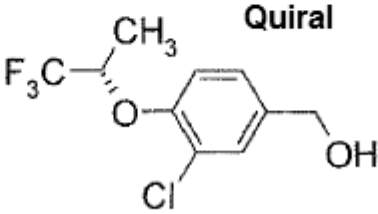
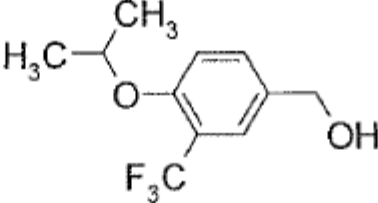
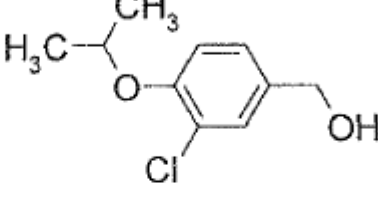
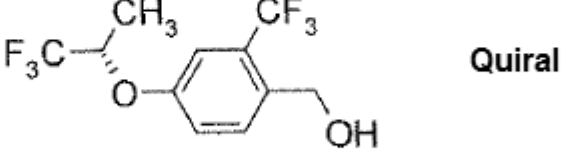
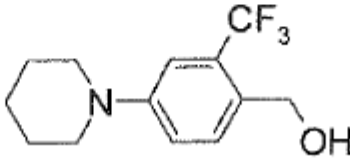
[Tabla 24]

Pr33-1	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)c(OC(F)(F)F)c1</chem>
Pr33-2	 <chem>COc1ccc(Cl)c(OC2CCCC2)c1</chem>
Pr33-3	 <chem>COc1ccc(C(F)F)cc1OCC1OC1</chem>
Pr33-4	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)c(OC(F)(F)F)c1</chem>
Pr33-5	 <chem>COc1ccc(Cl)c(OC2=CC=CC=C2)c1</chem>
Pr33-6	 <chem>COc1ccc(Cl)c(OCC(F)F)c1</chem>
Pr33-7	 <chem>COc1ccc(C(F)(F)F)c(OC(C)(C)C)c1</chem>

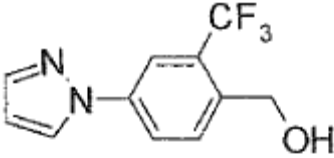
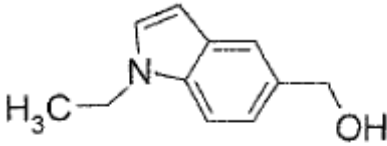
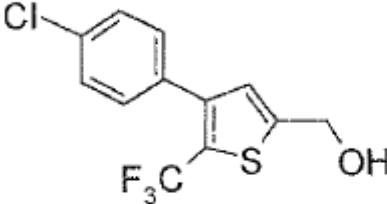
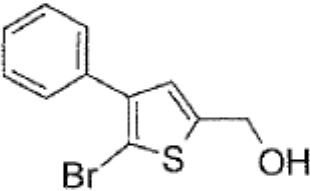
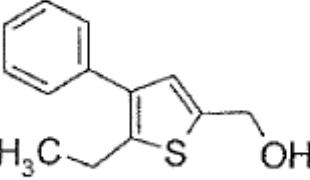
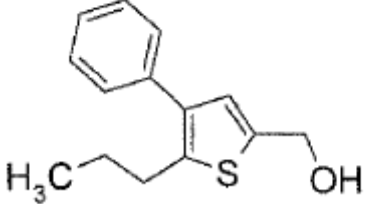
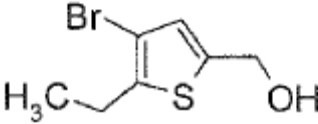
[Tabla 25]

Pr33-8		
Pr33-9		Quiral
Pr33-10		
Pr33-11		
Pr33-12		
Pr33-13		
Pr33-14		
Pr33-15		

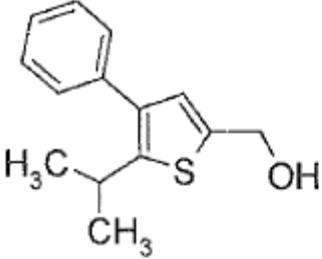
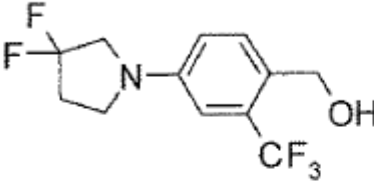
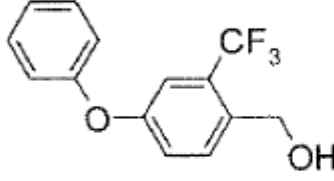
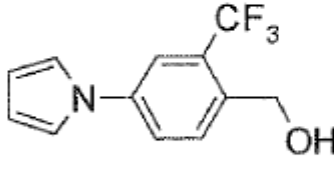
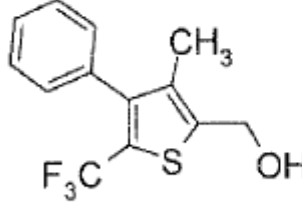
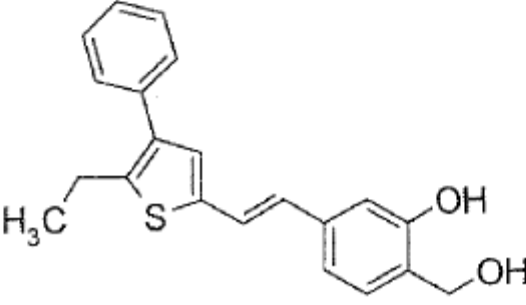
[Tabla 26]

Pr33-16	
Pr33-17	
Pr33-18	
Pr33-19	
Pr33-20	
Pr33-21	
Pr34	

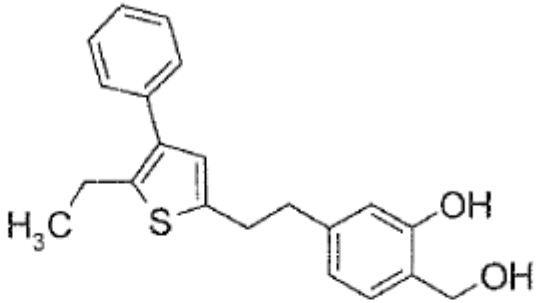
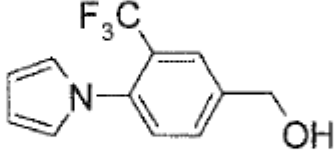
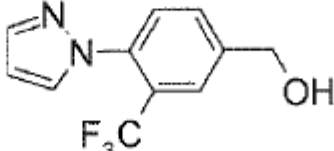
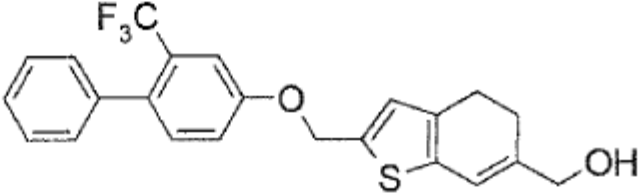
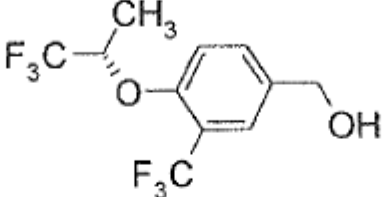
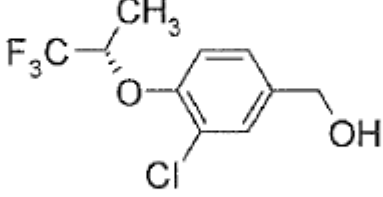
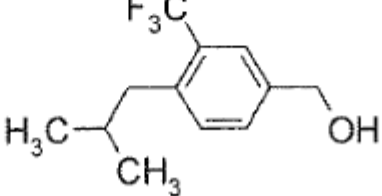
[Tabla 27]

Pr34-1	
Pr34-2	
Pr34-3	
Pr34-4	
Pr34-5	
Pr34-6	
Pr34-7	

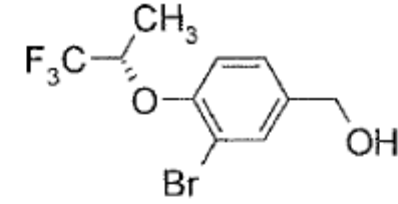
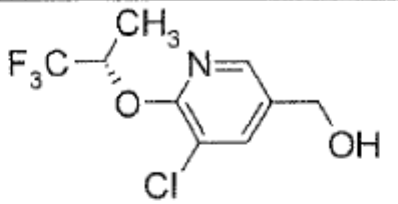
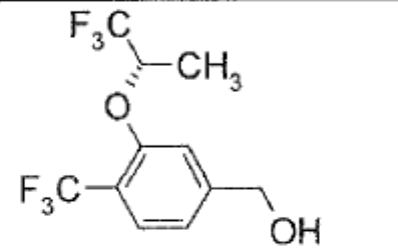
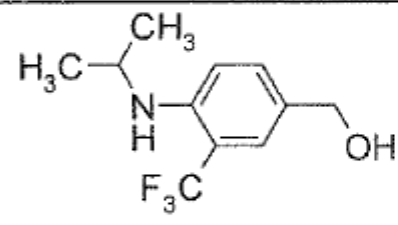
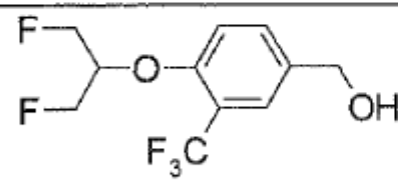
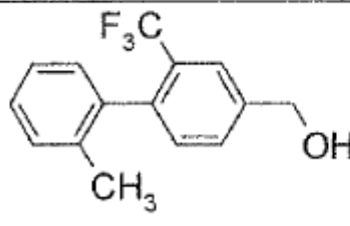
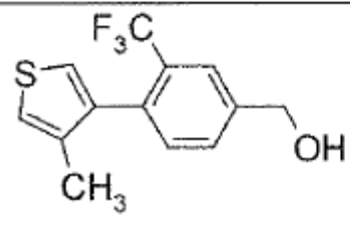
[Tabla 28]

Pr34-8	
Pr34-9	
Pr34-10	
Pr34-11	
Pr34-12	
Pr34-13	

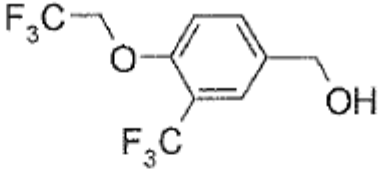
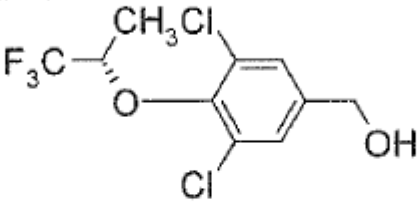
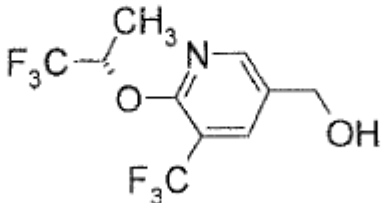
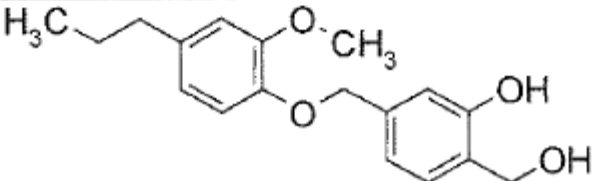
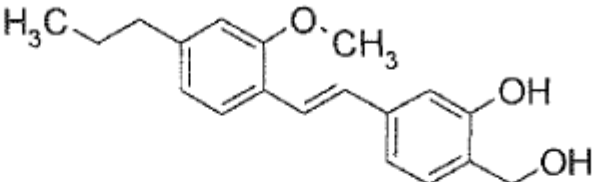
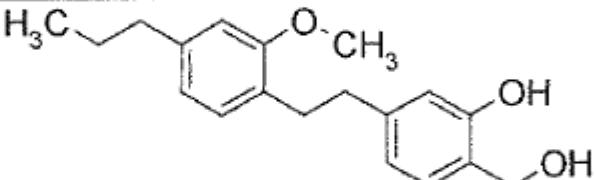
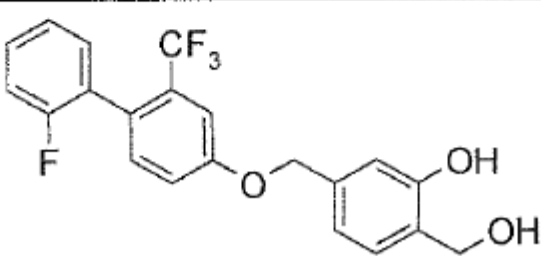
[Tabla 29]

Pr34-14		
Pr34-15		
Pr34-16		
Pr34-17		
Pr34-18		Quiral
Pr34-19		Quiral
Pr34-20		

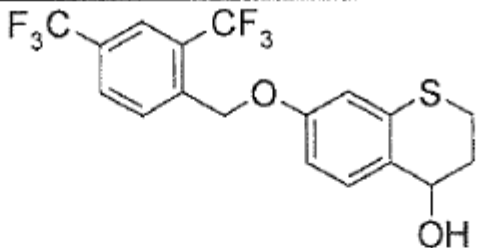
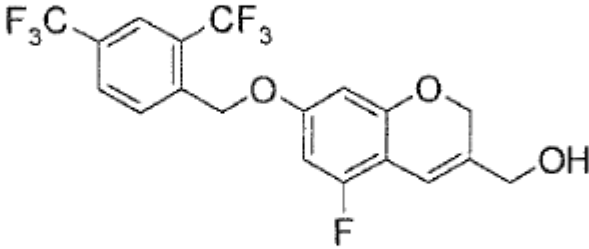
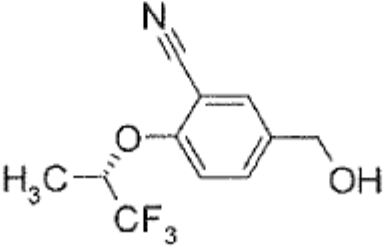
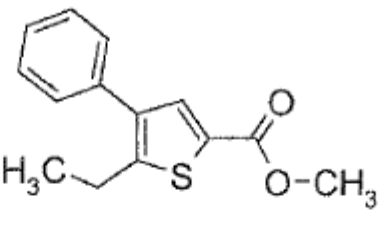
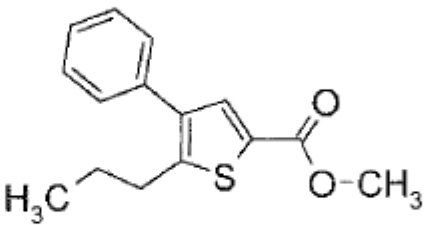
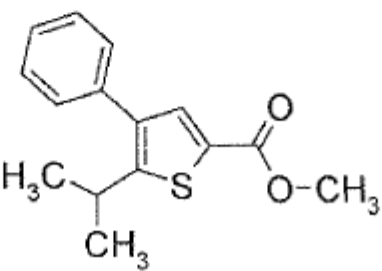
[Tabla 30]

Pr34-21		Quiral
Pr34-22		Quiral
Pr34-23		Quiral
Pr34-24		
Pr34-25		
Pr34-26		
Pr34-27		

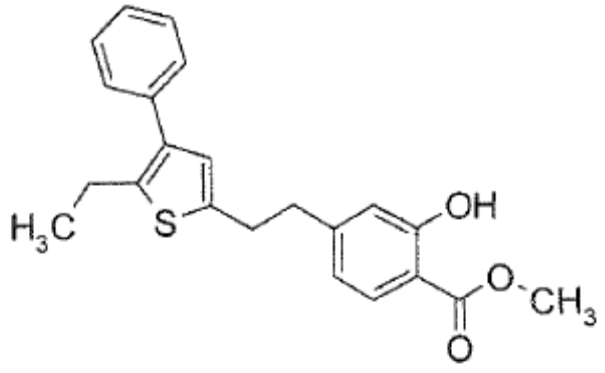
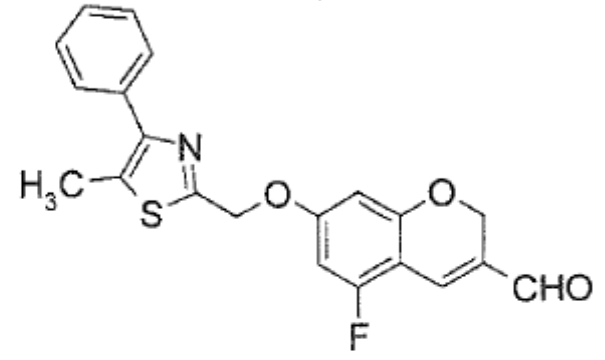
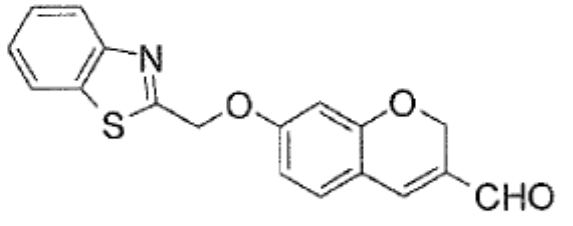
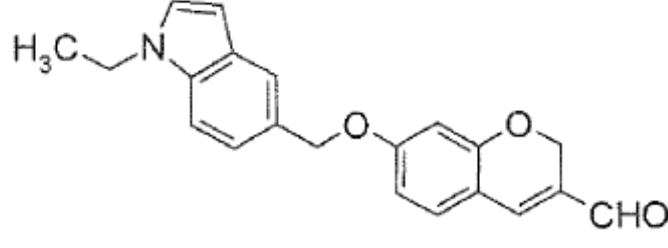
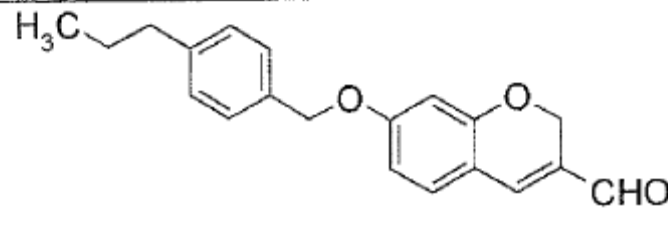
[Tabla 31]

Pr34-28		
Pr34-29		Quiral
Pr34-30		Quiral
Pr35		
Pr35-1		
Pr35-2		
Pr35-3		

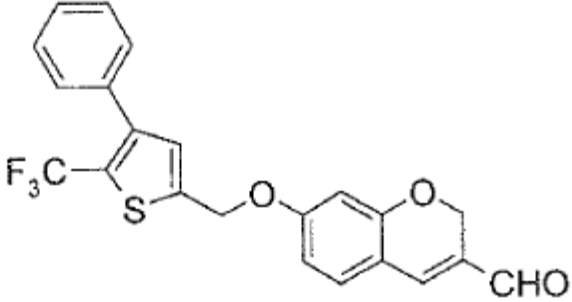
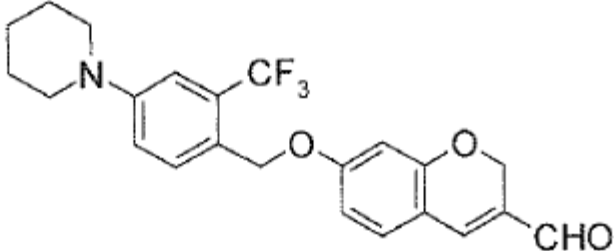
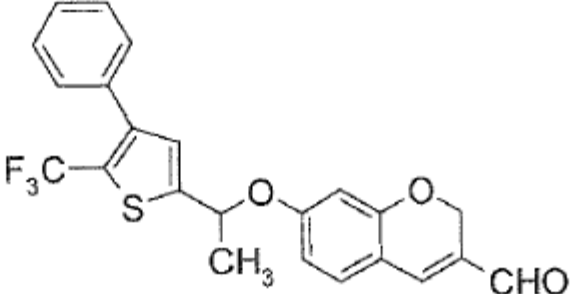
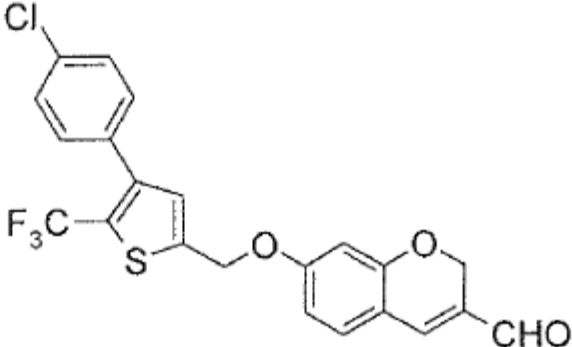
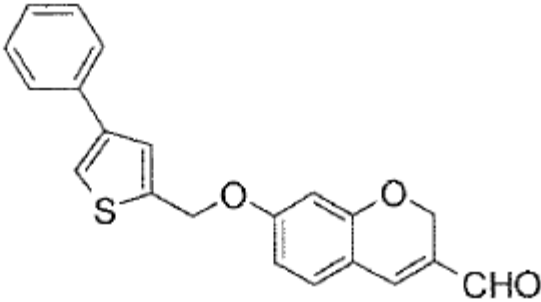
[Tabla 32]

Pr36	
Pr36-1	
Pr36-2	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr37	
Pr37-1	
Pr37-2	

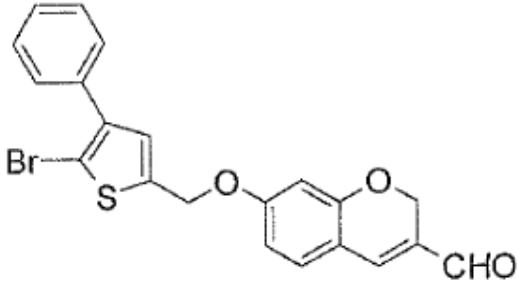
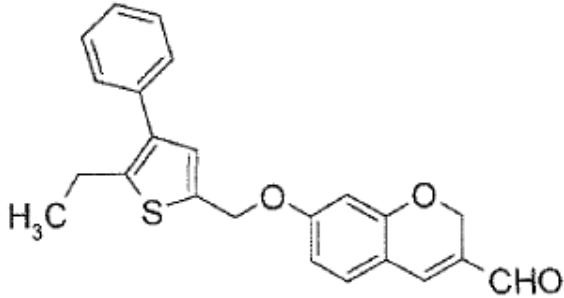
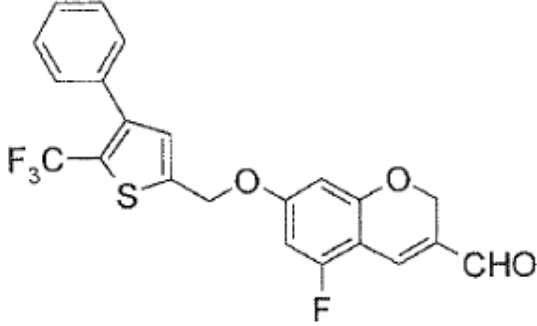
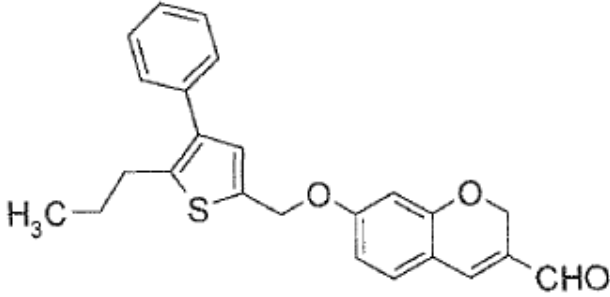
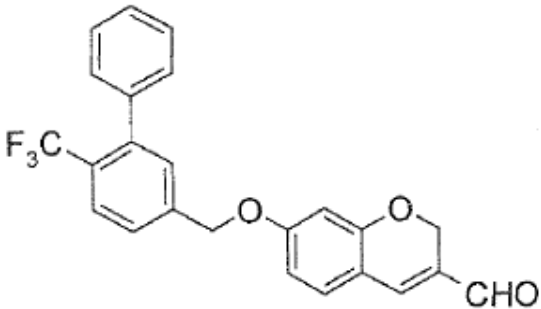
[Tabla 33]

Pr37-3	 <chem>CCc1c(C)sc(Cc2ccc(O)c(OC)c2)c1c3ccccc3</chem>
Pr38	 <chem>Cc1c(C)sc(N1C=CC=C1)C1COc2ccc(F)c(C=O)c2O1</chem>
Pr38-1	 <chem>C1=CC=C2S=C(N1)C2COc3ccc(C=O)c4occc34</chem>
Pr38-2	 <chem>CCN1C=CC=C2C=C1C=C2COc3ccc(C=O)c4occc34</chem>
Pr38-3	 <chem>CCCc1ccc(CO)cc1Oc2ccc(C=O)c3occc23</chem>

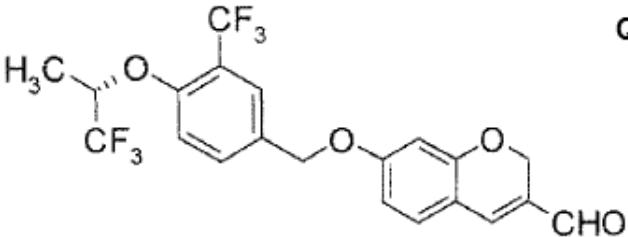
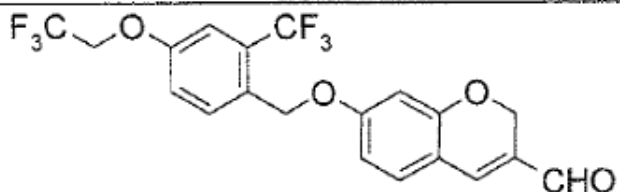
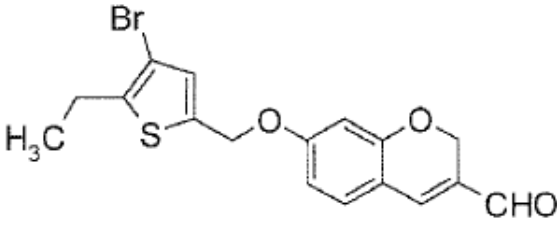
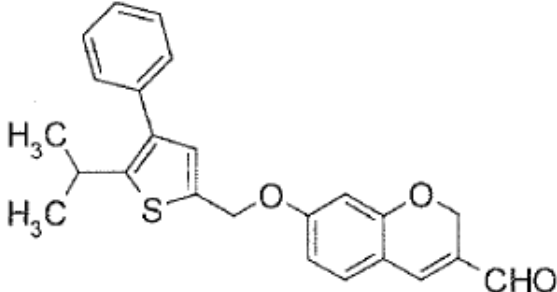
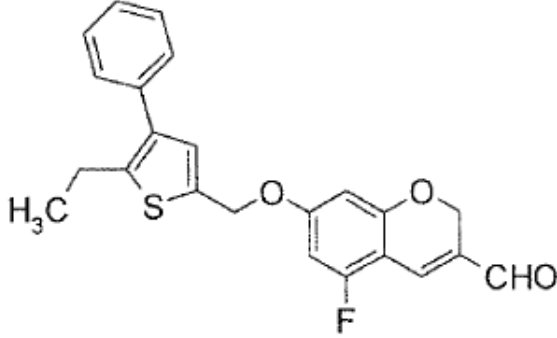
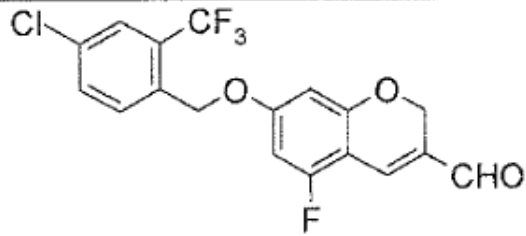
[Tabla 34]

Pr38-4	
Pr38-5	
Pr38-6	
Pr38-7	
Pr38-8	

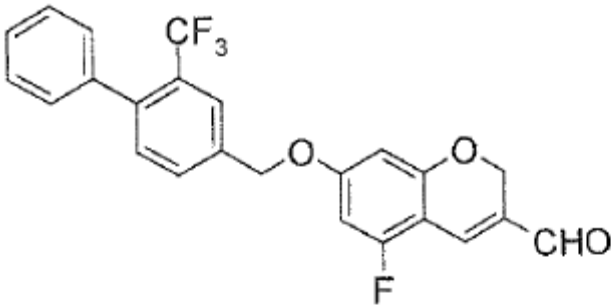
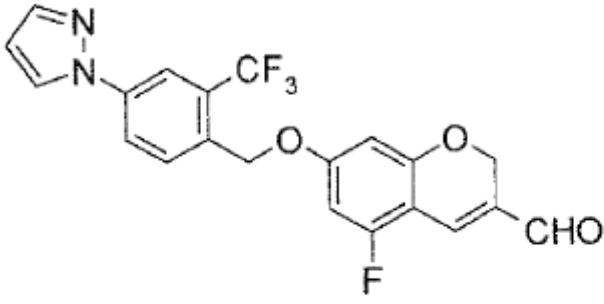
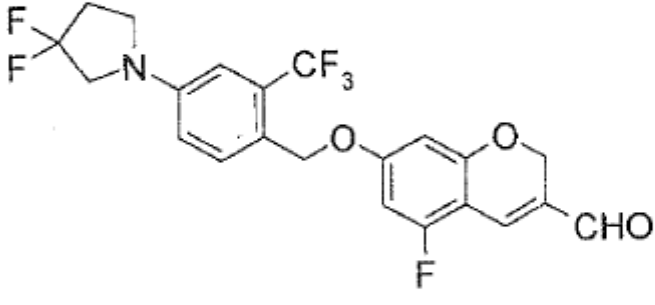
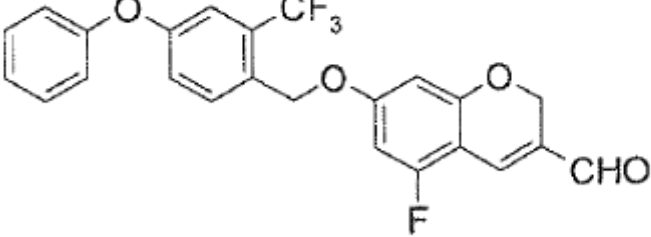
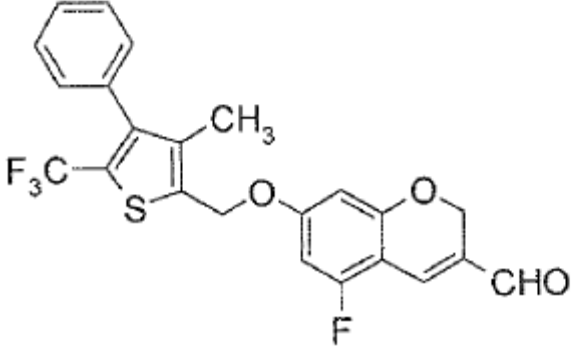
[Tabla 35]

Pr38-9	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)OC(C2)COc3cc4c(s3)C(=C(C=C4)Br)C5=CC=CC=C5</chem>
Pr38-10	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)OC(C2)COc3cc4c(s3)C(=C(C=C4)CC)C5=CC=CC=C5</chem>
Pr38-11	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)OC(C2)COc3cc(F)c4c(s3)C(=C(C=C4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5</chem>
Pr38-12	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)OC(C2)COc3cc4c(s3)C(=C(C=C4)CCC)C5=CC=CC=C5</chem>
Pr38-13	 <chem>O=C1C=CC2=C(C=C1)OC(C2)COc3cc4c(s3)C(=C(C=C4)C(F)(F)F)C5=CC=CC=C5</chem>

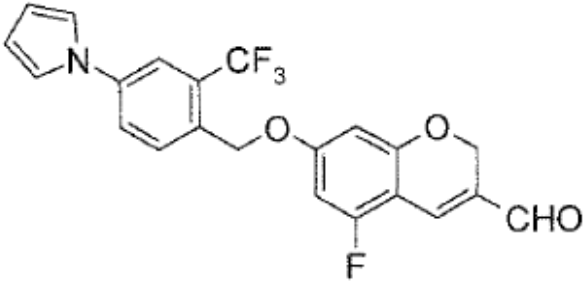
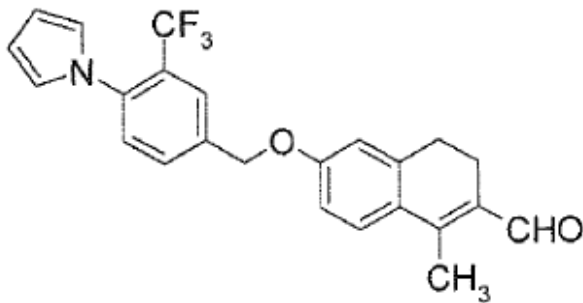
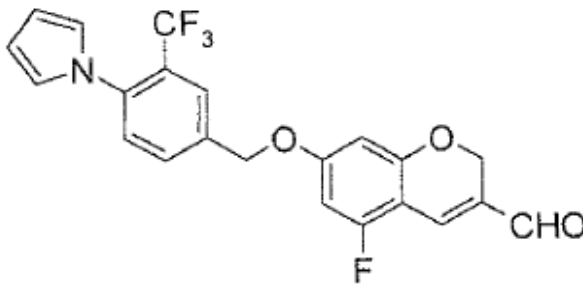
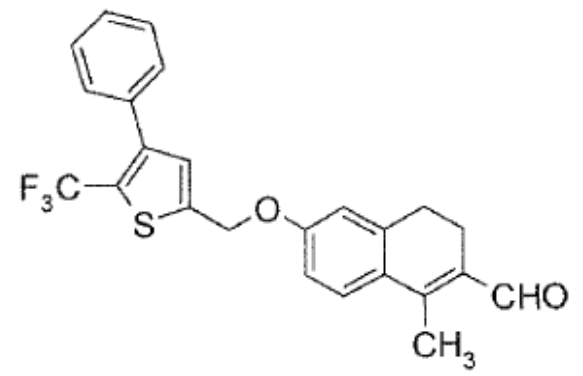
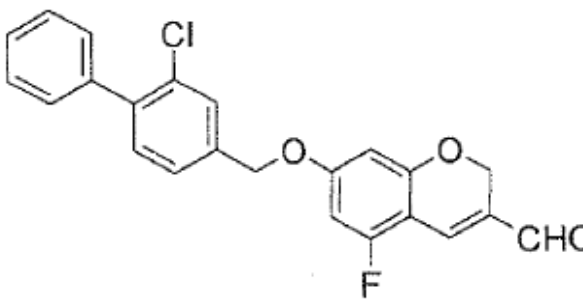
[Tabla 36]

	Quiral
Pr38-14	
Pr38-15	
Pr38-16	
Pr38-17	
Pr38-18	
Pr38-19	

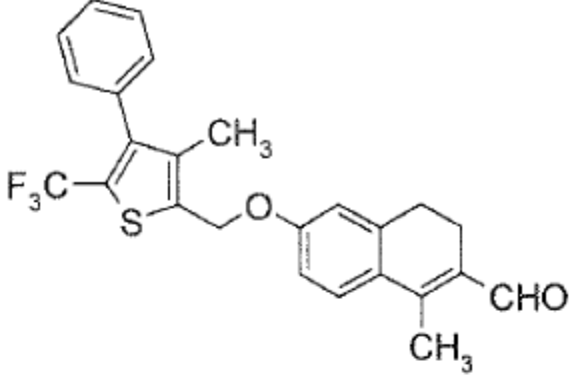
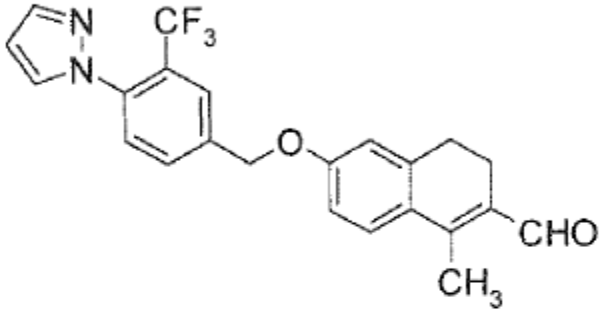
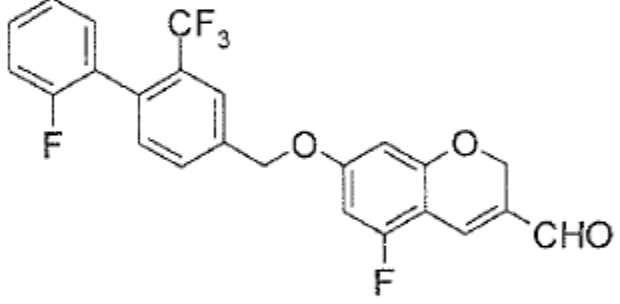
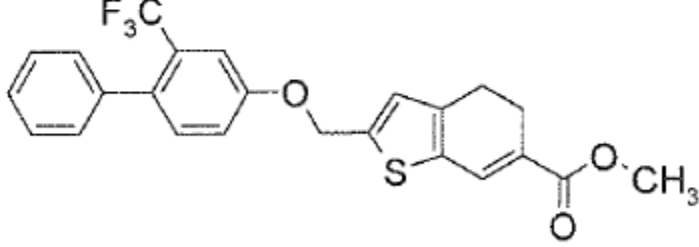
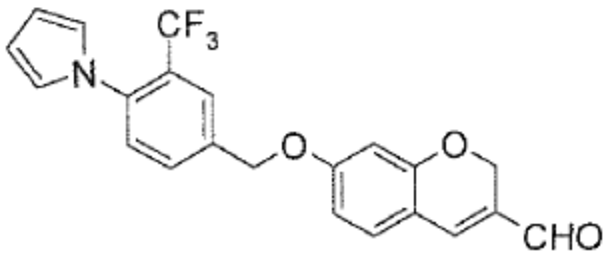
[Tabla 37]

Pr38-20	
Pr38-21	
Pr38-22	
Pr38-23	
Pr38-24	

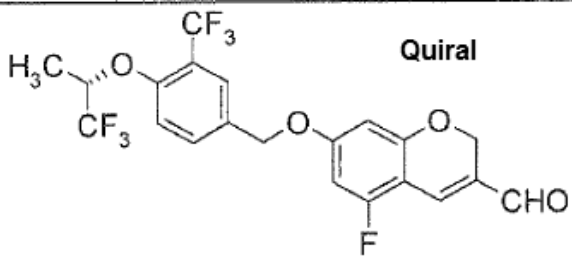
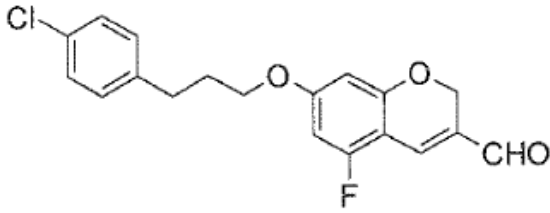
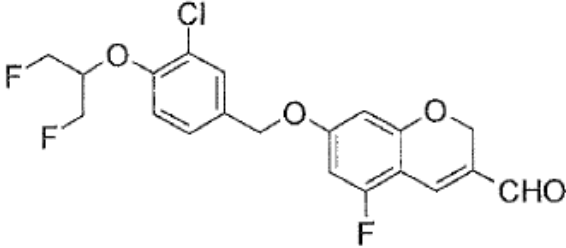
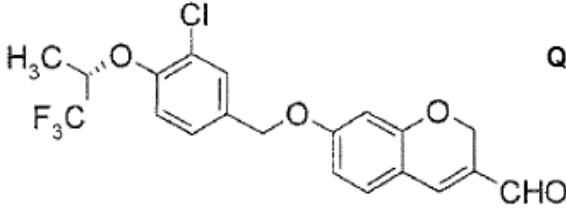
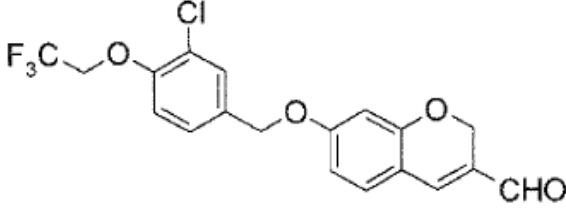
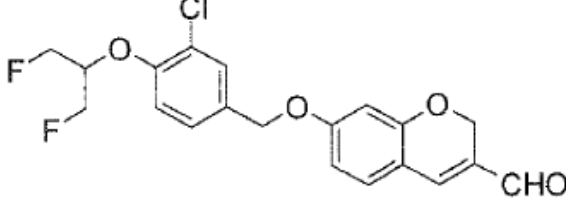
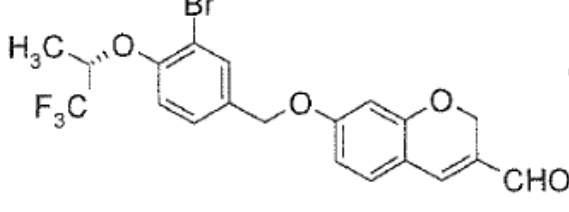
[Tabla 38]

Pr38-25	
Pr38-26	
Pr38-27	
Pr38-28	
Pr38-29	

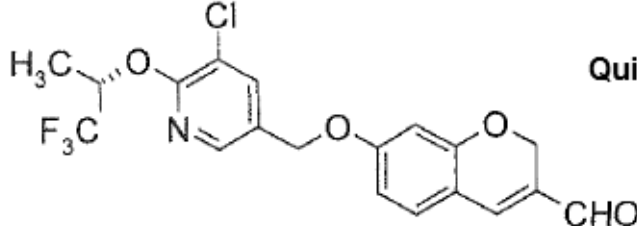
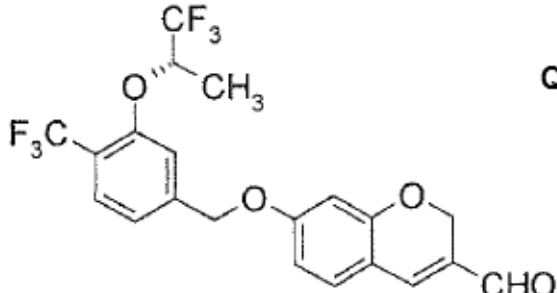
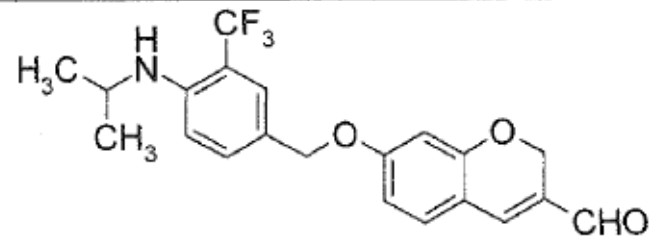
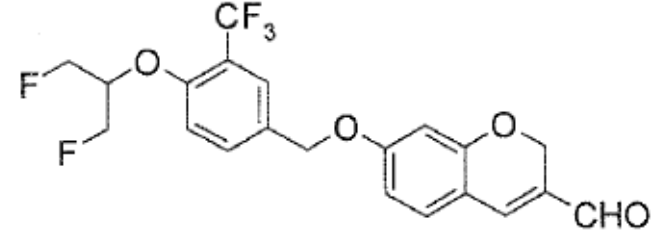
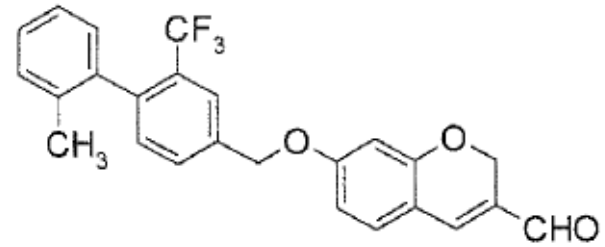
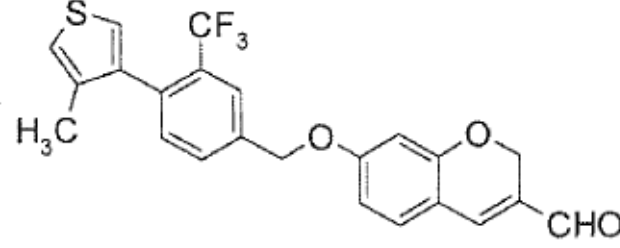
[Tabla 39]

Pr38-30	
Pr38-31	
Pr38-32	
Pr38-33	
Pr38-34	

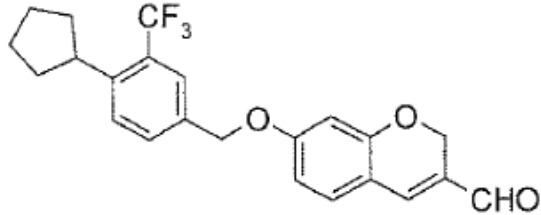
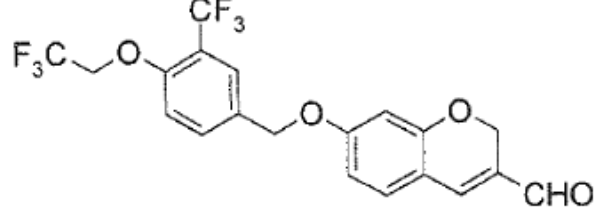
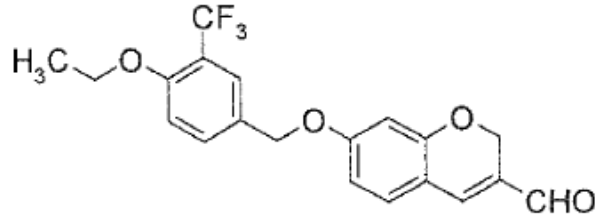
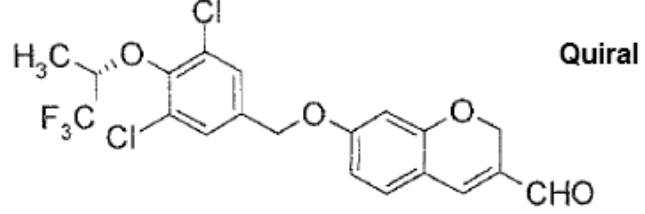
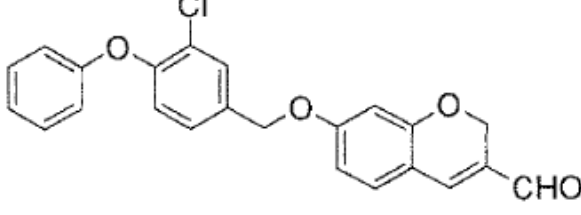
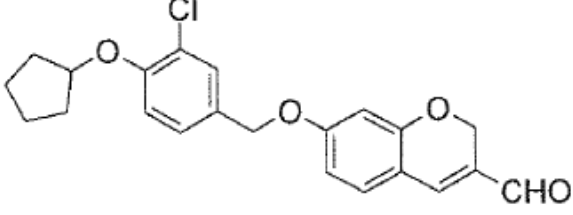
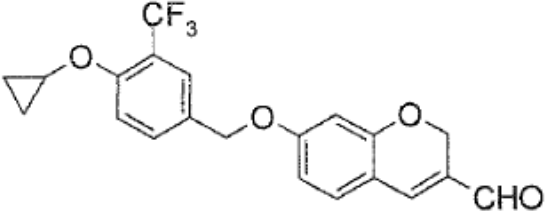
[Tabla 40]

Pr38-35	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
Pr38-36	
Pr38-37	
Pr38-38	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 
Pr38-39	
Pr38-40	
Pr38-41	<p style="text-align: right;">Quiral</p> 

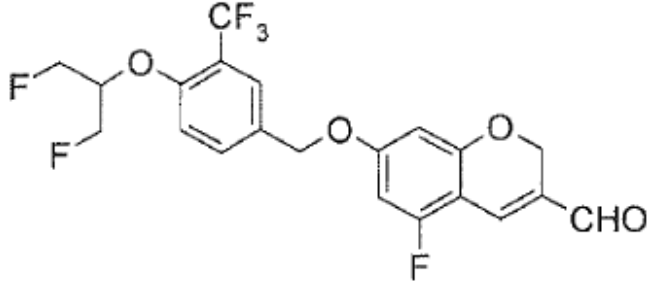
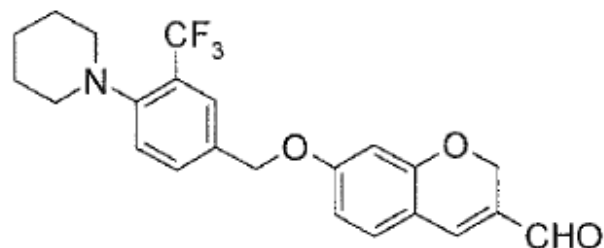
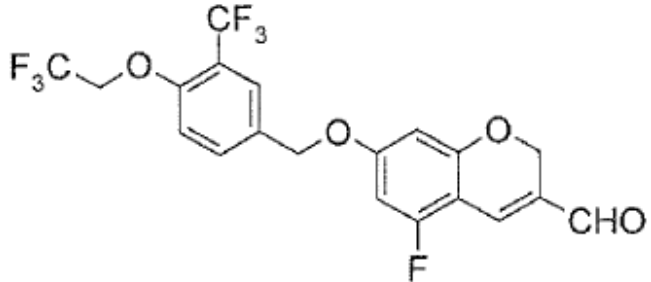
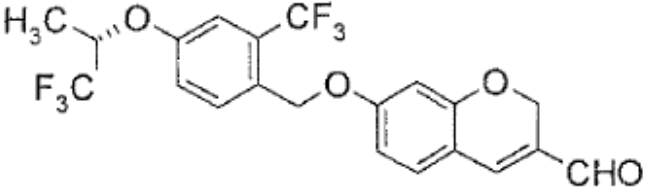
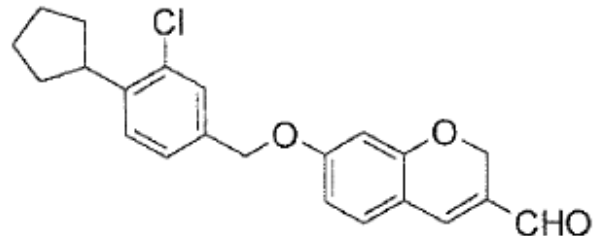
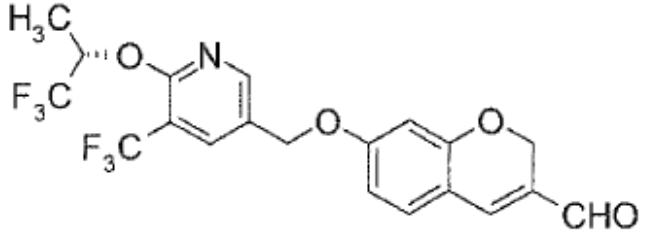
[Tabla 41]

Pr38-42	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr38-43	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr38-44	
Pr38-45	
Pr38-46	
Pr38-47	

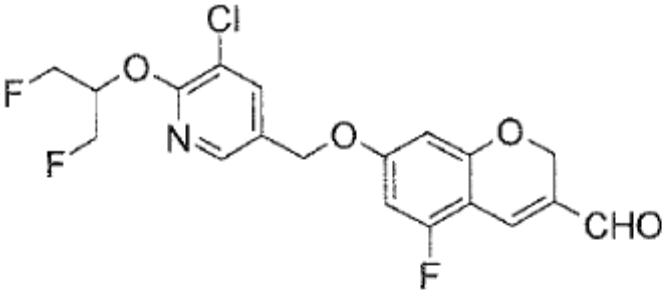
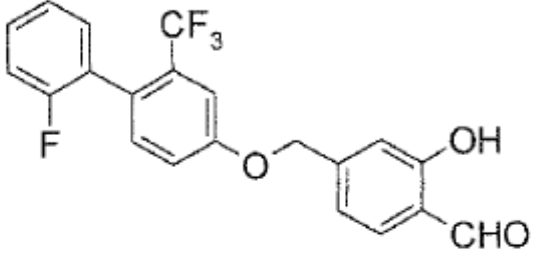
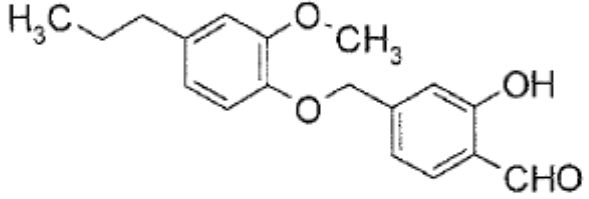
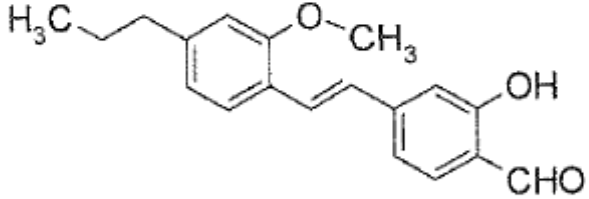
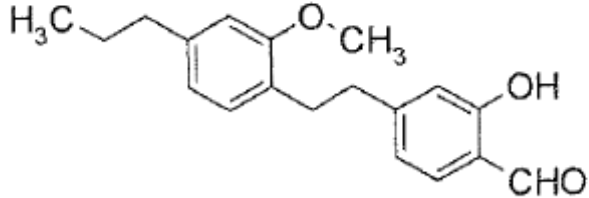
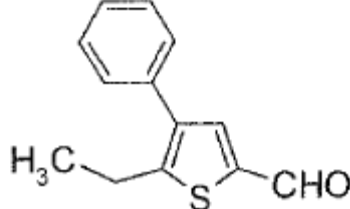
[Tabla 42]

Pr38-48	
Pr38-49	
Pr38-50	
Pr38-51	
Pr38-52	
Pr38-53	
Pr38-54	

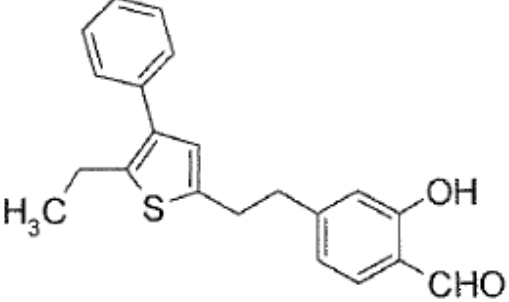
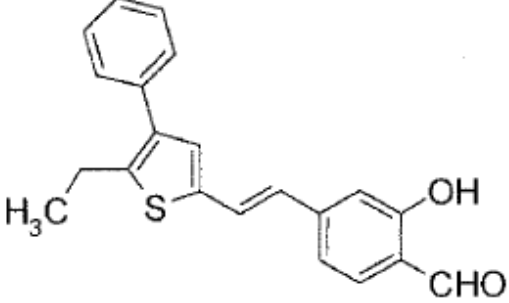
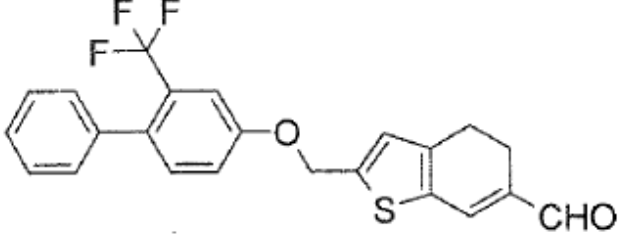
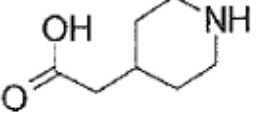
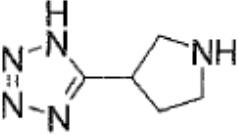
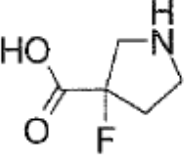
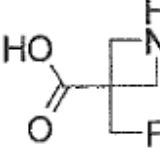
[Tabla 43]

Pr38-55	
Pr38-56	
Pr38-57	
Pr38-58	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr38-59	
Pr38-60	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>

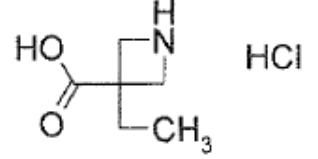
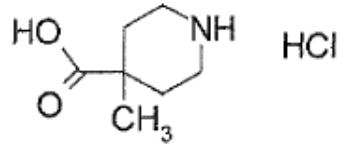
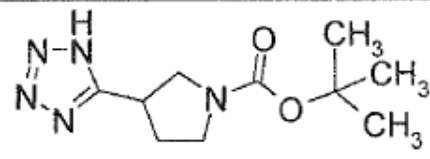
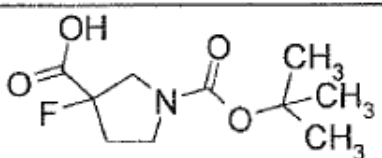
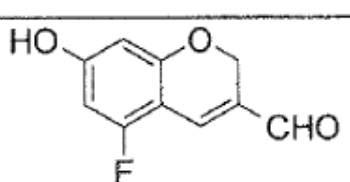
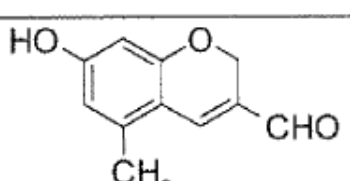
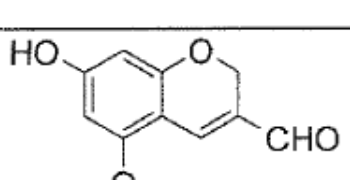
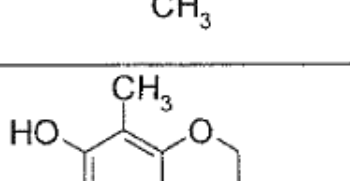
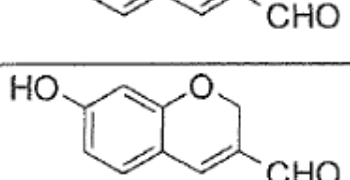
[Tabla 44]

Pr38-61	
Pr39	
Pr39-1	
Pr39-2	
Pr39-3	
Pr39-4	

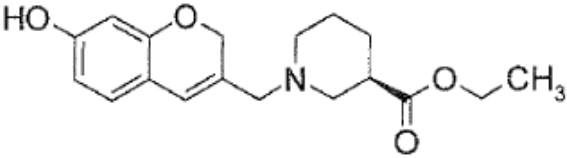
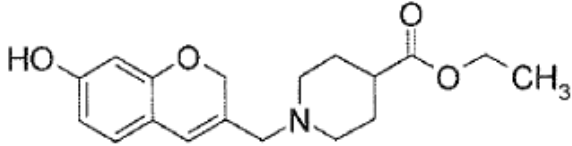
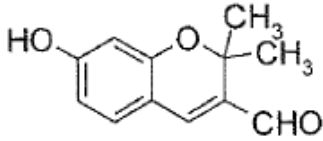
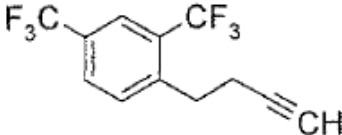
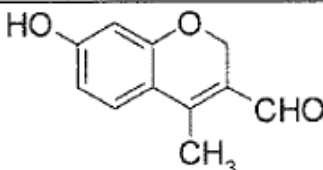
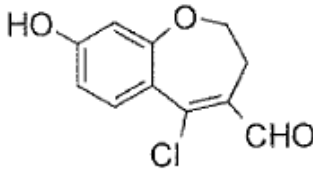
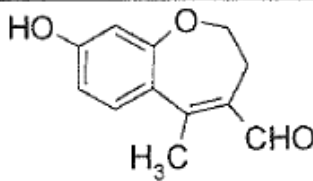
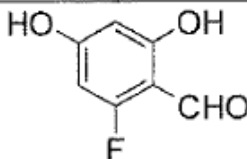
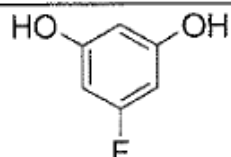
[Tabla 45]

Pr39-5	
Pr39-6	
Pr40	
Pr41	 HCl
Pr41-1	 HCl
Pr41-2	 HCl
Pr41-3	 HCl

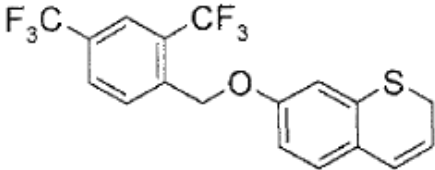
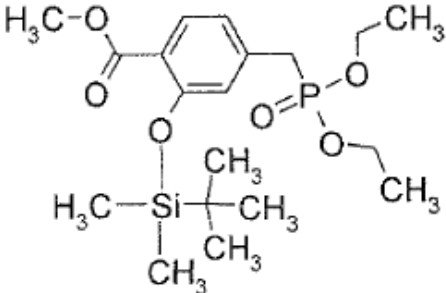
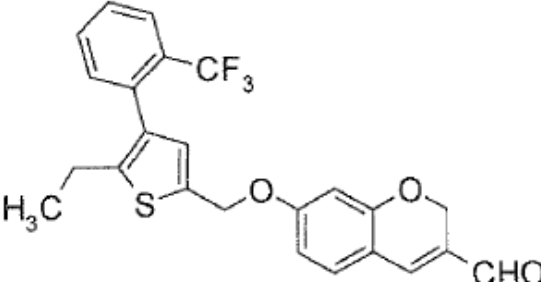
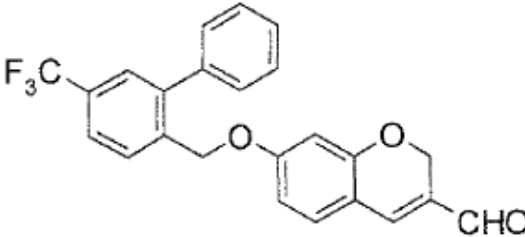
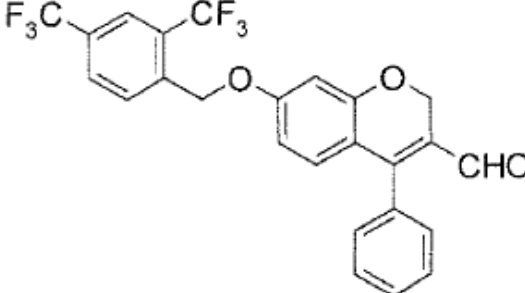
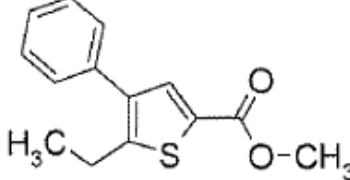
[Tabla 46]

Pr41-4	
Pr41-5	
Pr42	
Pr43	
Pr44	
Pr44-1	
Pr44-2	
Pr44-3	
Pr44-4	

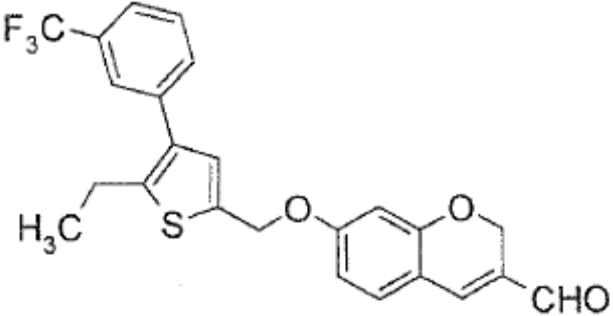
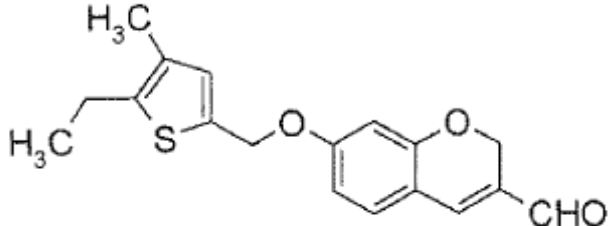
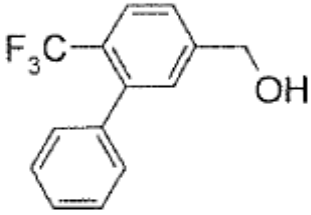
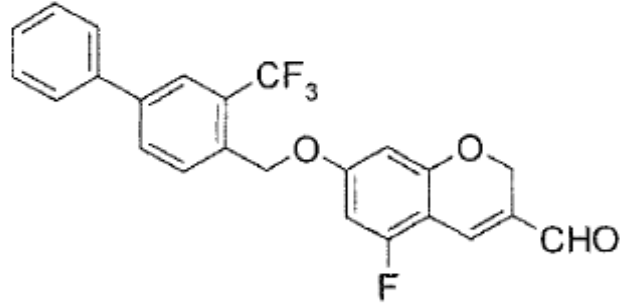
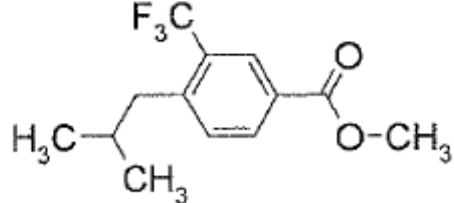
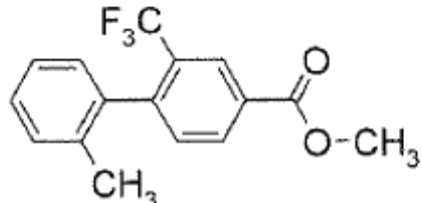
[Tabla 47]

Pr44-5		Quiral
Pr44-6		
Pr45		
Pr46		
Pr47		
Pr47-1		
Pr47-2		
Pr48		
Pr48-1		

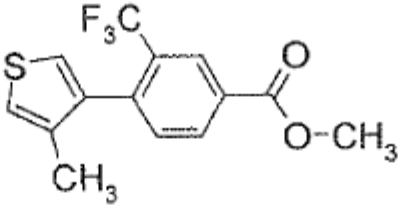
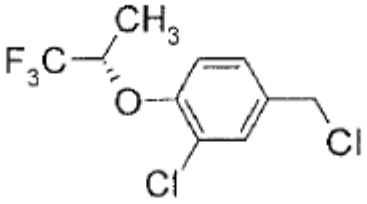
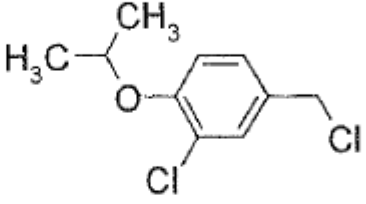
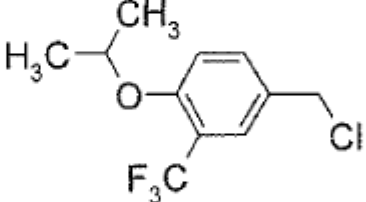
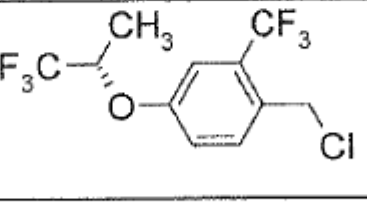
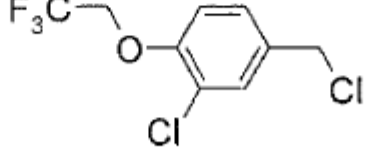
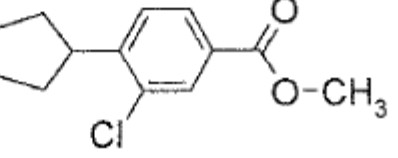
[Tabla 48]

Pr49	
Pr50	
Pr51	
Pr51-1	
Pr51-2	
Pr51-3	

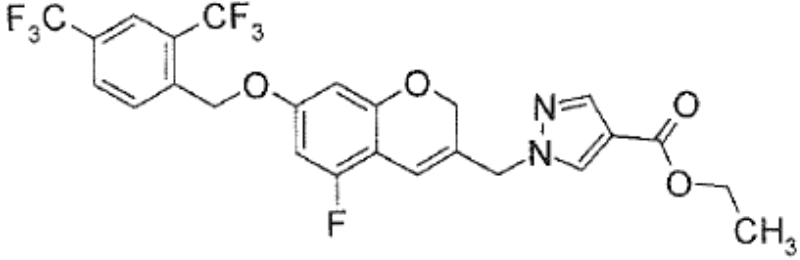
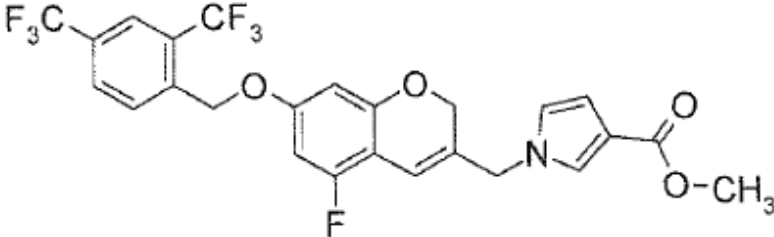
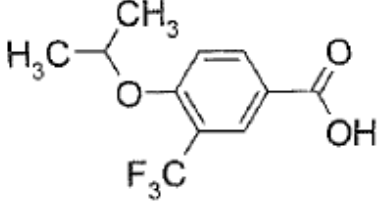
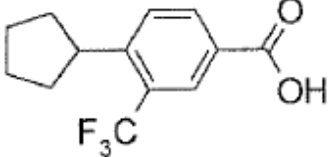
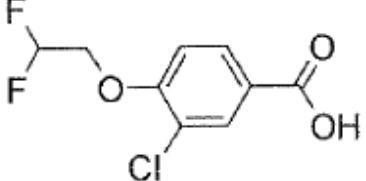
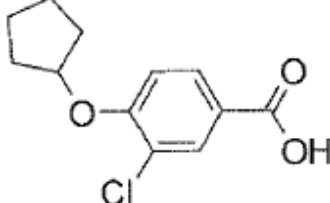
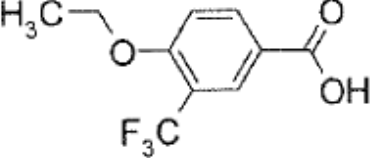
[Tabla 49]

Pr51-4	
Pr51-5	
Pr52	
Pr52-1	
Pr52-2	
Pr52-3	

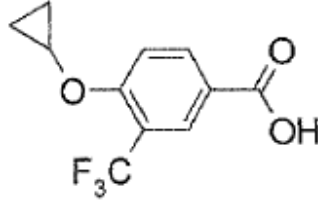
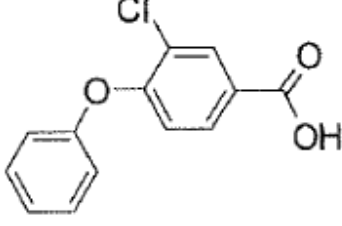
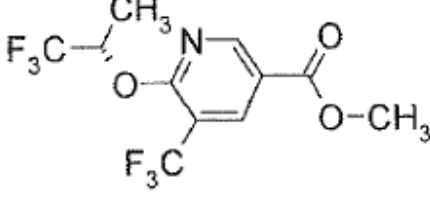
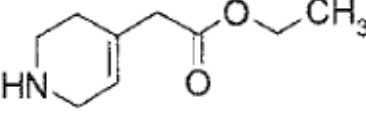
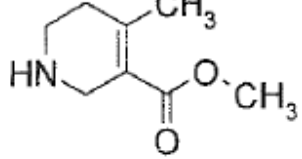
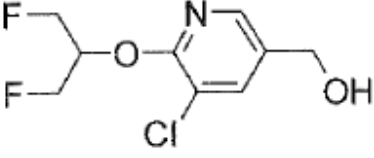
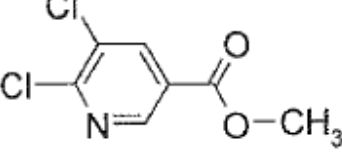
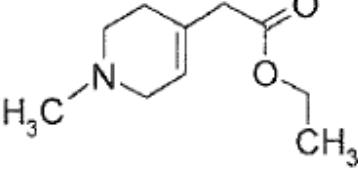
[Tabla 50]

Pr52-4	
Pr53	 Quiral
Pr53-1	
Pr53-2	
Pr53-3	 Quiral
Pr53-4	
Pr54	

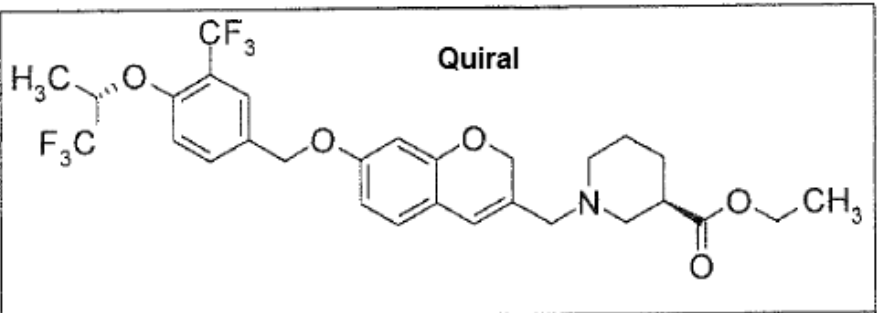
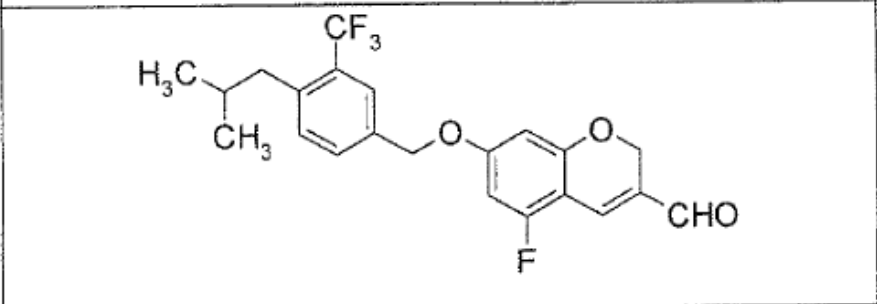
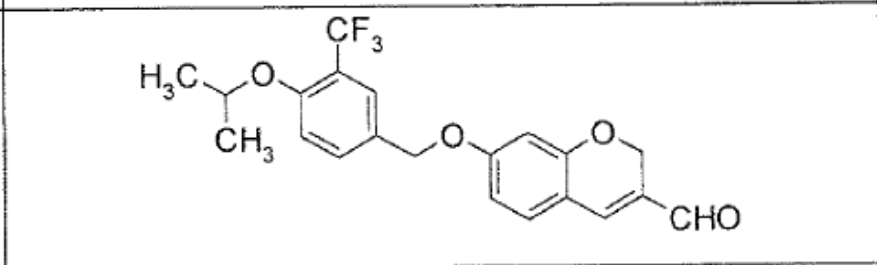
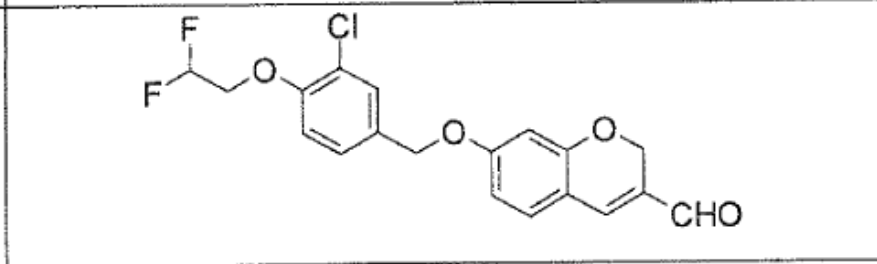
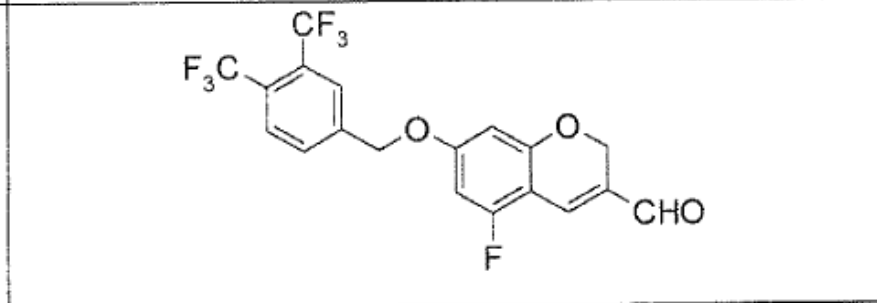
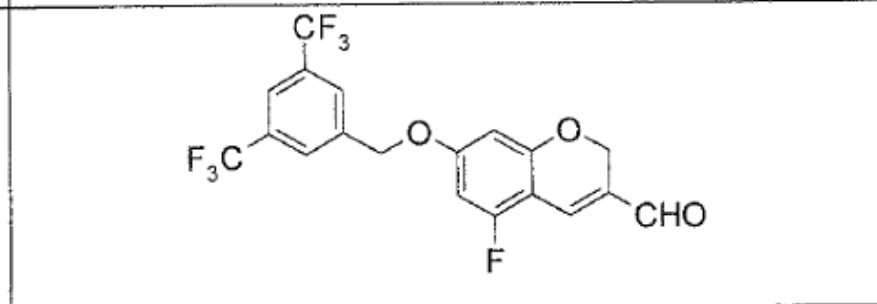
[Tabla 51]

Pr55	
Pr55-1	
Pr56	
Pr56-1	
Pr56-2	
Pr56-3	
Pr56-4	

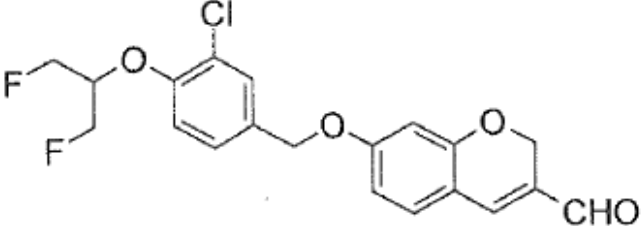
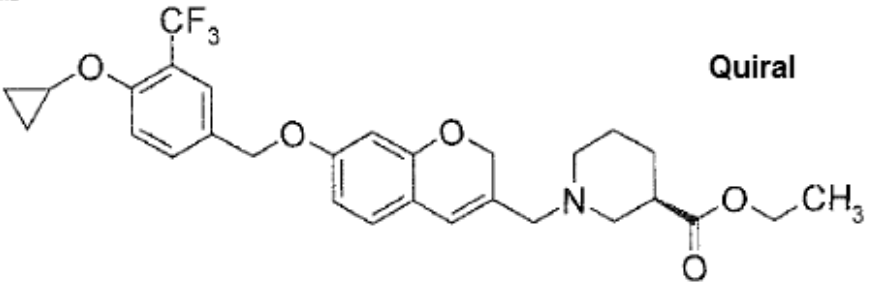
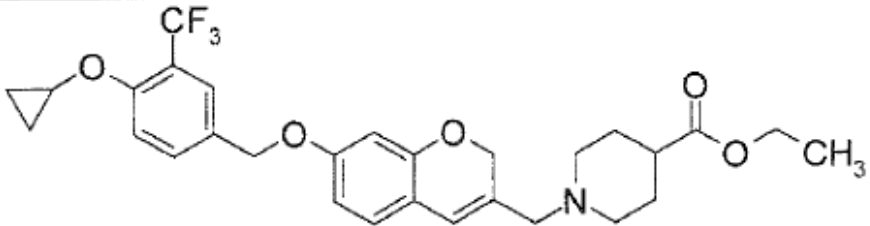
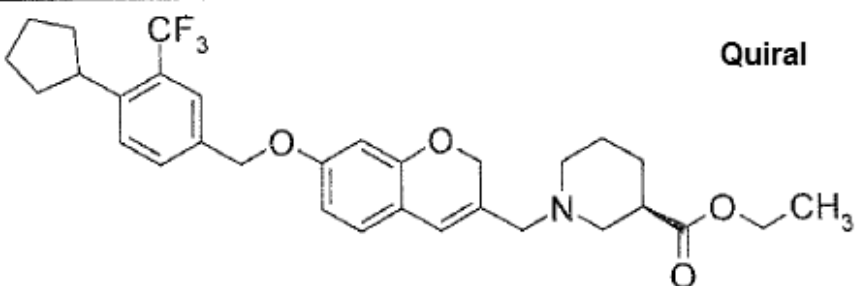
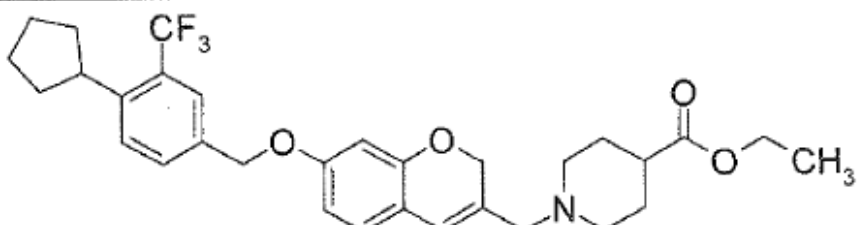
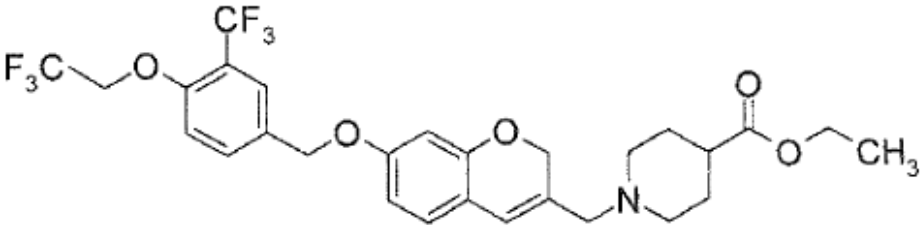
[Tabla 52]

Pr56-5		
Pr56-6		
Pr57		Quiral
Pr58		
Pr58-1		
Pr59		
Pr60		
Pr61		

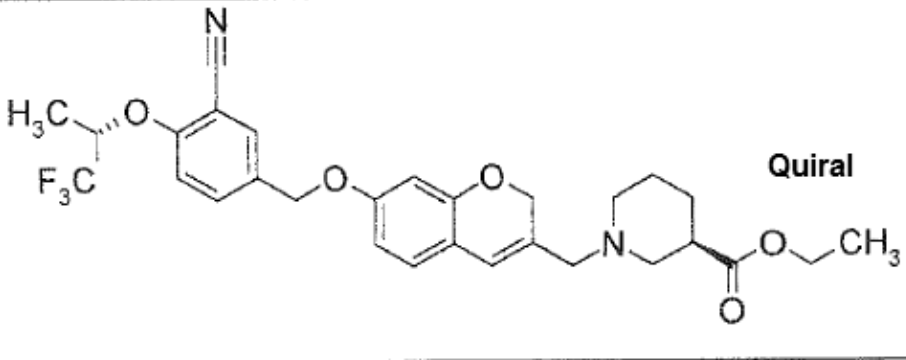
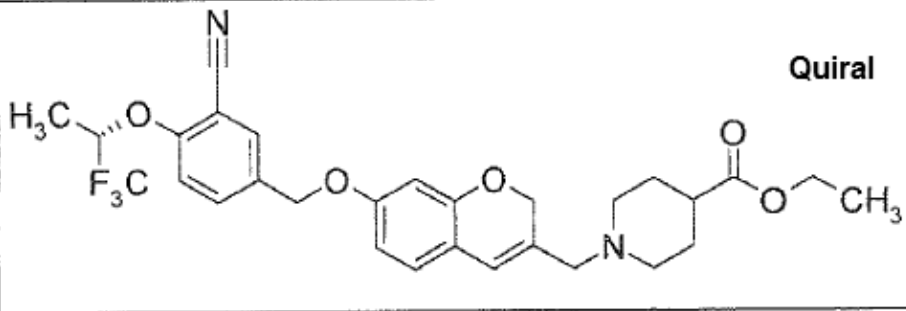
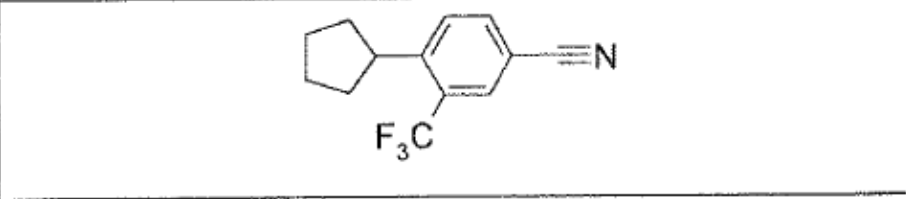
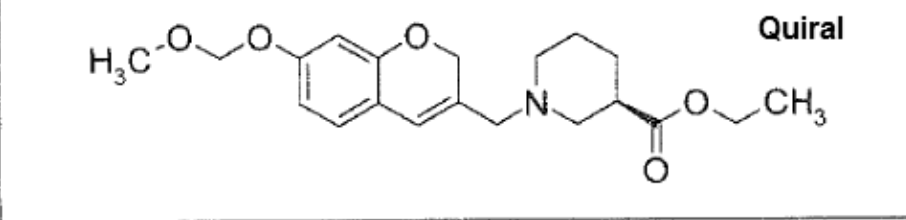
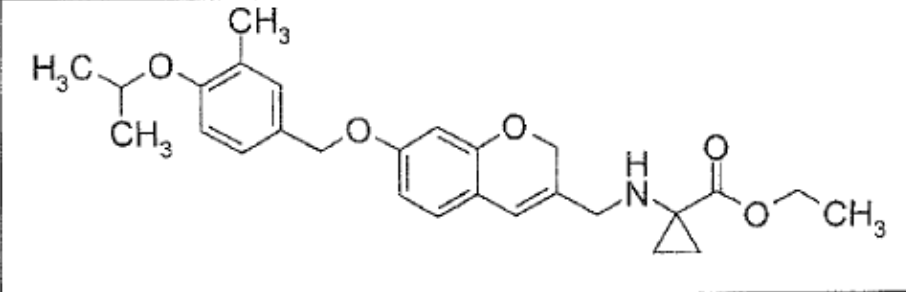
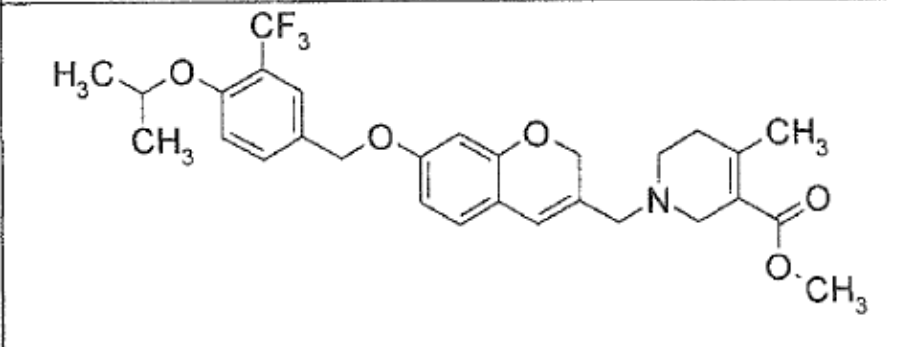
[Tabla 53]

Pr62	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
Pr62-1	
Pr62-2	
Pr62-3	
Pr62-4	
Pr62-5	

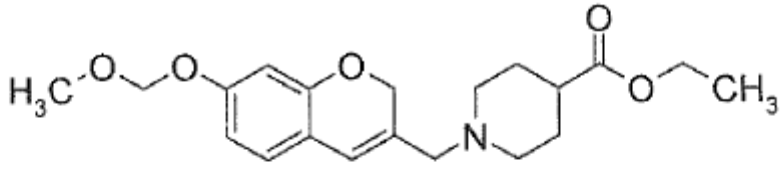
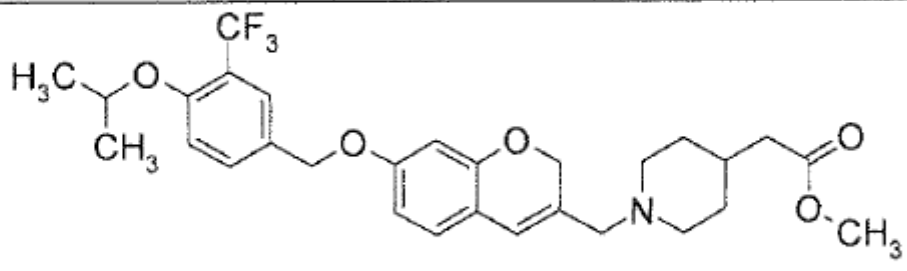
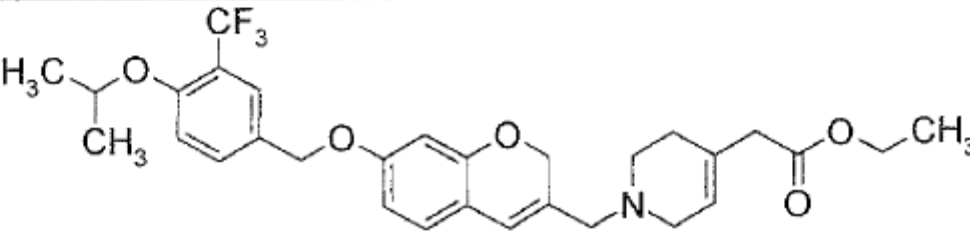
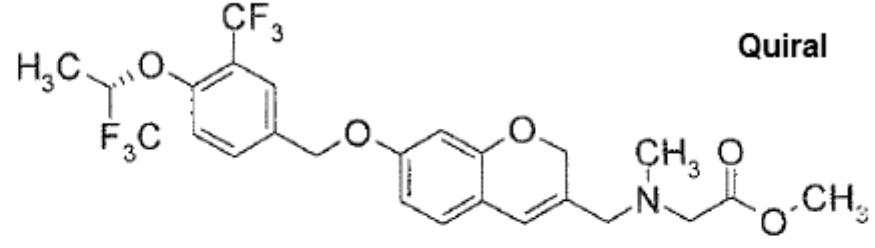
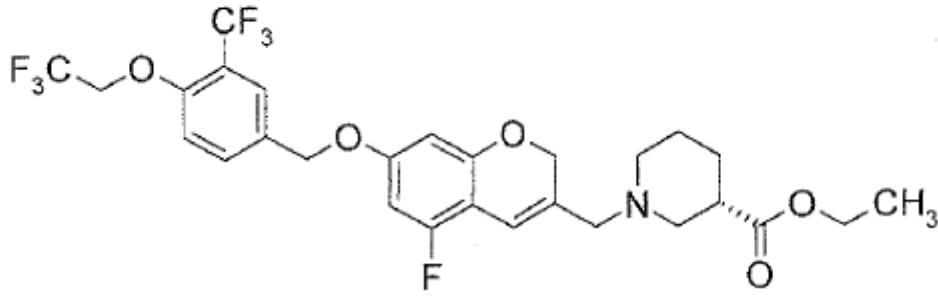
[Tabla 55]

Pr62-12	
Pr62-13	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr62-14	
Pr62-15	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr62-16	
Pr62-17	

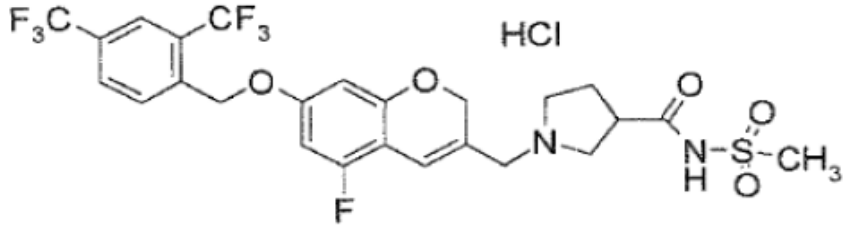
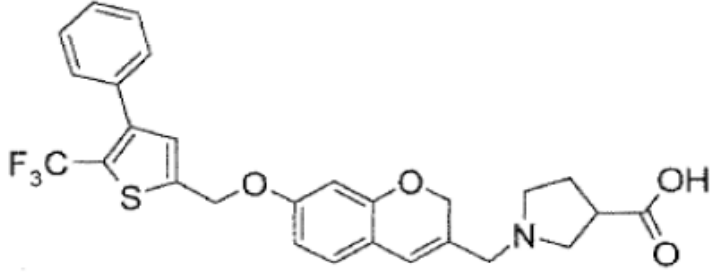
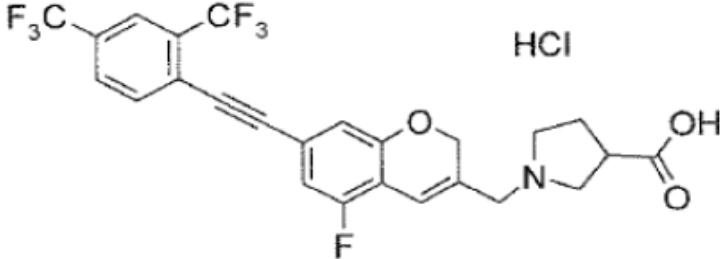
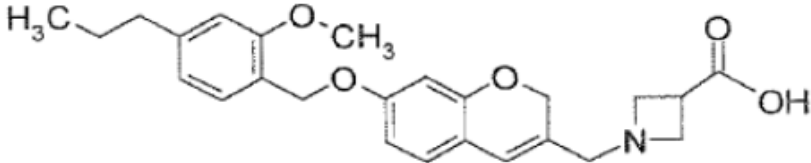
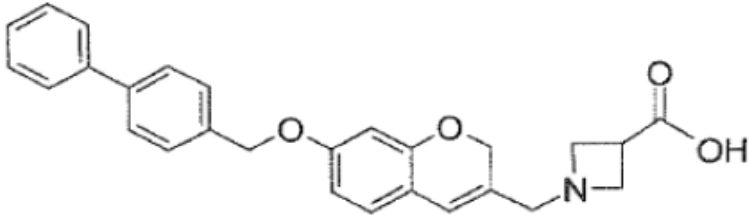
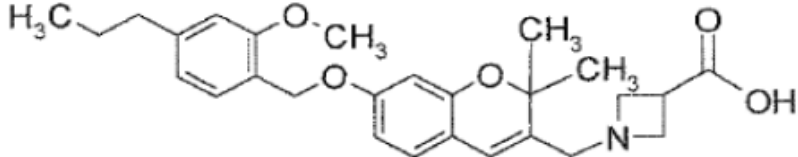
[Tabla 56]

Pr62-18	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr62-19	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr63	
Pr64	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Pr64-1	
Pr64-2	

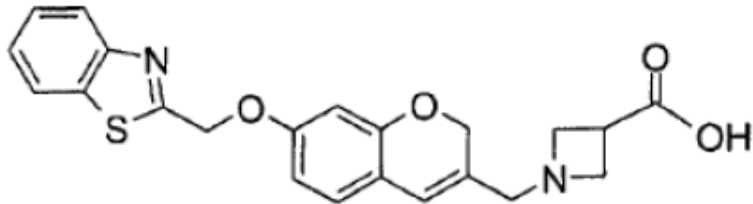
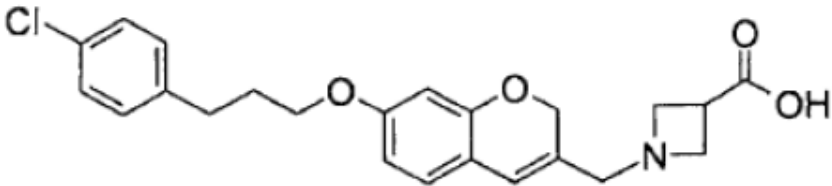
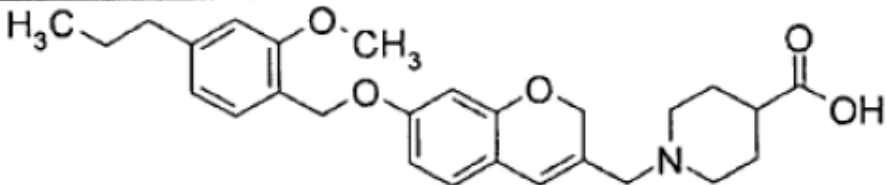
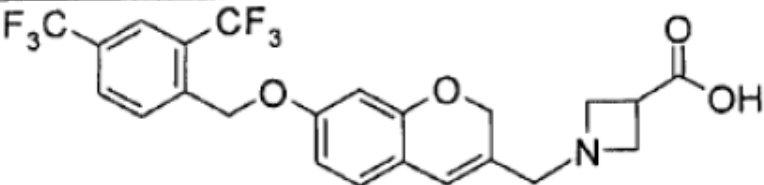
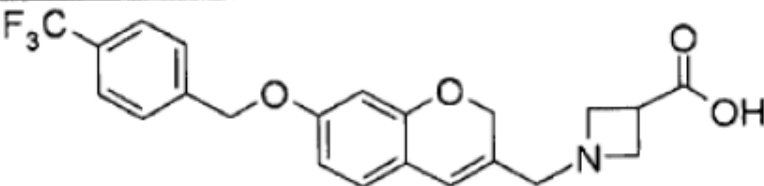
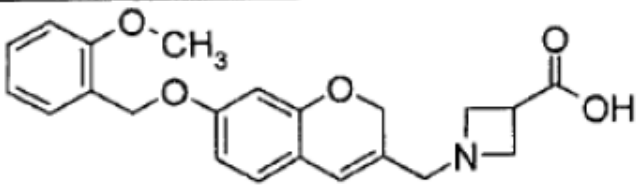
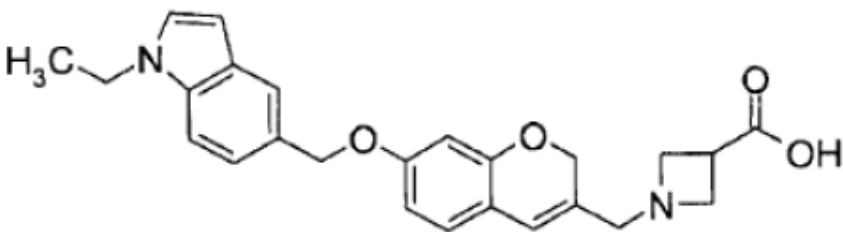
[Tabla 57]

Pr64-3	
Pr64-4	
Pr64-5	
Pr64-6	
Pr64-7	

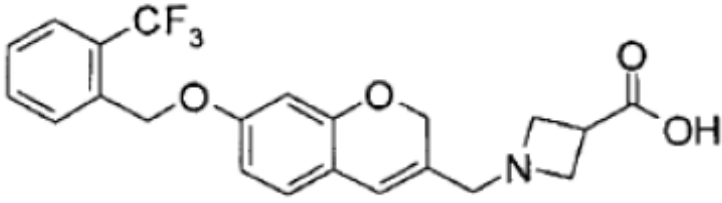
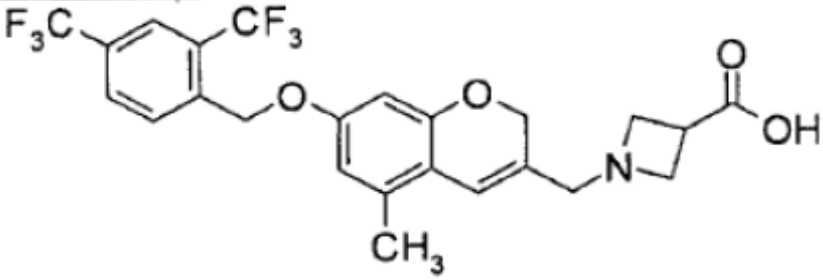
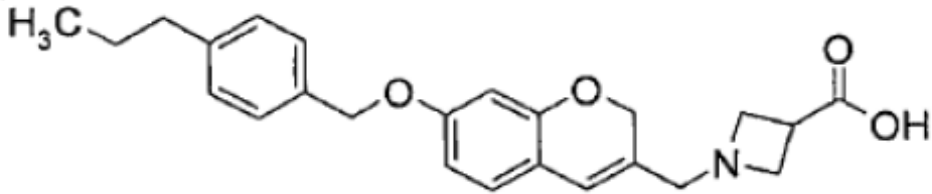
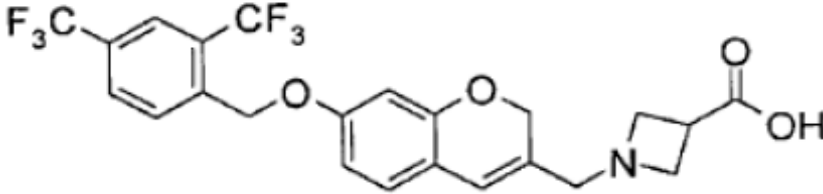
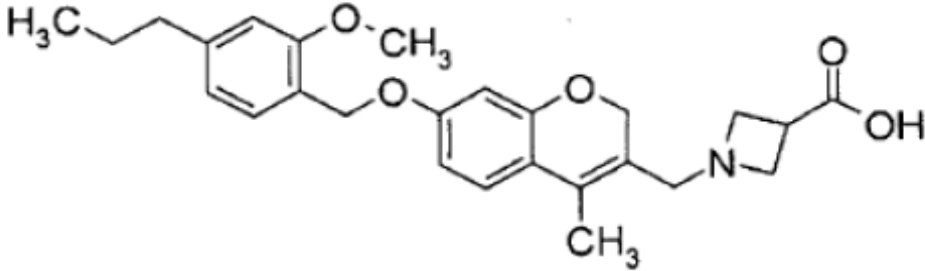
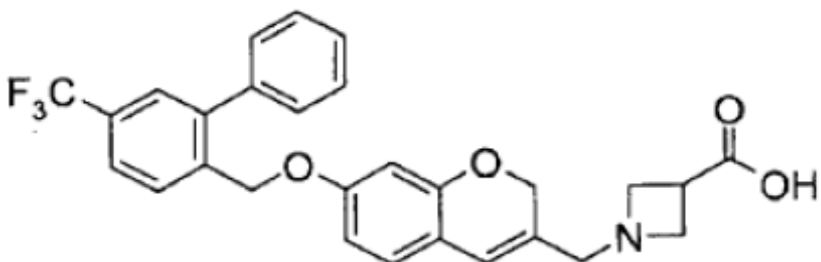
[Tabla 58]

No	Estr.
Ej1	
Ej2	
Ej3	
Ej4	
Ej5	
Ej6	

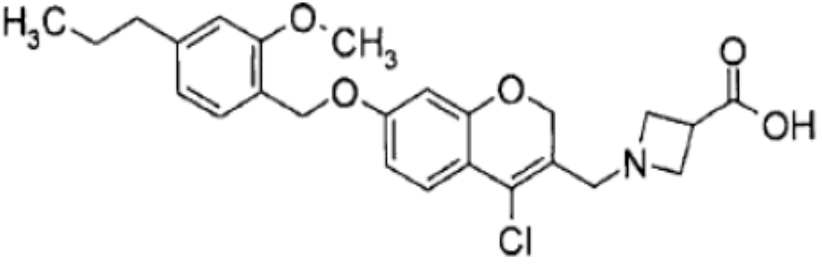
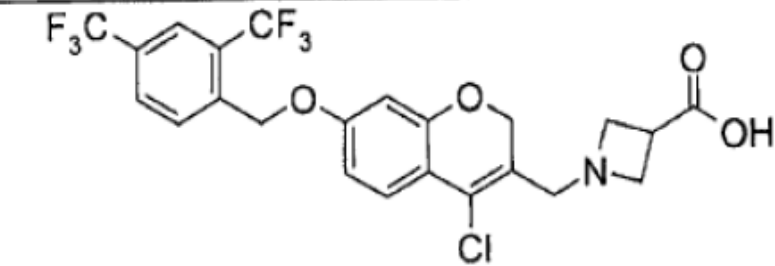
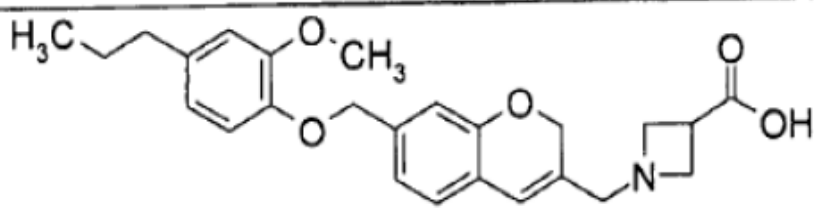
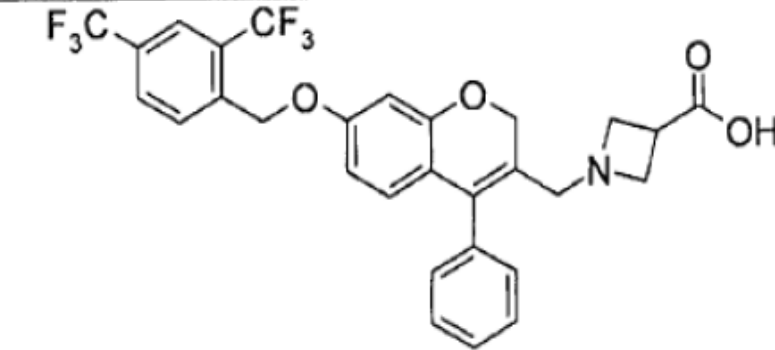
[Tabla 59]

Ej7	
Ej8	
Ej9	
Ej10	
Ej11	
Ej12	
Ej13	

[Tabla 60]

Ej15	
Ej16	
Ej17	
Ej18	
Ej19	
Ej21	

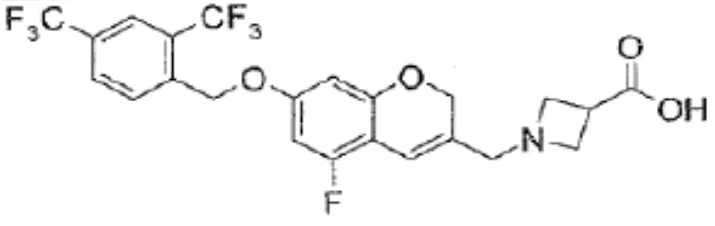
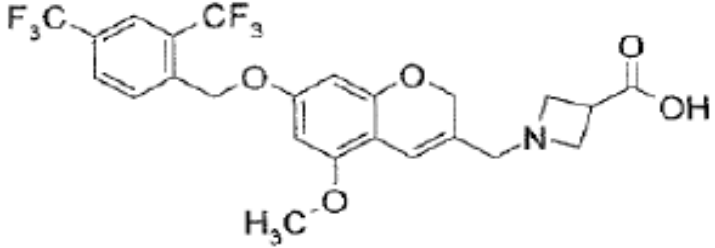
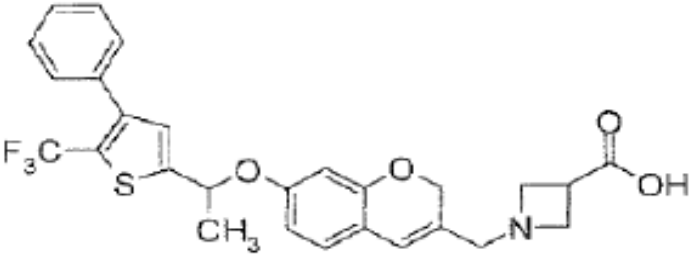
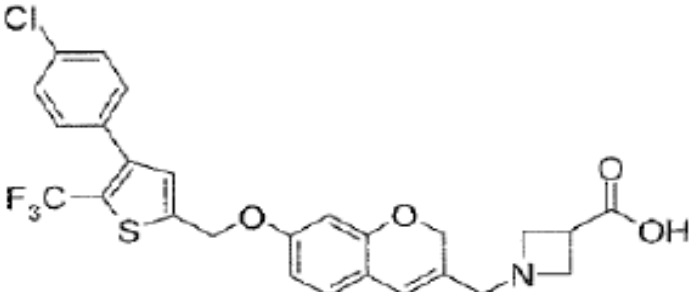
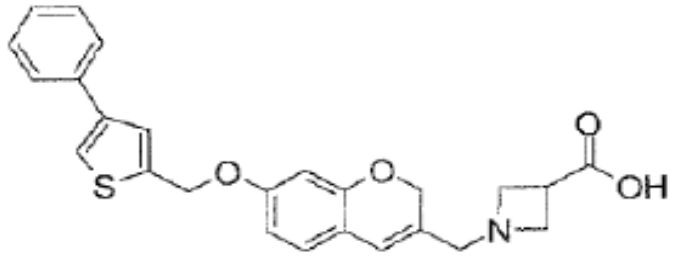
[Tabla 61]

Ej24	 <chem>CCCC1=CC=C(OC)C=C1OC2=CC=C(C=C2)N3CC(C(=O)O)N3Cl</chem>
Ej25	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3CC(C(=O)O)N3ClC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>
Ej26	 <chem>CCCC1=CC=C(OC)C=C1OC2=CC=C(C=C2)N3CC(C(=O)O)N3Cl</chem>
Ej27	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OC2=CC=C(C=C2)N3CC(C(=O)O)N3ClC4=CC(=CC=C4)C(F)(F)F</chem>

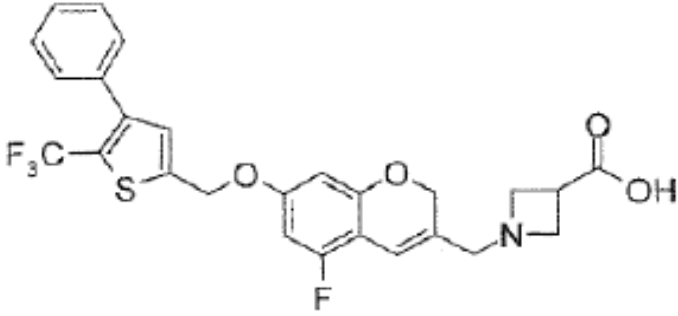
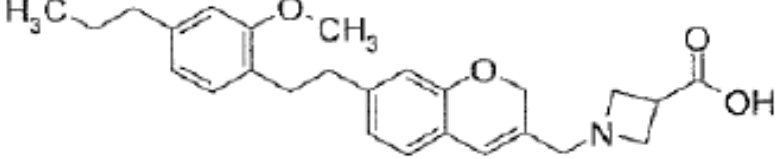
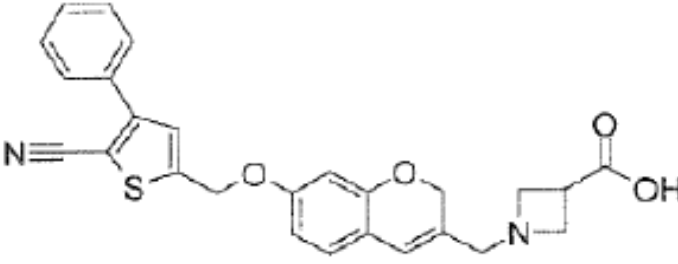
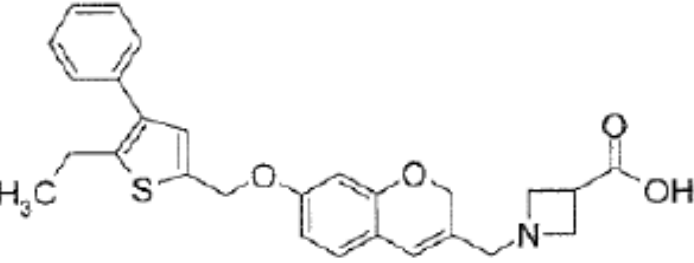
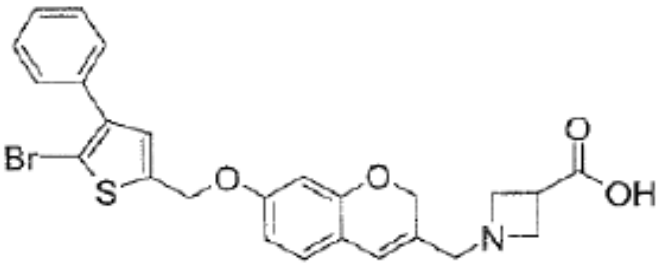
[Tabla 62]

Ej28	
Ej29	
Ej30	
Ej31	
Ej32	
Ej33	

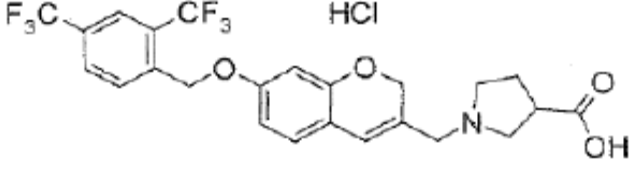
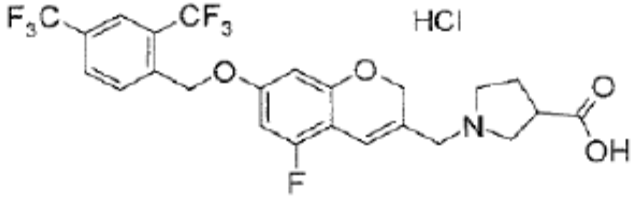
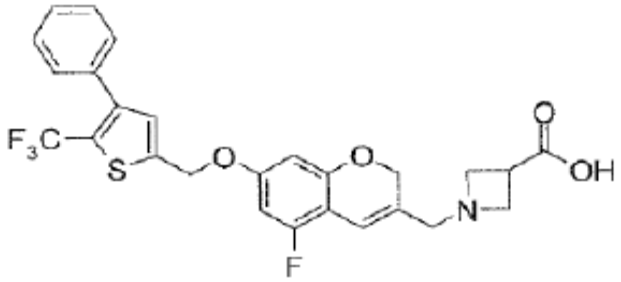
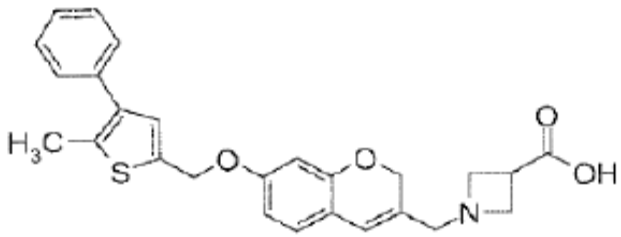
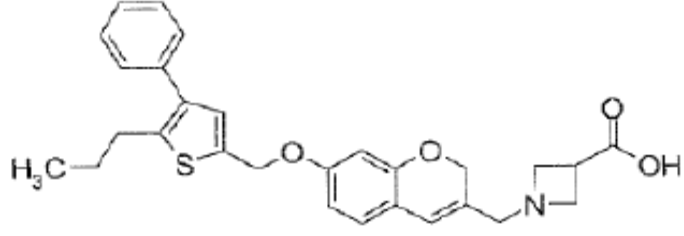
[Tabla 63]

Ej34	
Ej35	
Ej36	
Ej37	
Ej38	

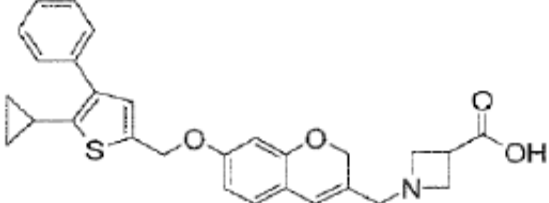
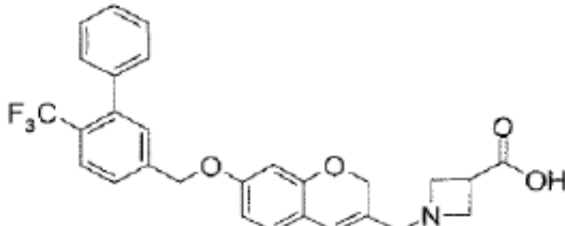
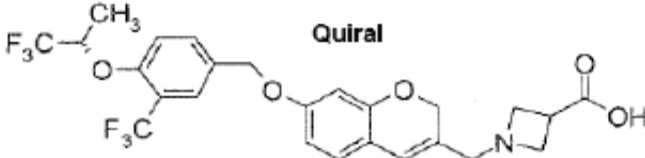
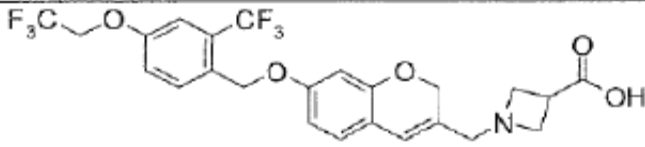
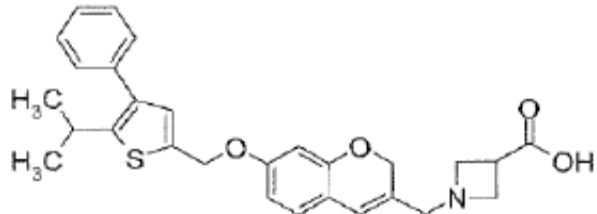
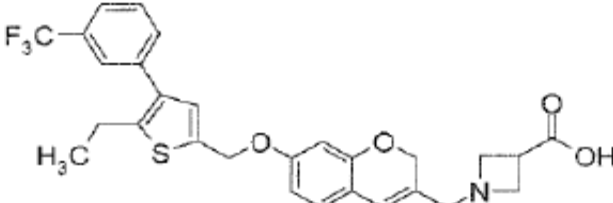
[Tabla 64]

Ej39	
Ej40	
Ej41	
Ej42	
Ej43	

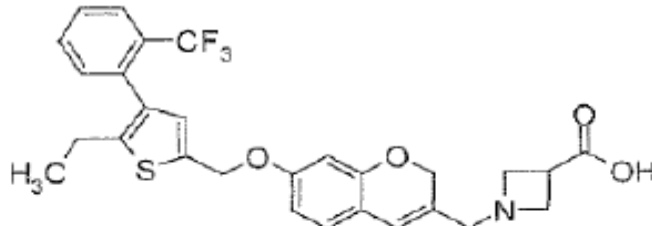
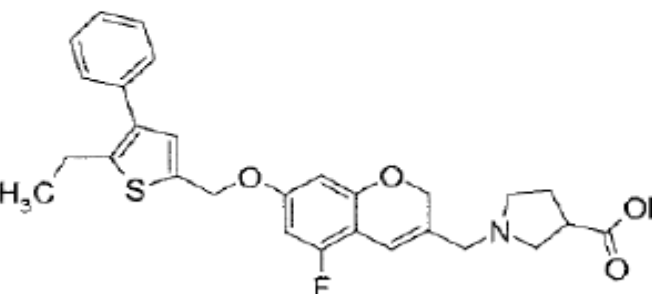
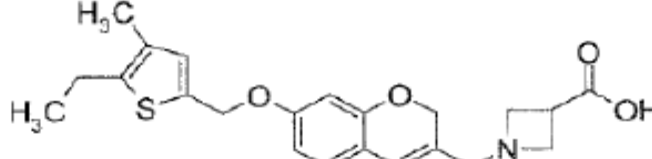
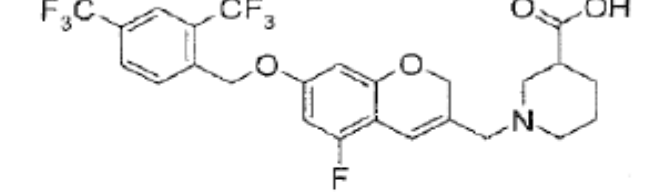
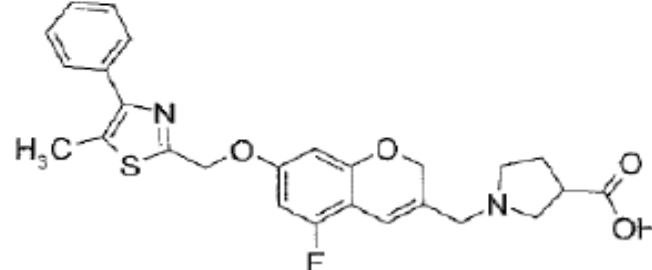
[Tabla 65]

Ej44	 <p>Chemical structure of Ej44: A 2,6-difluorophenyl group is connected via a methylene group to an oxygen atom, which is linked to the 6-position of a 2,3-dihydroquinoline ring. The 2-position of the quinoline ring is connected via a methylene group to the nitrogen of a pyrrolidine ring, which has a carboxylic acid group attached. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
Ej45	 <p>Chemical structure of Ej45: Similar to Ej44, but with a fluorine atom at the 7-position of the quinoline ring.</p>
Ej46	 <p>Chemical structure of Ej46: A 2-phenyl-5-(trifluoromethyl)thiophene group is connected via a methylene group to an oxygen atom, which is linked to the 6-position of a 2,3-dihydroquinoline ring. The 2-position of the quinoline ring is connected via a methylene group to the nitrogen of a pyrrolidine ring, which has a carboxylic acid group attached. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
Ej47	 <p>Chemical structure of Ej47: A 2-phenyl-5-methylthiophene group is connected via a methylene group to an oxygen atom, which is linked to the 6-position of a 2,3-dihydroquinoline ring. The 2-position of the quinoline ring is connected via a methylene group to the nitrogen of a pyrrolidine ring, which has a carboxylic acid group attached. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
Ej48	 <p>Chemical structure of Ej48: A 2-phenyl-5-propylthiophene group is connected via a methylene group to an oxygen atom, which is linked to the 6-position of a 2,3-dihydroquinoline ring. The 2-position of the quinoline ring is connected via a methylene group to the nitrogen of a pyrrolidine ring, which has a carboxylic acid group attached. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>

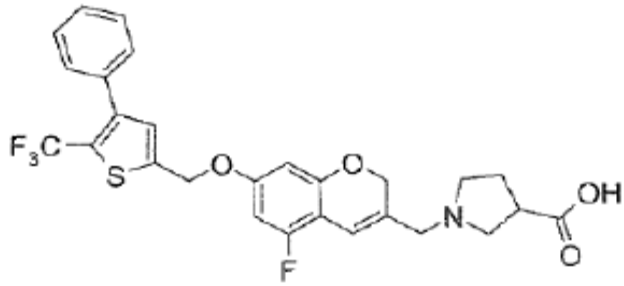
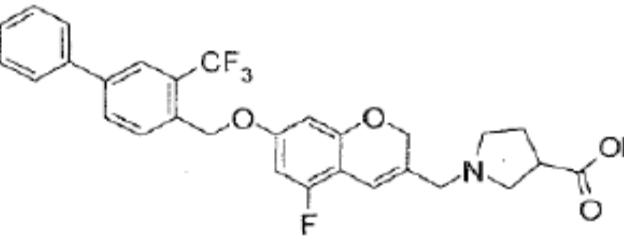
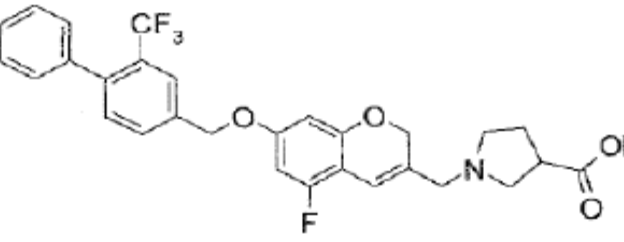
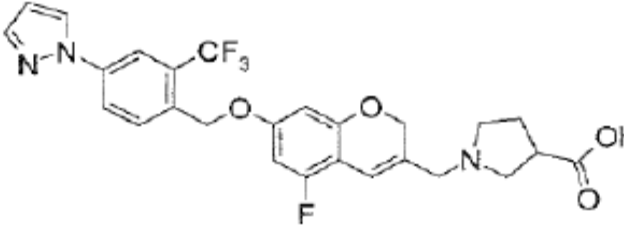
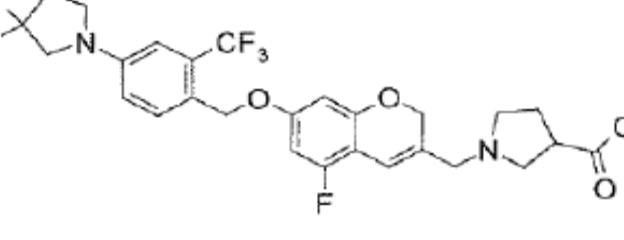
[Tabla 66]

Ej49	
Ej50	
Ej51	
Ej52	
Ej53	
Ej54	

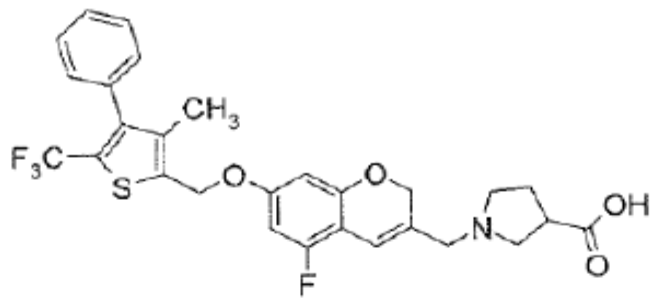
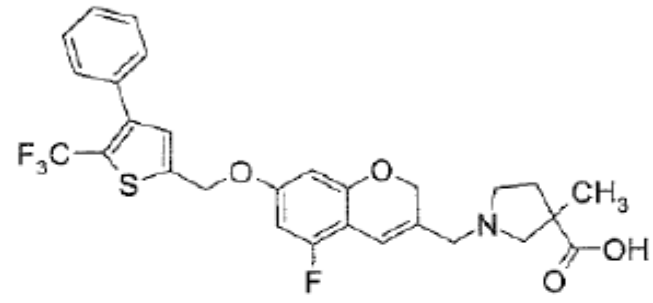
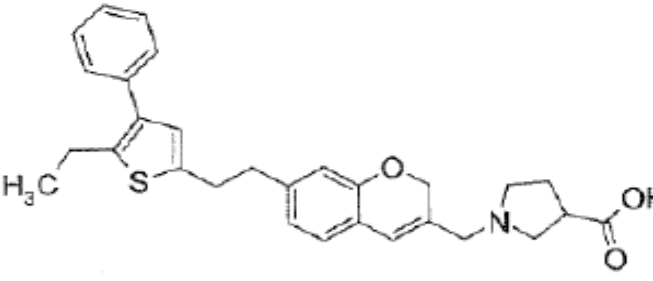
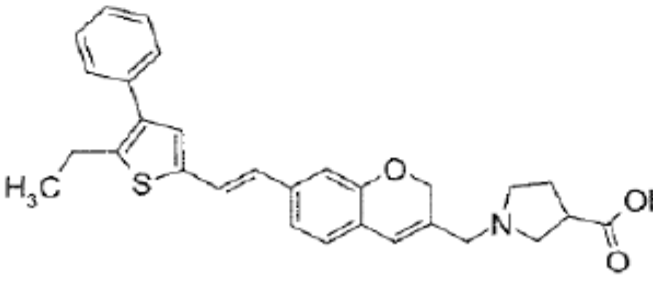
[Tabla 67]

Ej55	 <chem>CC(C)C1=C(C(=S1)COc2ccc3c(Oc4ccccc4C(F)(F)F)ccc3)COC(=O)O</chem>
Ej56	 <chem>CC(C)C1=C(C(=S1)COc2cc(F)c(Oc3ccccc3)cc2)COC(=O)O</chem>
Ej57	 <chem>CC(C)C1=C(C)C(=S1)COc2ccc3c(Oc4ccccc4)ccc3F)COC(=O)O</chem>
Ej58	 <chem>CC(C)C1=CC(=C(C(F)(F)F)C(F)(F)F)C=C1COc2cc(F)c(Oc3ccccc3)cc2)COC(=O)O</chem>
Ej59	 <chem>CC1=C(C)N=C(S1)COc2cc(F)c(Oc3ccccc3)cc2)COC(=O)O</chem>

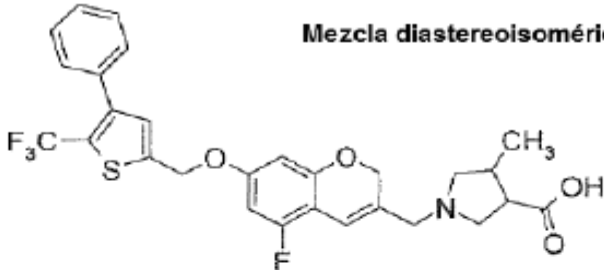
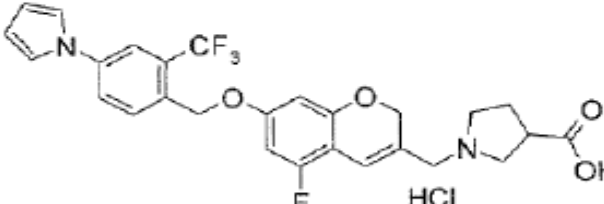
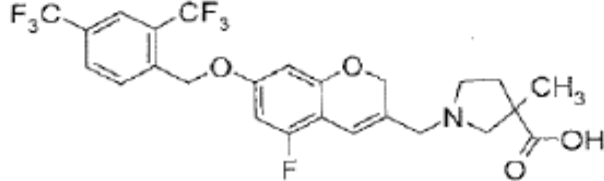
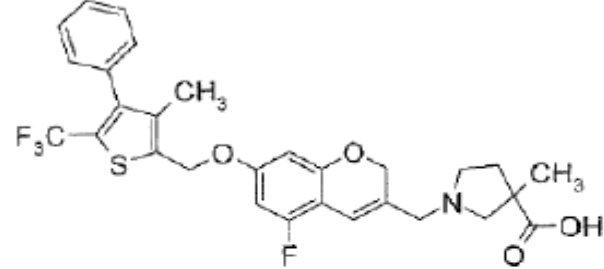
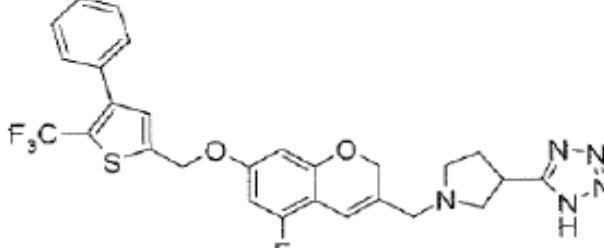
[Tabla 68]

Ej60	
Ej61	
Ej62	
Ej63	
Ej64	

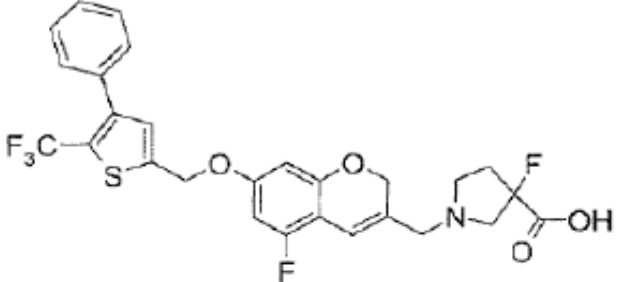
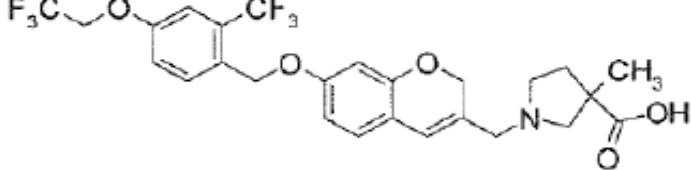
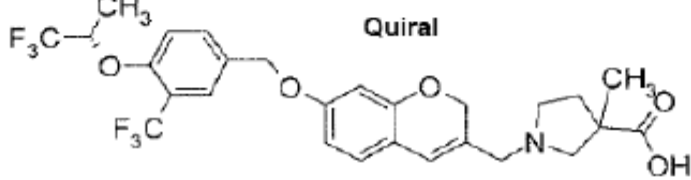
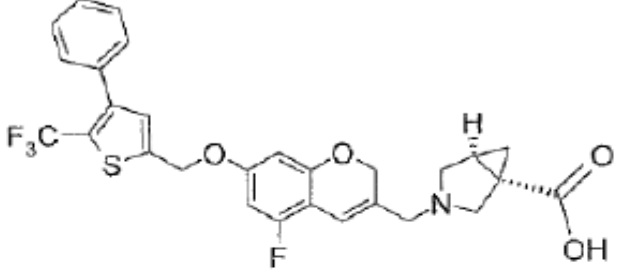
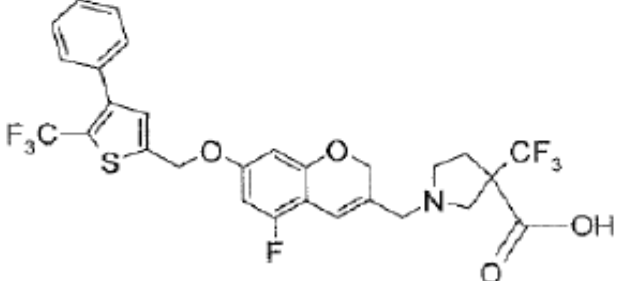
[Tabla 69]

Ej65	
Ej66	
Ej67	
Ej68	

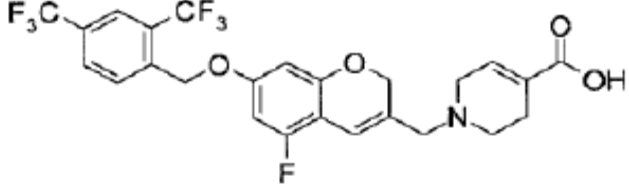
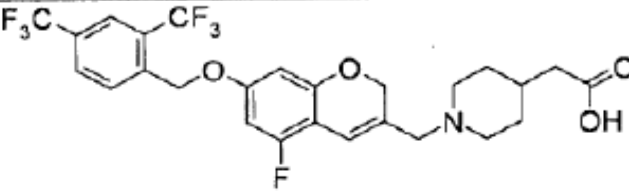
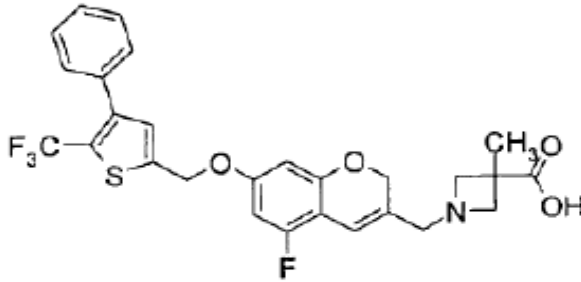
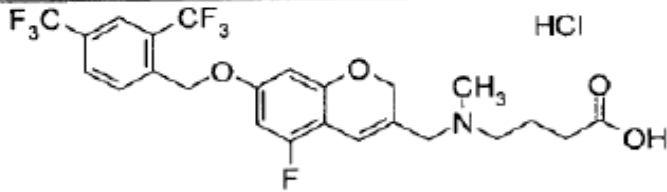
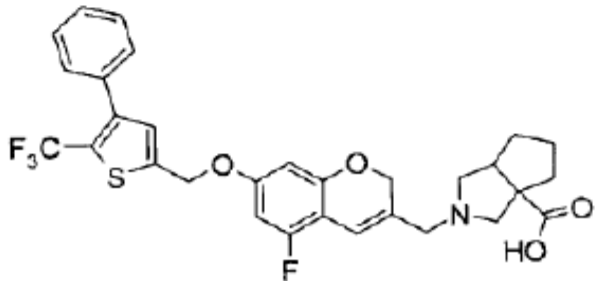
[Tabla 70]

Ej69	<p style="text-align: right;">Mezcla diastereoisomérica</p> 
Ej70	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
Ej71	
Ej72	
Ej73	

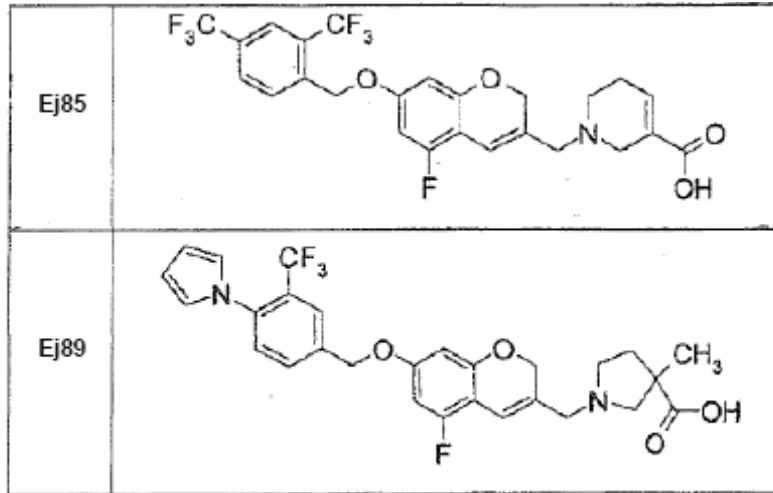
[Tabla 71]

Ej74	
Ej75	
Ej76	
Ej77	
Ej78	

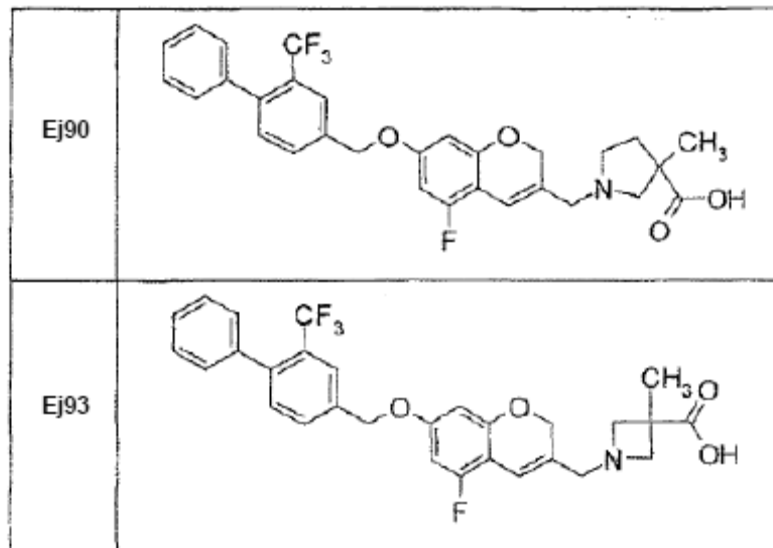
[Tabla 72]

Ej79	
Ej80	
Ej81	
Ej82	
Ej84	

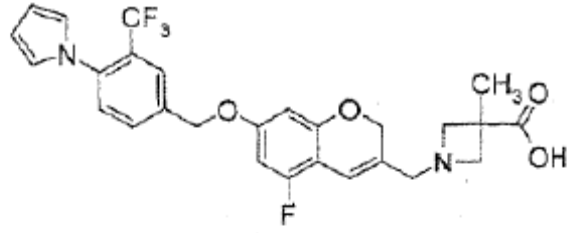
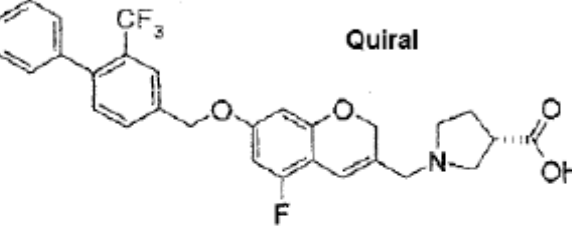
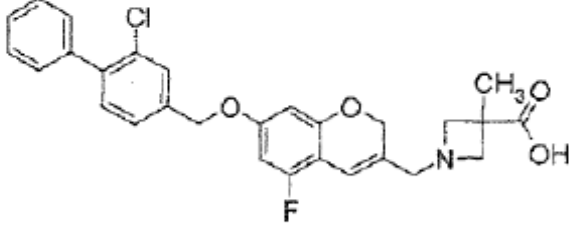
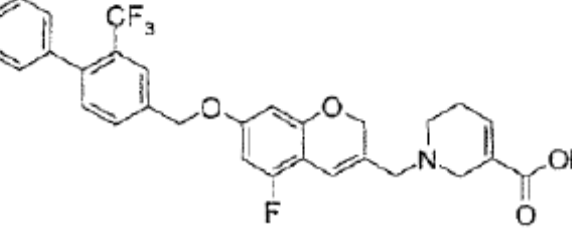
[Tabla 73]



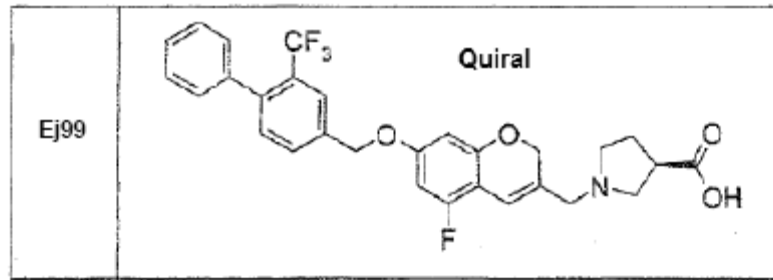
[Tabla 74]



[Tabla 75]

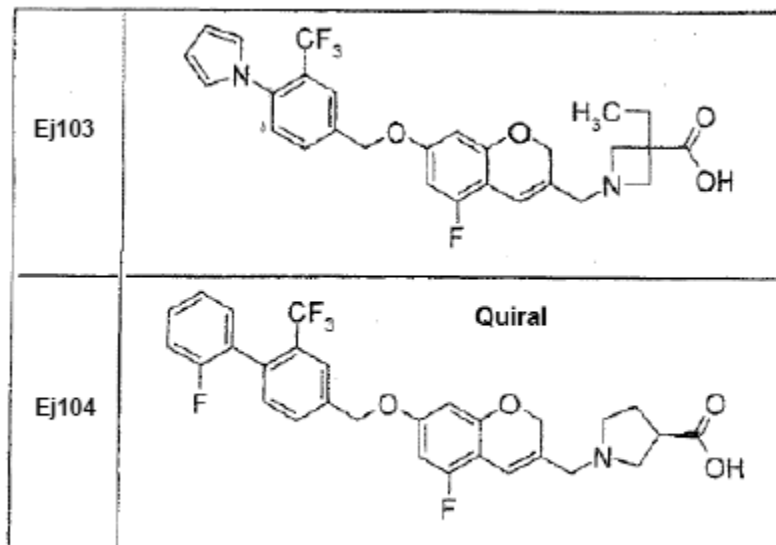
Ej94	
Ej96	<p>Quiral</p> 
Ej97	
Ej98	

[Tabla 76]

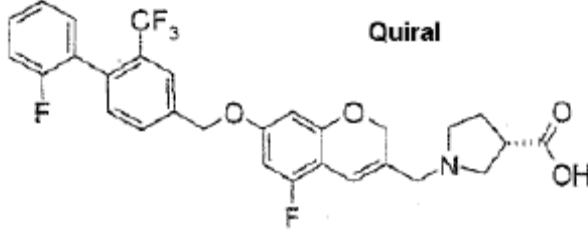
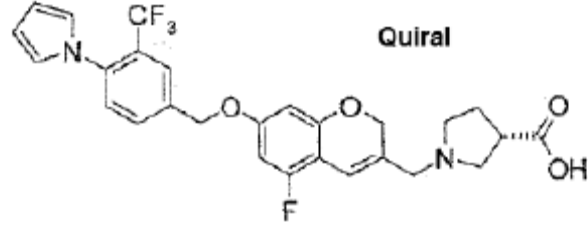
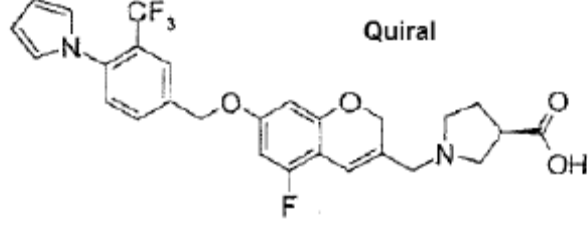
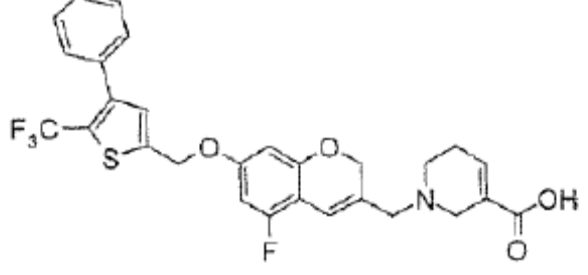


[Tabla 77]

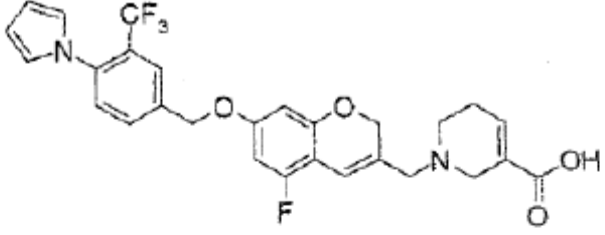
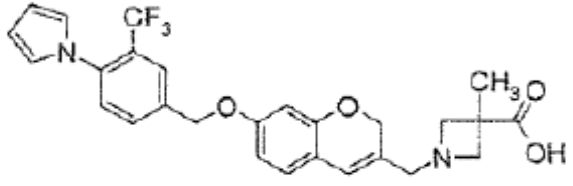
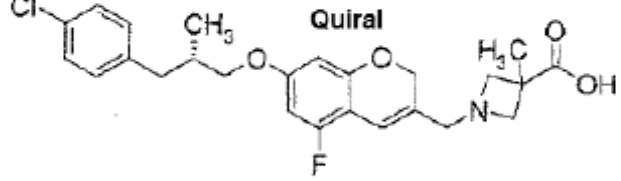
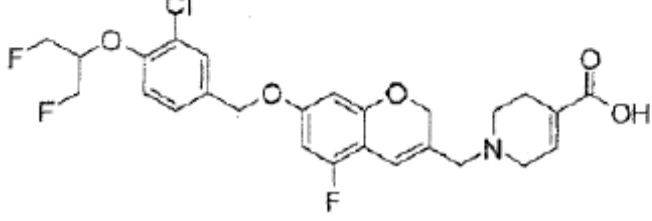
5



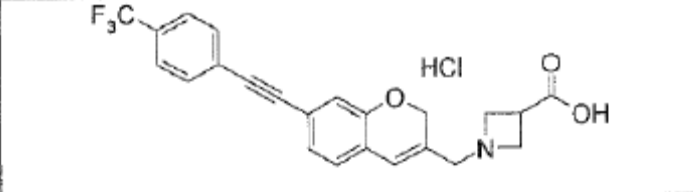
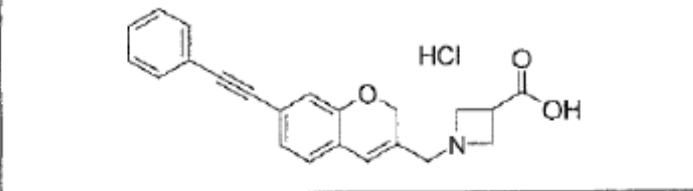
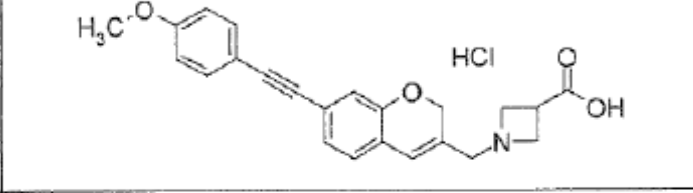
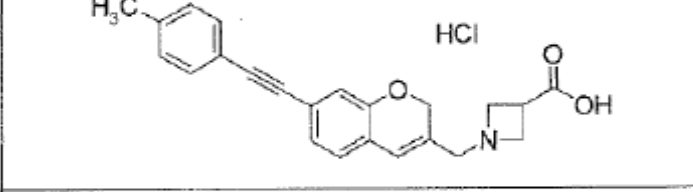
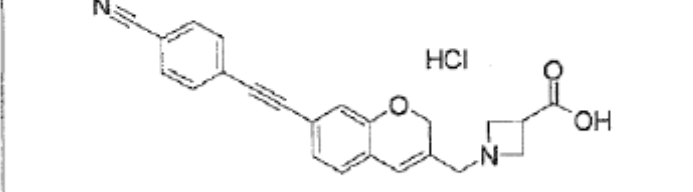
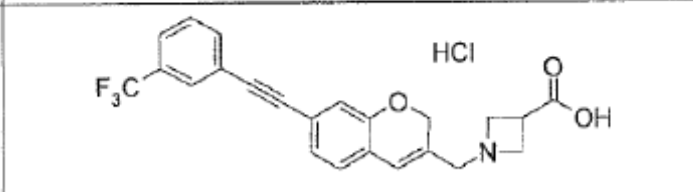
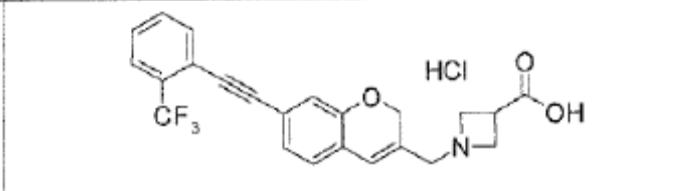
[Tabla 78]

Ej108	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
Ej109	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
Ej111	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
Ej112	

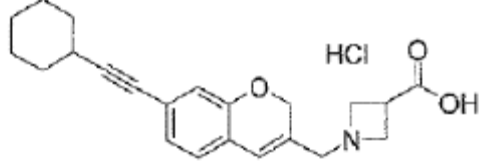
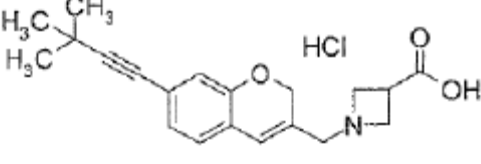
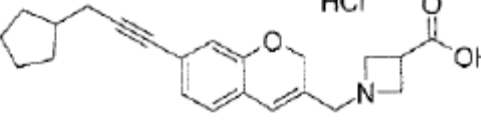
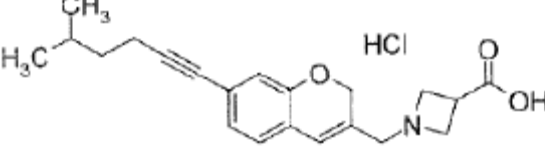
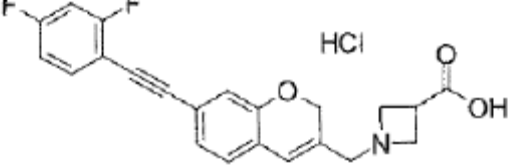
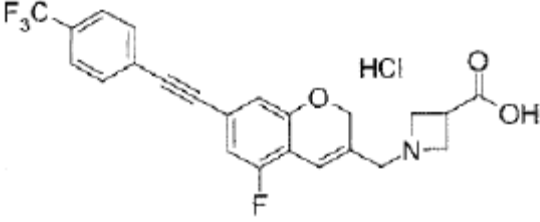
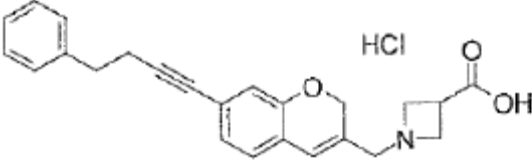
[Tabla 79]

Ej113	
Ej116	
Ej117	
Ej118	

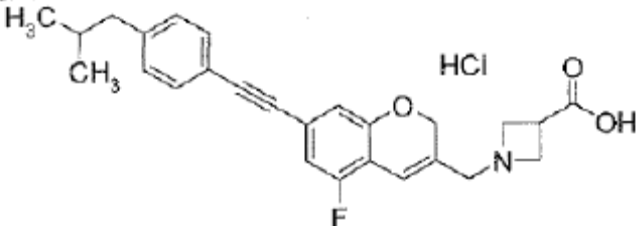
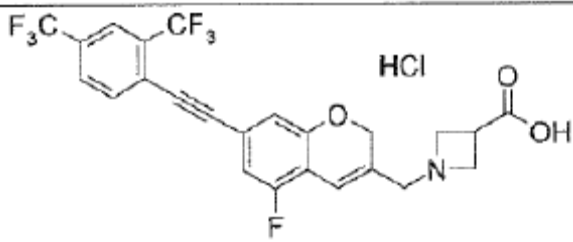
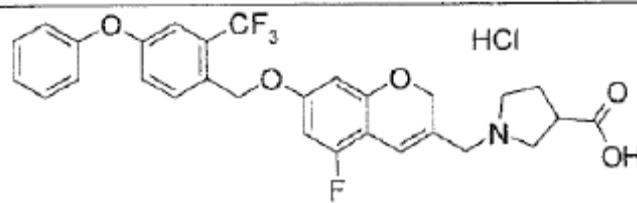
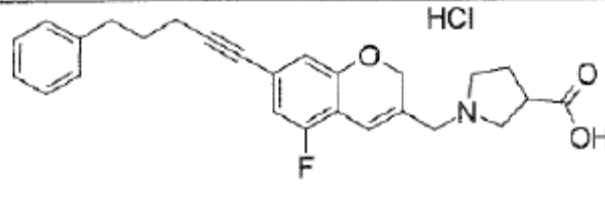
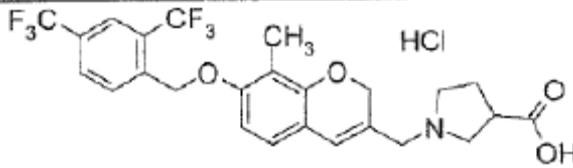
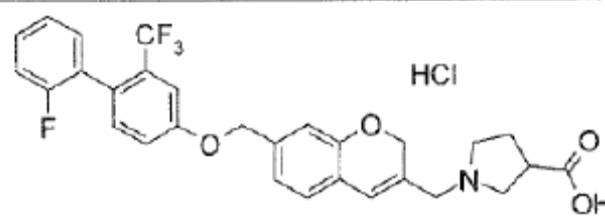
[Tabla 80]

Ej119	 <chem>COc1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>
Ej120	 <chem>c1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>
Ej121	 <chem>COc1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>
Ej122	 <chem>Cc1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>
Ej123	 <chem>N#Cc1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>
Ej124	 <chem>COc1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>
Ej125	 <chem>COc1ccc(C#CC2=CC=C3C=C(C=C2)OC3CNC(C)C(=O)O)cc1.[Cl-]</chem>

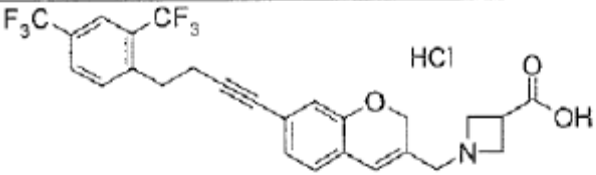
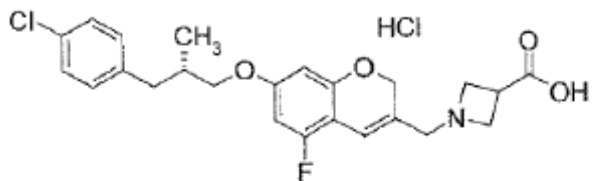
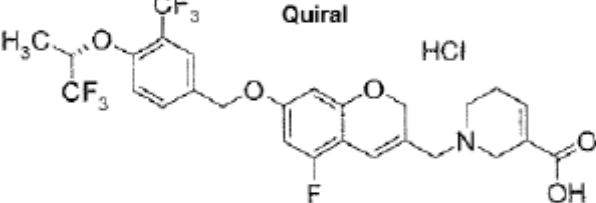
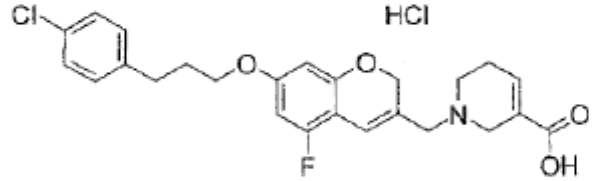
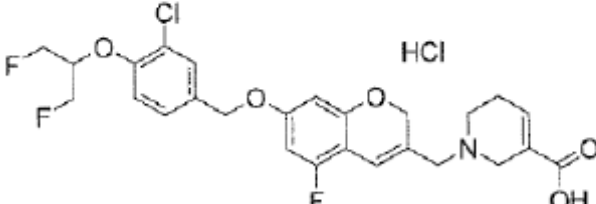
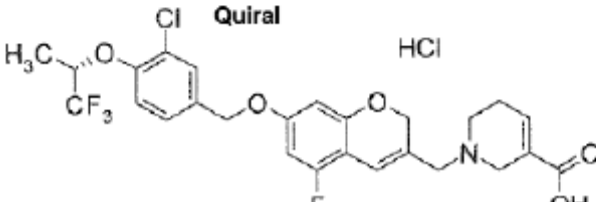
[Tabla 81]

Ej126	
Ej127	
Ej128	
Ej129	
Ej130	
Ej131	
Ej132	

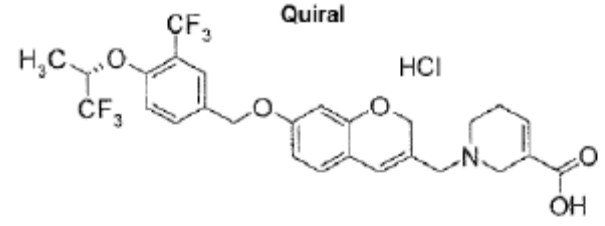
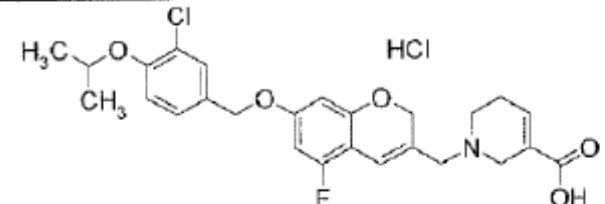
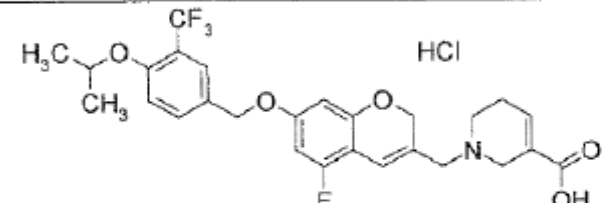
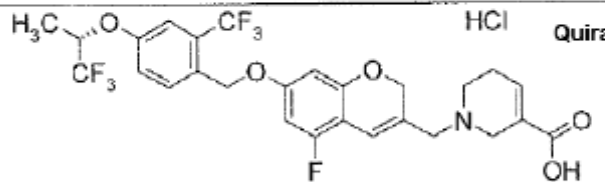
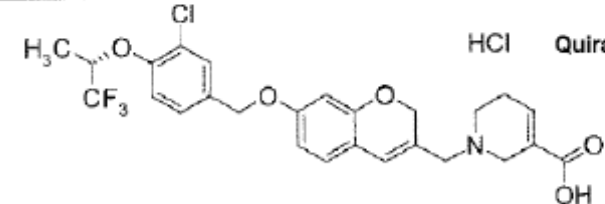
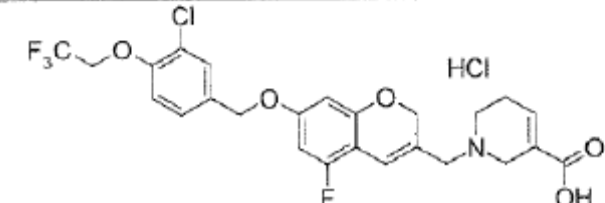
[Tabla 82]

Ej133	
Ej134	
Ej135	
Ej136	
Ej137	
Ej138	

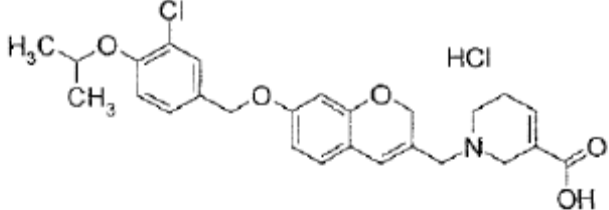
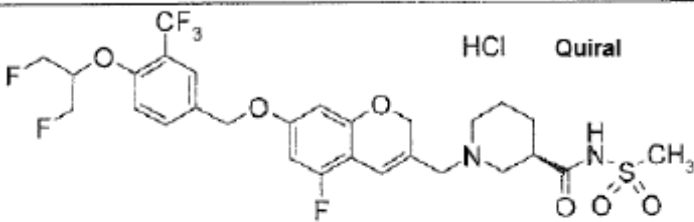
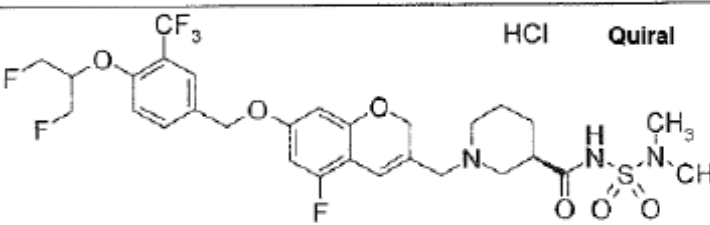
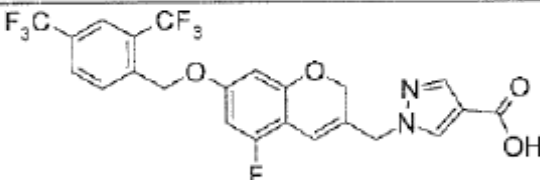
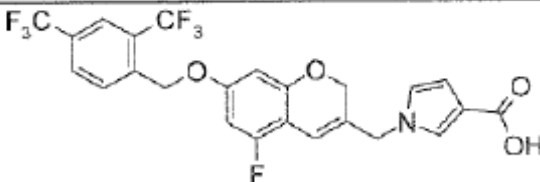
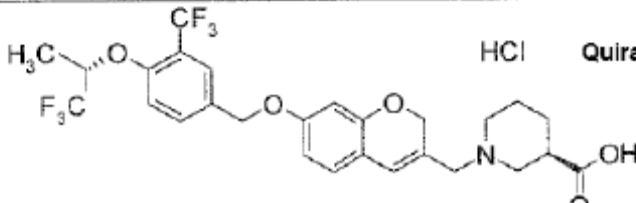
[Tabla 83]

Ej139	
Ej140	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
Ej141	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 
Ej142	
Ej143	
Ej144	<p style="text-align: center;">Quiral</p> 

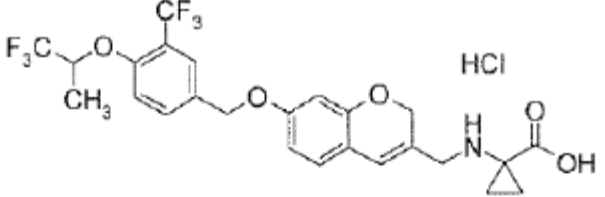
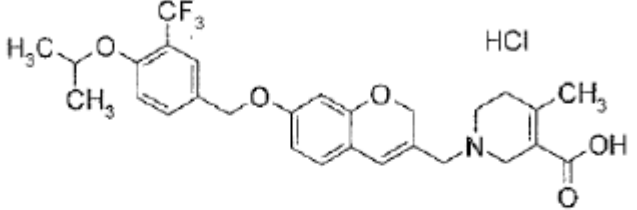
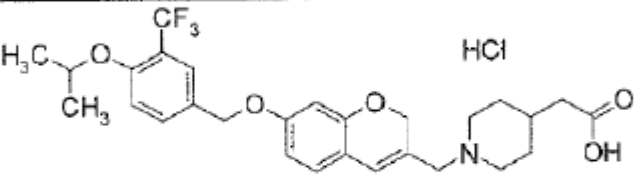
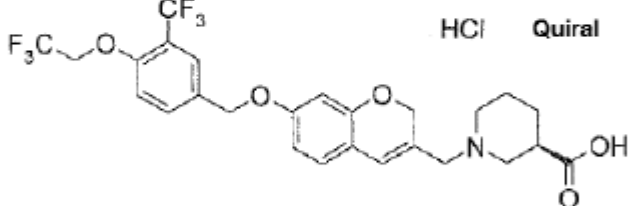
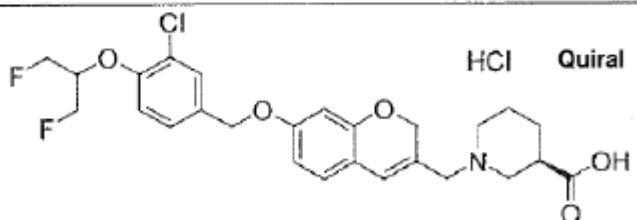
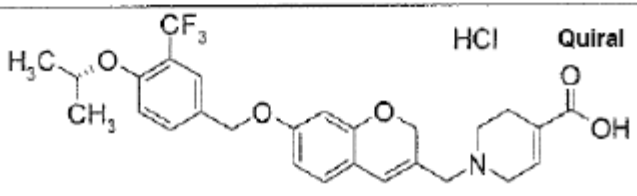
[Tabla 84]

Ej145	<p style="text-align: center;">Quiral</p>  <p style="text-align: center;">HCl</p>
Ej146	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
Ej147	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
Ej148	 <p style="text-align: center;">HCl Quiral</p>
Ej149	 <p style="text-align: center;">HCl Quiral</p>
Ej150	 <p style="text-align: center;">HCl</p>

[Tabla 85]

Ej151	 <p>HCl</p>
Ej152	 <p>HCl Quiral</p>
Ej153	 <p>HCl Quiral</p>
Ej154	
Ej155	
Ej156	 <p>HCl Quiral</p>

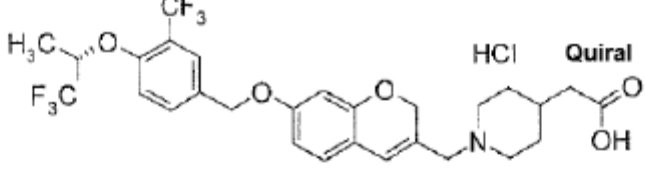
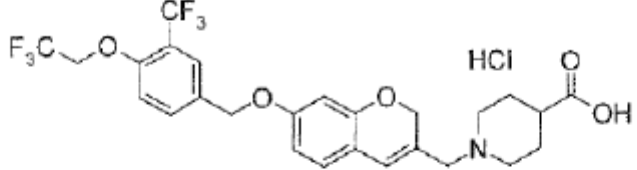
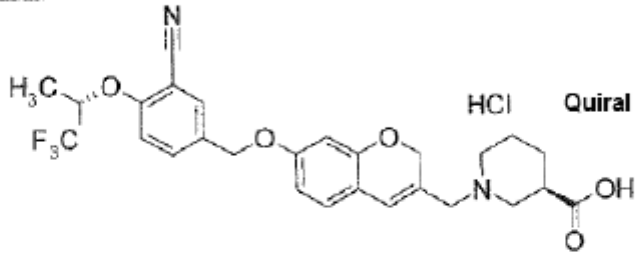
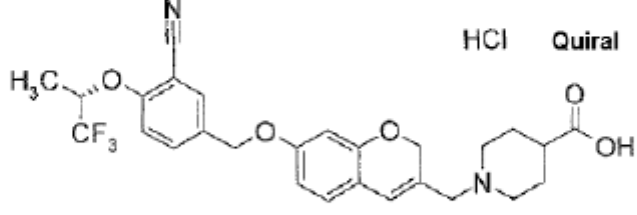
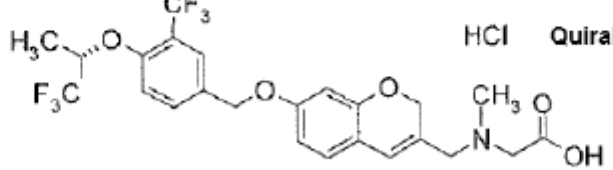
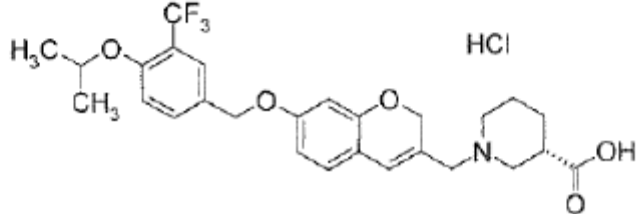
[Tabla 86]

Ej157	 <p>HCl</p>
Ej158	 <p>HCl</p>
Ej159	 <p>HCl</p>
Ej160	 <p>HCl Quiral</p>
Ej161	 <p>HCl Quiral</p>
Ej162	 <p>HCl Quiral</p>

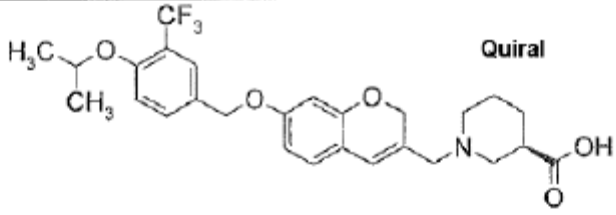
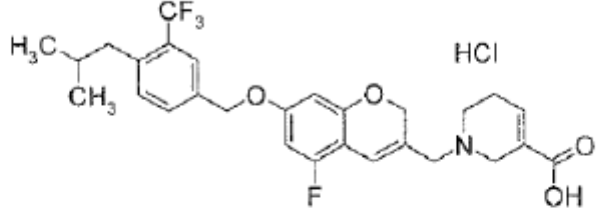
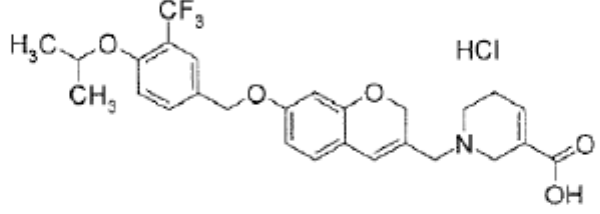
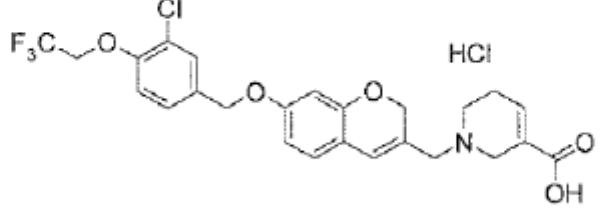
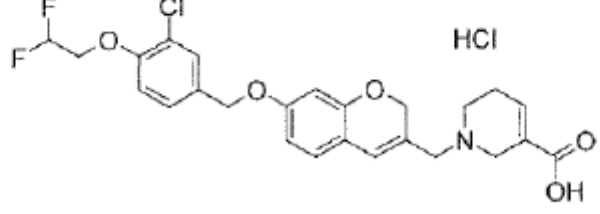
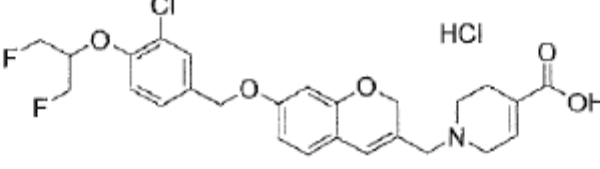
[Tabla 87]

Ej163	<p>HCl</p>
Ej164	<p>HCl Quiral</p>
Ej165	<p>HCl</p>
Ej166	<p>HCl Quiral</p>
Ej167	<p>HCl</p>
Ej168	<p>HCl Quiral</p>
Ej169	<p>HCl</p>

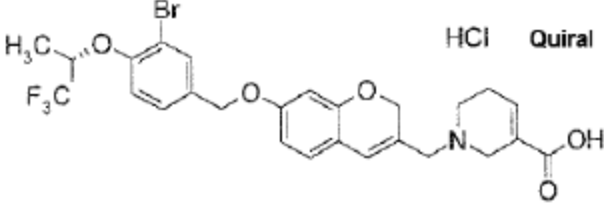
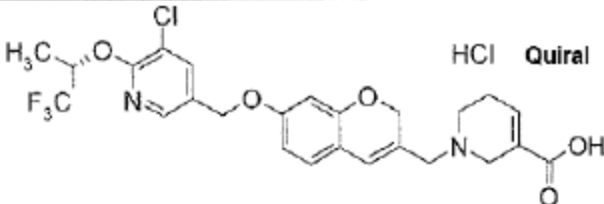
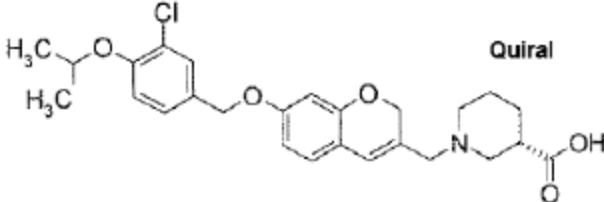
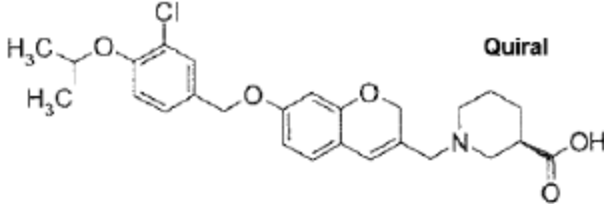
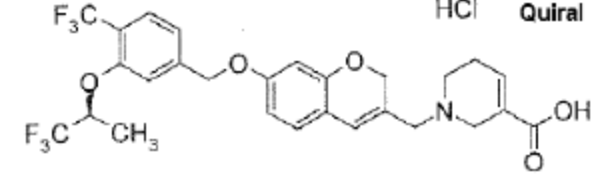
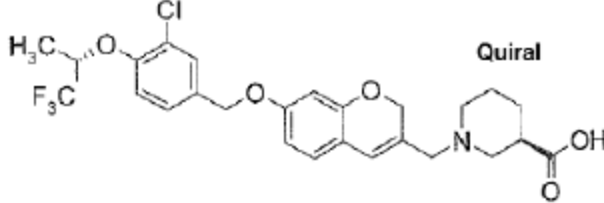
[Tabla 88]

Ej170	
Ej171	
Ej172	
Ej173	
Ej174	
Ej175	

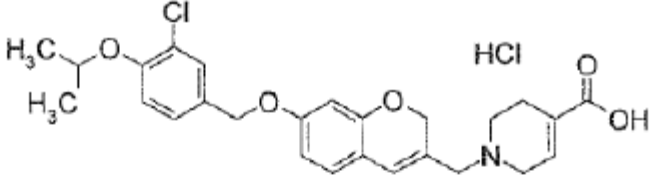
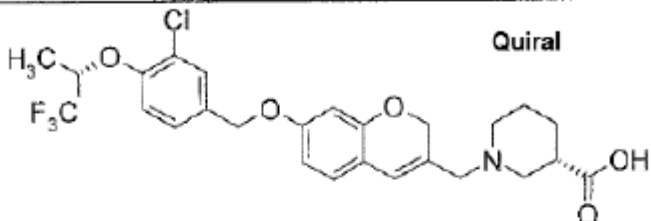
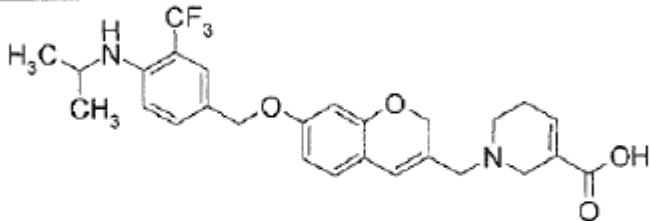
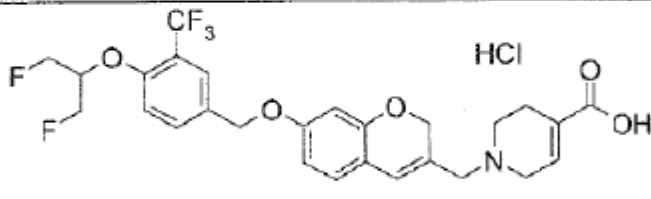
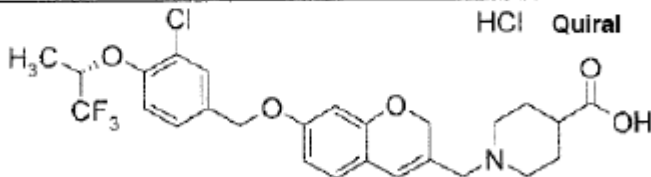
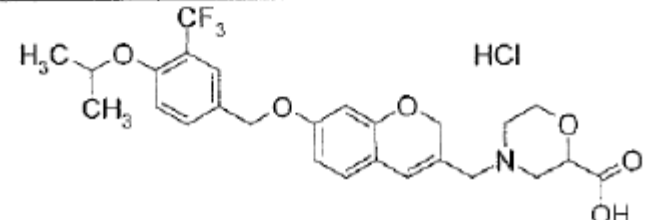
[Tabla 89]

Ej176	 <p style="text-align: right;">Quiral</p>
Ej177	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
Ej178	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
Ej179	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
Ej180	 <p style="text-align: right;">HCl</p>
Ej181	 <p style="text-align: right;">HCl</p>

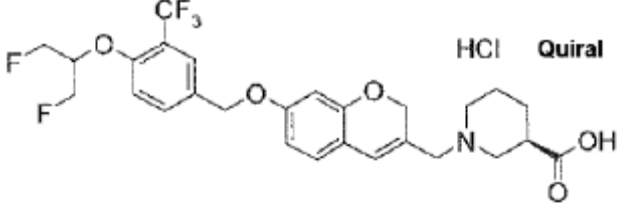
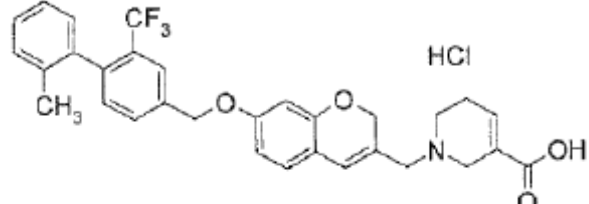
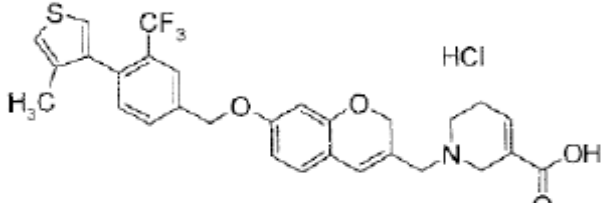
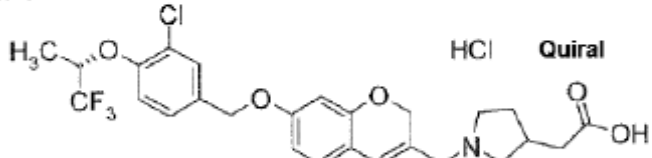
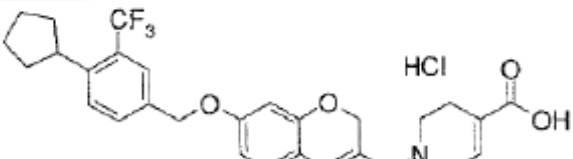
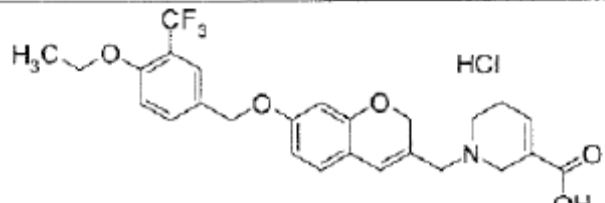
[Tabla 90]

Ej182	 <p>HCl Quiral</p>
Ej183	 <p>HCl Quiral</p>
Ej184	 <p>Quiral</p>
Ej185	 <p>Quiral</p>
Ej186	 <p>HCl Quiral</p>
Ej187	 <p>Quiral</p>

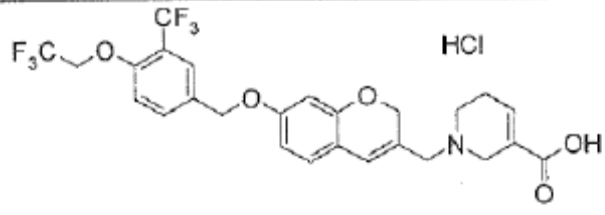
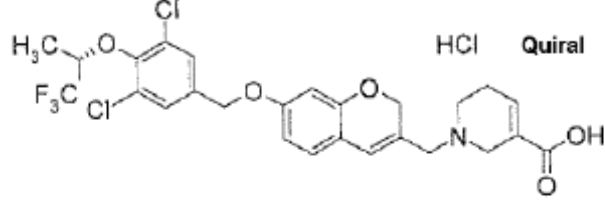
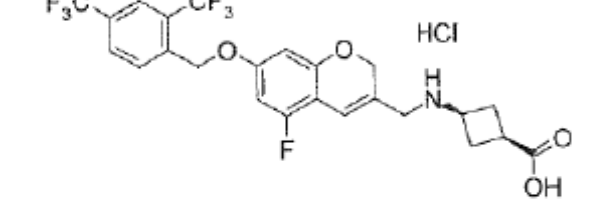
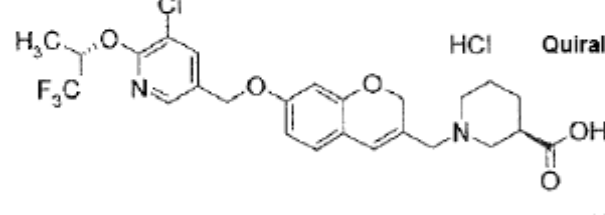
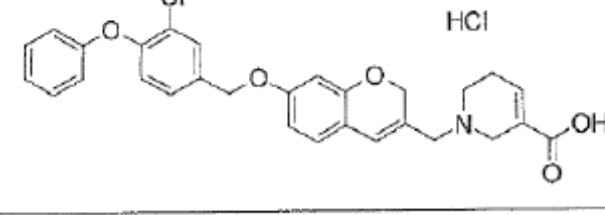
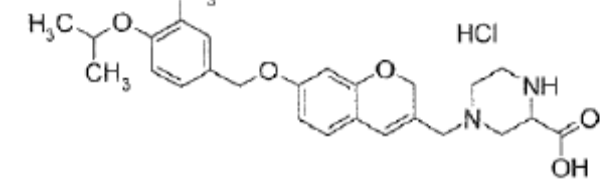
[Tabla 91]

Ej188	 <p>HCl</p>
Ej189	 <p>Quiral</p>
Ej190	
Ej191	 <p>HCl</p>
Ej192	 <p>HCl Quiral</p>
Ej193	 <p>HCl</p>

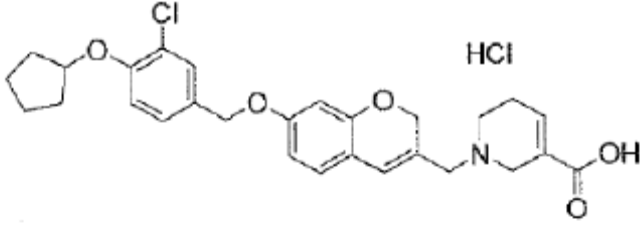
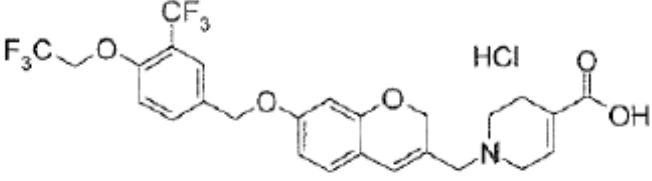
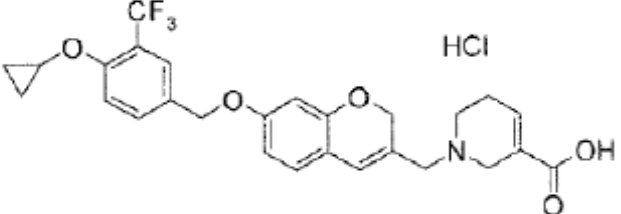
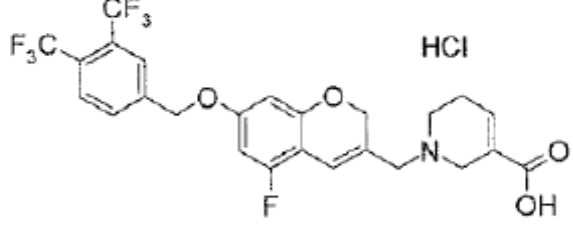
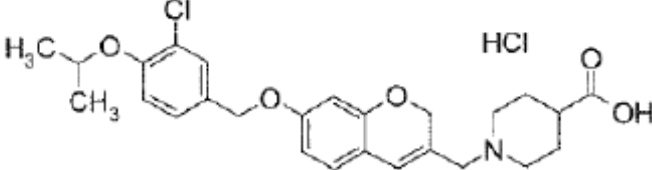
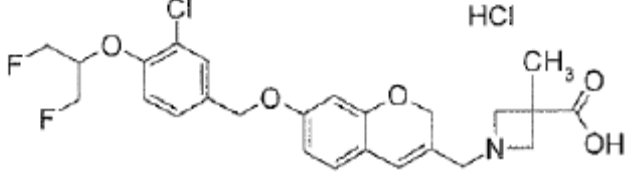
[Tabla 92]

Ej194	 <p>HCl Quiral</p>
Ej195	 <p>HCl</p>
Ej196	 <p>HCl</p>
Ej197	 <p>HCl Quiral</p>
Ej198	 <p>HCl</p>
Ej199	 <p>HCl</p>

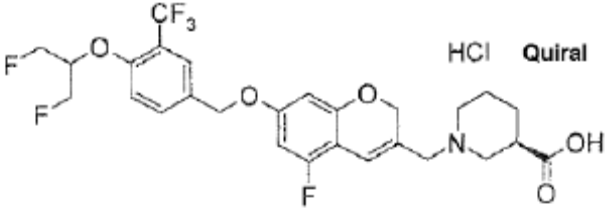
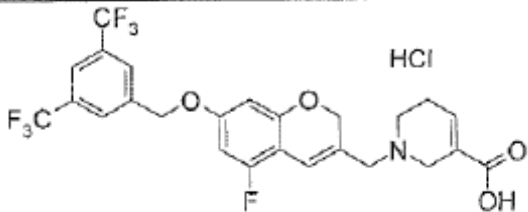
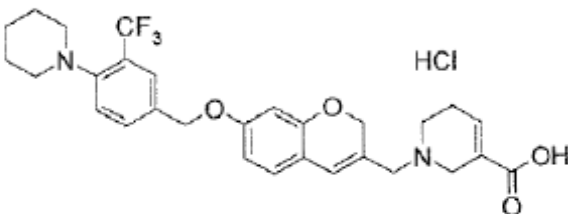
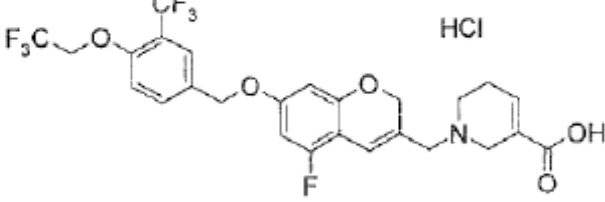
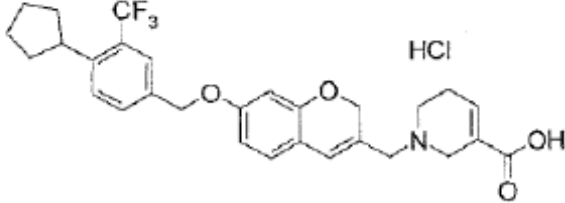
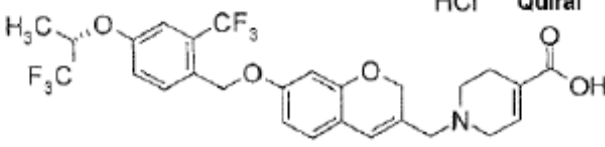
[Tabla 93]

Ej200	 <p>HCl</p>
Ej201	 <p>HCl Quiral</p>
Ej202	 <p>HCl</p>
Ej203	 <p>HCl Quiral</p>
Ej204	 <p>HCl</p>
Ej205	 <p>HCl</p>

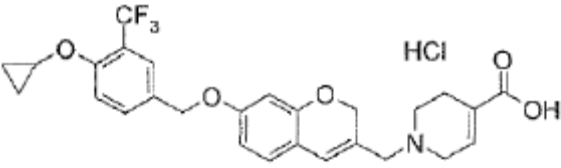
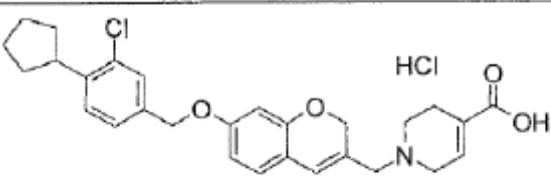
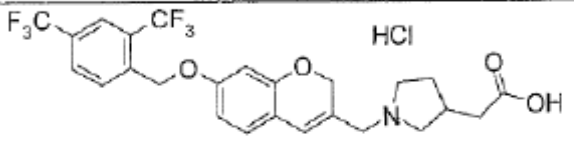
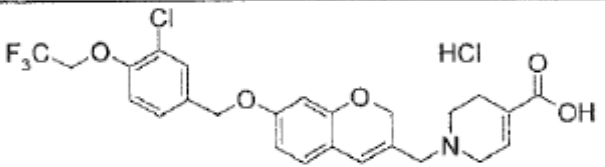
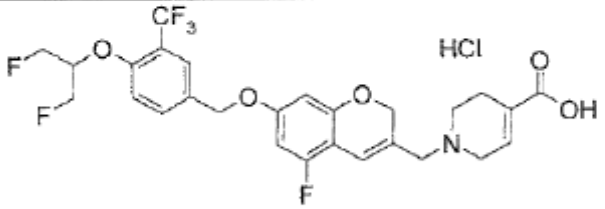
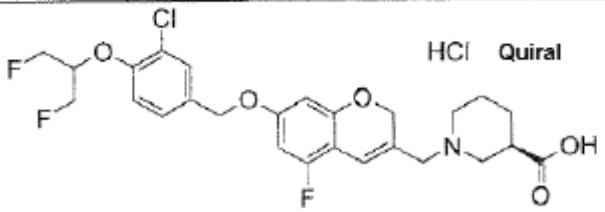
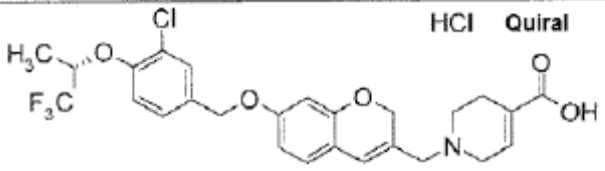
[Tabla 94]

Ej206	 <p>HCl</p>
Ej207	 <p>HCl</p>
Ej208	 <p>HCl</p>
Ej209	 <p>HCl</p>
Ej210	 <p>HCl</p>
Ej211	 <p>HCl</p>

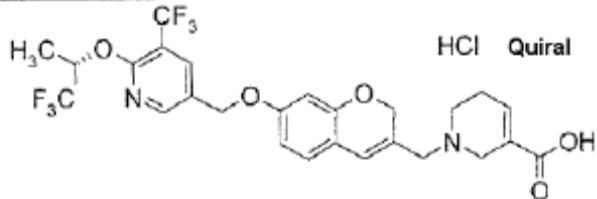
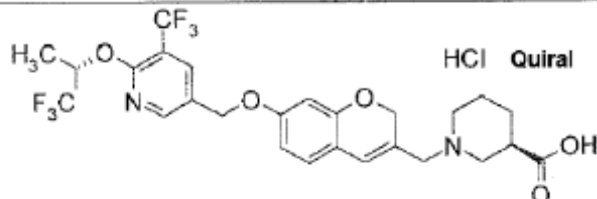
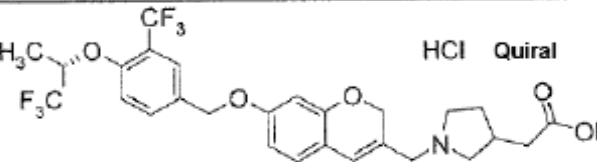
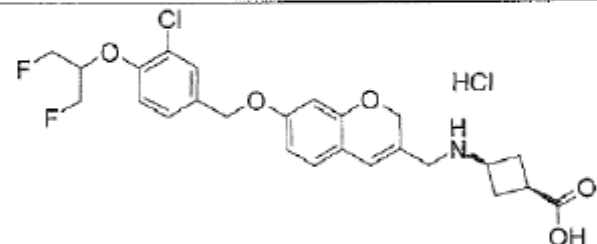
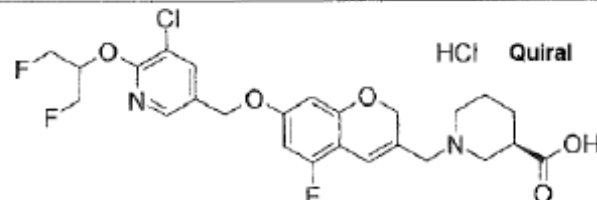
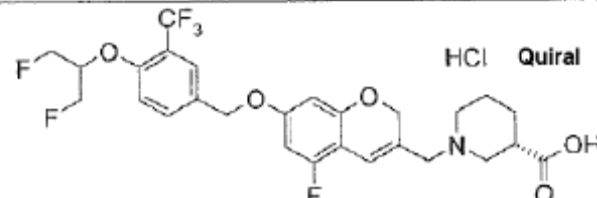
[Tabla 95]

Ej212	 <p>HCl Quiral</p>
Ej213	 <p>HCl</p>
Ej214	 <p>HCl</p>
Ej215	 <p>HCl</p>
Ej216	 <p>HCl</p>
Ej217	 <p>HCl Quiral</p>

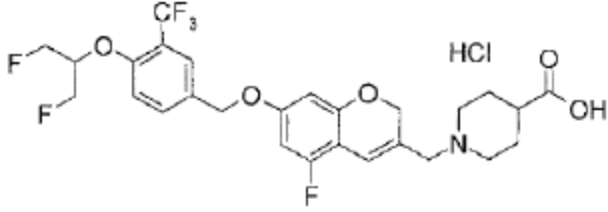
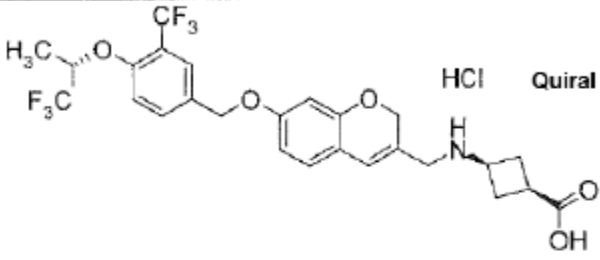
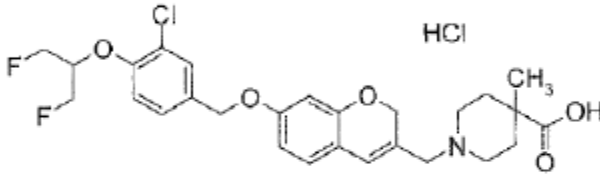
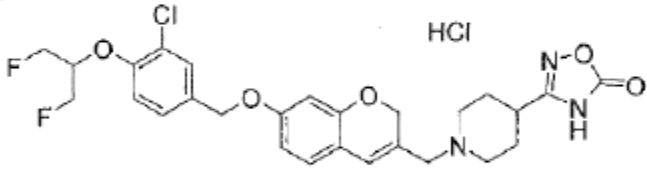
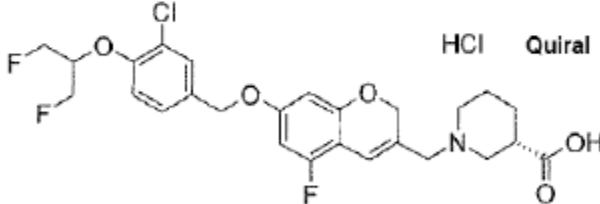
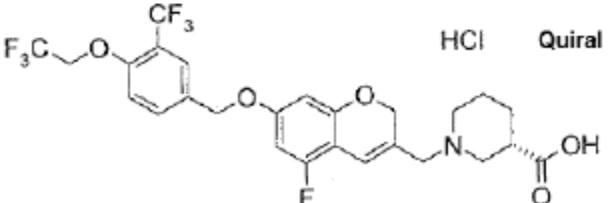
[Tabla 96]

Ej218	 <p>HCl</p>
Ej219	 <p>HCl</p>
Ej220	 <p>HCl</p>
Ej221	 <p>HCl</p>
Ej222	 <p>HCl</p>
Ej223	 <p>HCl Quiral</p>
Ej224	 <p>HCl Quiral</p>

[Tabla 97]

Ej225	 <p>HCl Quiral</p>
Ej226	 <p>HCl Quiral</p>
Ej227	 <p>HCl Quiral</p>
Ej228	 <p>HCl</p>
Ej229	 <p>HCl Quiral</p>
Ej230	 <p>HCl Quiral</p>

[Tabla 98]

Ej231	 <p>HCl</p>
Ej232	 <p>HCl Quiral</p>
Ej233	 <p>HCl</p>
Ej234	 <p>HCl</p>
Ej235	 <p>HCl Quiral</p>
Ej236	 <p>HCl Quiral</p>

ES 2 570 155 T3

[Tabla 99]

Pr	DATOS
Pr1	MS+:396
Pr2	MS+:281
Pr2-1	MS+:267
Pr2-2	MS+:385
Pr2-3	MS+:281
Pr2-4	MS-:387
Pr3	NMR:2,56(2H,t,J=6,0Hz),4,44(2H,t,J=6,0Hz),5,18(2H,s),5,81(1H,d,J=2,6Hz),6,98(1H,dd,J=2,6,8,9Hz),7,32-7,48(5H,m),7,73(1H,d,J=8,9Hz),10,22(1H,s)
Pr4	MS-:209
Pr5	MS+:253
Pr5-1	MS+:267
Pr6	MS+:361
Pr6-1	NMR:2,36(3H,s),3,36(3H,s),4,86(2H,d),5,21(2H,s),6,41(1H,d),6,56(1H,dd),7,76(1H,d),9,57(1H,s)
Pr6-2	MS+:261
Pr6-3	MS+:273
Pr6-4	NMR:0,91(3H,t),1,55-1,66(2H,m),2,57(2H,t),3,86(3H,s),4,96(2H,s),6,81(1H,d),6,88(1H,s),7,05(1H,s),7,16(1H,d),7,21(1H,dd),7,38(1H,d),7,46(1H,d),7,56(1H,d),7,63(1H,s),9,57(1H,s)
Pr6-5	MS-:335
Pr6-6	MS+:397
Pr6-7	MS+:395
Pr6-8	MS+:257
Pr6-9	MS+:451
Pr6-10	MS+:271
Pr6-11	MS+:221
Pr7	MS+:256
Pr8	MS+:237
Pr9	ESI-:199
Pr9-1	MS-:195
Pr9-2	MS+:235
Pr9-3	MS-:195
Pr9-4	MS+:183
Pr10	MS+:425
Pr10-1	MS+:303
Pr11	NMR:5,04(2H,d,J=1,3Hz),7,09-7,16(2H,M),7,59(1H,d,J=8,4Hz),7,67(1H,s),9,61(1H,s)
Pr11-1	NMR:5,08(2H,d),7,04-7,07(1H,m),7,29(1H,dd),7,74-7,77(1H,m),9,68(1H,s)
Pr12	MS+:303
Pr12-1	MS+:317
Pr12-2	NMR:3,87(3H,s),3,90(3H,s),6,51-6,56(2H,m),10,15(1H,d)
Pr12-3	ESI-:151
Pr12-4	NMR:3,67(2H,s),5,41(2H,s),6,90(1H,dd),7,05(1H,d),7,47(1H,d),7,56(1H,s),8,02(1H,d),8,08-8,20(2H,m),9,57(1H,s)
Pr13	MS+:327
Pr13-1	MS+:387

ES 2 570 155 T3

[Tabla 100]

Pr14	NMR:1,31(2H,d),4,89-4,99(1H,m),7,49(1H,d),8,09(1H,dd),8,13(1H,dd)
Pr14-1	MS+:319
Pr14-2	4,56(2H,dt),6,45(1H,tt),7,41(1H,d),7,86(1H,dd),8,07(1H,d)
Pr14-3	ESI+:349,351
Pr14-4	ESI+:284
Pr14-5	NMR:1,46(3H,d),3,91(3H,s),5,66-5,76(1H,m),7,56(1H,d),7,85(1H,d),7,96(1H,s)
Pr14-6	ESI+:283
Pr14-7	EI+:316
Pr14-8	ESI+:299
Pr14-9	ESI+:222
Pr14-10	EI:302
Pr14-11	EI:215
Pr14-12	NMR:1,49(3H,d),3,87(3H,s),5,12-5,21(1H,m),8,00(2H,s)
Pr14-13	ESI+:230
Pr14-14	EI+:227
Pr14-15	ESI+:338
Pr14-16	EI:243
Pr15	MS+:310
Pr15-1	MS+:293
Pr15-2	MS+:271
Pr15-3	ESI+:262
Pr15-4	ESI+:274
Pr16	MS+:226
Pr17	NMR:3,87(3H,s),7,66-7,73(1H,m),7,80-7,87(1H,m),7,94-8,00(1H,m)
Pr18	NMR:1,24(3H,t),2,81(2H,q),3,82(3H,s),7,72(1H,s)
Pr18-1	EI+:223
Pr18-2	NMR:3,87(3H,s),7,58(1H,t),7,98(1H,ddd),8,10(1H,dd)
Pr18-3	EI+:222
Pr18-4	ESI+:245
Pr18-5	ESI+:245
Pr18-6	EI+:238
Pr19	MS+:270
Pr20	MS+:319,321
Pr21	MS+:323
Pr22	MS+:296
Pr23	MS+:381,383
Pr23-1	NMR:0,93(3H,d),2,00-2,13(1H,m),2,46-2,53(1H,m),2,69(1H,dd),3,39(1H,dd),3,51(1H,dd),7,23(2H,d),7,35(2H,d)
Pr24	MS+:235
Pr25	MS+:292
Pr25-1	NMR:3,93(3H,s),6,30(2H,dd),7,01(2H,dd),7,69(1H,d),8,32(2H,s)
Pr26	NMR:0,06(9H,s),2,60(2H,t),3,02(2H,t),7,84(1H,d),7,97(1H,s),8,04(1H,d)
Pr27	NMR:0,91(3H,t,J=7,3Hz),1,55-1,66(2H,m),2,56(2H,t,J=7,9Hz),3,81(3H,s),4,92(2H,d,J=1,0Hz),5,03(2H,s),6,54(1H,d,J=2,3Hz),6,66(1H,dd,J=2,4,8,5 Hz),6,78(1H,dd,J=1,3,7,6Hz),6,88(1H,d,J=1,3Hz),7,26(1H,d,J=7,6Hz),7,34(1H,d,J=8,5Hz),7,58(1H,s),9,51(1H,s)
Pr27-1	MS+:319
Pr27-2	MS+:409

ES 2 570 155 T3

[Tabla 101]

Pr27-3	MS+:375
Pr27-4	MS+:435,437
Pr27-5	MS+:389
Pr27-6	MS+:395
Pr28	MS-:401
Pr28-1	MS+:389
Pr28-2	MS+:351
Pr28-3	NMR:4,93(2H,d),5,28(2H,s),6,59(1H,d),6,71(1H,dd),7,35(1H,d),7,58(1H,m),7,66(2H,d),7,78(2H,d),9,51(1H,s)
Pr28-4	NMR:4,93(2H,d),5,27(2H,s),6,57(1H,d),6,69(1H,dd),7,36(1H,d),7,58-7,63(2H,m),7,72-7,75(2H,m),7,81(1H,d),9,52(1H,s)
Pr28-5	MS-:415
Pr28-6	NMR:2,71(2H,t,J=6,4Hz),4,50(2H,t,J=6,4Hz),5,18(2H,s),6,63(1H,d,J=2,4Hz),6,71(1H,dd,J=2,4,8,8Hz),7,32-7,47(5H,m),7,69(1H,d,J=8,8Hz)
Pr28-7	MS+:439
Pr28-8	MS+:331
Pr28-9	NMR:2,57(2H,t,J=6,0Hz),4,50(2H,t,J=6,0Hz),5,42(2H,s),6,85(1H,d,J=2,6Hz),7,00(1H,dd,J=2,6,8,9Hz),7,77(1H,d,J=8,9Hz),8,04(1H,d,J=8,1Hz),8,12(1H,s),8,17(1H,d,J=8,1Hz),10,23(1H,s)
Pr28-10	MS+:431
Pr28-11	MS-:435
Pr28-12	NMR:4,97(2H,d),5,39(2H,s),6,48-6,51(1H,m),6,70(1H,dd),7,70(1H,d),8,02(1H,d),8,11(1H,s),8,17(1H,d),9,59(1H,s)
Pr28-14	MS+:455
Pr28-15	MS-:415
Pr28-16	MS-:419
Pr28-17	MS+:429
Pr28-18	ESI+:469
Pr28-19	NMR:0,91(3H,d),2,10-2,21(1H,m),2,45-2,53(1H,m),2,77(1H,dd),3,79-3,89(2H,m),4,95(2H,d),6,36-6,38(1H,m),6,55(1H,dd),7,22(2H,d),7,34(2H,d),7,69(1H,s),9,58(1H,s)
Pr28-20	ESI-:429
Pr28-21	ESI+:399
Pr28-22	ESI+:433
Pr28-23	ESI-:463
Pr28-24	ESI+:435
Pr28-25	MS+:365
Pr28-26	ESI+:439
Pr28-27	ESI+:381
Pr29	NMR:5,00(2H,s),7,11(1H,s),7,21-7,28(1H,m),7,43-7,52(2H,m),7,77-7,85(4H,m),9,61(1H,s)
Pr29-1	NMR:4,99(2H,d),7,04-7,06(1H,m),7,20(1H,dd),7,42-7,48(5H,m),7,55-7,59(1H,m),7,65-7,67(1H,m),9,60(1H,s)
Pr29-2	NMR:3,80(3H,s),4,98(2H,d),6,98-7,02(3H,m),7,16(1H,dd),7,43(1H,d),7,51(2H,d),7,64-7,66(1H,m),9,59(1H,s)
Pr29-3	NMR:2,34(3H,s),4,99(2H,d),7,01-7,03(1H,m),7,17(1H,dd),7,25(2H,d),7,44(1H,d),7,46(2H,d),7,64-7,66(1H,m),9,59(1H,s)
Pr29-4	NMR:5,00(2H,d),7,09-7,11(1H,m),7,24(1H,dd),7,48(1H,d),7,65-7,68(1H,m),7,76(2H,d),7,92(2H,d),9,61(1H,s)

[Tabla 102]

Pr29-5	NMR:5,00(2H,d),7,09-7,11(1H,m),7,24(1H,dd),7,47(1H,d),7,65-7,72(2H, m),7,81(1H,dm),7,88(1H,dm),7,93-7,96(1H,m),9,61(1H,s)
Pr29-6	NMR:5,00(2H,d),6,99-7,03(1H,m),7,18(1H,dd),7,49(1H,d),7,61-7,69(2H,m), 7,75(1H,t),7,84(2H,t),9,61(1H,s)
Pr29-7	NMR:1,27-1,86(10H,m),2,58-2,71(1H,m),4,95(2H,s),6,83-6,84(1H,m),7,00 (1H,dd),7,36(1H,d),7,61-7,63(1H,m),9,57(1H,s)
Pr29-8	NMR:1,22-1,36(2H,m),1,46-1,68(4H,m),1,73-1,83(2H,m),2,02-2,15(1H,m), 2,44(2H,d),4,95(2H,d),6,83-6,86(1H,m),7,01(1H,dd),7,36(1H,d),7,60-7,63(1H,m),9,57(1H,s)
Pr29-9	NMR:1,28(9H,s),4,95(2H,d),6,80-6,82(1H,m),6,98(1H,dd),7,35(1H,d),7,61-7,63(1H,m),9,57(1H,s)
Pr29-10	NMR:0,90(6H,d),1,44(2H,q),1,64-1,77(1H,m),2,44(2H,t),4,95(2H,d),6,82-6,85(1H,m), 7,00(1H,dd),7,36(1H,d),7,60-7,63(1H,m),9,57(1H,s)
Pr29-11	NMR:4,99(2H,d),7,04-7,06(1H,m),7,17-7,23(2H,m),7,42-7,49(2H,m),7,65-7,67(1H,m),7,69-7,77(1H,m),9,60(1H,s)
Pr29-12	NMR:5,03(2H,d),7,02(1H,s),7,19(1H,dd),7,76-7,85(5H,m),9,67(1H,s)
Pr29-13	NMR:2,72(2H,t),2,85(2H,t),4,95(2H,d),6,79(1H,s),6,97(1H,dd),7,19-7,26(1H,m)7,29-7,32(4H,m),7,35(1H,d),7,61 (1H,s),9,57(1H,s)
Pr29-14	NMR:1,79-1,89(2H,m),2,44(2H,t),2,72(2H,t),4,99(2H,d),6,78(1H,s),6,95(1H,dd),7,16-7,33(5H,m),7,72-7,75(1H,m),9,65(1H,s)
Pr29-15	NMR:2,84(2H,t),3,13(2H,t),4,95(2H,d),6,81(1H,s),6,97(1H,dd),7,36(1H,d), 7,61-7,64(1H,m),7,92(1H,d),8,00(1H,s),8,09(1H,d),9,56(1H,s)
Pr30	NMR:0,24(9H,s),0,88(6H,d),1,77-1,90(1H,m),2,46(2H,d),7,07(2H,d),7,37(2H,d)
Pr30-1	NMR:0,27(9H,s),7,69-7,75(2H,m),7,88(1H,s)
Pr31	NMR:0,86(6H,d),1,78-1,92(1H,m),2,49(2H,d),5,02(2H,d),6,93(1H,s),7,10(1H,dd), 7,24(2H,d),7,49(2H,d),7,76-7,77(1H,m),9,66(1H,s)
Pr31-1	NMR:5,05(2H,d),6,96(1H,s),7,13(1H,dd),7,78-7,79(1H,m),8,08(1H,d),8,16 (1H,s),8,17(1H,d),9,68(1H,s)
Pr32	NMR:1,47(3H,d),4,98-5,05(1H,m),5,96(1H,d),7,10(1H,s),7,35-7,50(5H,m)
Pr33	MS-:287
Pr33-1	NMR:4,60(1H,d),4,85(2H,d),4,90(1H,d),5,41(1H,t),7,32(1H,d),7,38(1H,dd),7,70(1H,d)
Pr33-2	EI+:226
Pr33-3	EI+:232
Pr33-4	NMR:4,60(1H,d),4,85(2H,d),4,90(1H,d),5,41(1H,t),7,32(1H,d),7,38(1H,dd),7,70(1H,d)
Pr33-5	EI+:234
Pr33-6	ESI+:259
Pr33-7	ESI+:257
Pr33-8	ESI+:223
Pr33-9	EI+:288
Pr33-10	EI+:240
Pr33-11	EI+:210
Pr33-12	ESI+:245
Pr33-13	EI:244
Pr33-14	EI:220

ES 2 570 155 T3

[Tabla 103]

Pr33-15	EI:244
Pr33-16	ESI+:260
Pr33-17	ESI+:259
Pr33-18	NMR:1,44(3H,d),4,44(2H,d),5,17-5,29(2H,m),7,25(1H,dd),7,31(1H,d),7,40(1H,d)
Pr33-19	ESI+:257
Pr33-20	ESI+:223
Pr33-21	ESI-:287
Pr34	MS+:206
Pr34-1	MS+:243
Pr34-2	MS+:198
Pr34-3	NMR:4,72(2H,d),5,87(1H,t),7-13(1H,d),7,41-7,47(2H,m),7,52-7,58(2H,m)
Pr34-4	NMR:4,62(2H,d),5,63(1H,t),7,03(1H,s),7,34-7,41(1H,m),7,43-7,49(2H,m),7,52-7,57(2H,m)
Pr34-5	NMR:1,20(3H,t),2,81(2H,q),4,58(2H,d),5,39(1H,t),6,89(1H,s),7,28-7,46(5H,m)
Pr34-6	MS+:255
Pr34-7	NMR:1,18(3H,t),2,71(2H,q),4,54(2H,d),5,50(1H,t),6,84(1H,s)
Pr34-8	MS+:255
Pr34-9	MS+:304
Pr34-10	MS-:267
Pr34-11	NMR:4,67(2H,d),5,54(1H,t),6,29(2H,t),7,48(2H,t),7,79-7,81(2H,m),7,88-7,91(1H,m)
Pr34-12	NMR:1,86(3H,s),4,69(2H,d),5,80(1H,t),7,22-7,27(2H,m),7,42-7,50(3H,m)
Pr34-13	MS+:359
Pr34-14	MS+:361
Pr34-15	MS-:240
Pr34-16	MS+:243
Pr34-17	MS+:439
Pr34-18	EI+:288
Pr34-19	EI+:255
Pr34-20	NMR:0,88(6H,d),1,85-1,97(1H,m),2,60(2H,d),4,54(2H,d),5,31(1H,t),7,40(1H,d),7,51(1H,d),7,61(1H,s)
Pr34-21	ESI+:321,323
Pr34-22	ESI+:256
Pr34-23	ESI-:287
Pr34-24	ESI+:234
Pr34-25	EI+:270
Pr34-26	EI+:266
Pr34-27	EI+:272
Pr34-28	EI+:274
Pr34-29	NMR:1,45(3H,d),4,47(2H,d),4,95-5,06(1H,m),5,42(1H,t),7,44(2H,s)
Pr34-30	ESI+:290
Pr35	MS+:325
Pr35-1	MS+:321

[Tabla 104]

Pr35-2	MS+:323
Pr35-3	ESI-:391
Pr36	MS-:407
Pr36-1	ESI+:445
Pr36-2	EI:245
Pr37	MS+:269
Pr37-1	MS+:283
Pr37-2	MS+:283
Pr37-3	MS+:367
Pr38	MS+:382
Pr38-1	MS+:324
Pr38-2	MS+:356
Pr38-3	MS+:331
Pr38-4	NMR:4,94(2H,d),5,44(2H,s),6,44(1H,d),6,74(1H,dd),7,35-7,51(7H,m),7,59(1H,s),9,52(1H,s)
Pr38-5	MS+:418
Pr38-6	MS+:453
Pr38-7	MS-:449
Pr38-8	MS+:349
Pr38-9	NMR:3,04(2H,s),4,93(2H,s),5,33(2H,s),6,62(1H,d),6,72(1H,dd),7,28-7,43(3H,m),7,44-7,50(2H,m),7,52-7,60(3H,m),9,52(1H,s)
Pr38-10	NMR:1,21(3H,t),2,85(2H,q),4,93(2H,s),5,29(2H,s),6,61(1H,d),6,71(1H,dd),7,18(1H,s),7,31-7,48(6H,m),7,58(1H,s),9,51(1H,s)
Pr38-11	MS-:433
Pr38-12	MS+:391
Pr38-13	MS+:433
Pr38-14	MS-:445
Pr38-15	MS+:455
Pr38-16	NMR:1,19(3H,t),2,74(2H,q),4,93(2H,s),5,27(2H,s),6,58(1H,d),6,68(1H,dd),7,15(1H,s),7,34(1H,d),7,57(1H,s),9,51(1H,s)
Pr38-17	MS+:413
Pr38-18	MS+:417
Pr38-19	MS-:385
Pr38-20	NMR:4,97(2H,s),5,32(2H,s),6,54(1H,d),6,72(1H,dd),7,30-7,43(2H,m),7,43-7,49(4H,m),7,69-7,72(1H,m),7,74-7,80(1H,m),7,90-7,93(1H,m),9,59(1H,s)
Pr38-21	MS+:441
Pr38-22	MS+:480
Pr38-23	MS+:467
Pr38-24	MS-:447
Pr38-25	NMR:4,96(2H,s),5,26(2H,s),6,32(2H,t),7,53(2H,t),7,69-7,71(1H,m),7,80-7,83(1H,m),7,93-7,97(2H,m),9,59(1H,s)
Pr38-26	MS+:434
Pr38-27	MS-:416
Pr38-28	MS+:451

[Tabla 105]

Pr38-29	MS+:417
Pr38-30	MS+:465
Pr38-31	MS+:435
Pr38-32	MS+:469
Pr38-33	MS+:467
Pr38-34	MS+:421
Pr38-35	ESI+:487
Pr38-36	ESI+:369
Pr38-37	ESI+:435
Pr38-38	ESI+:413
Pr38-39	ESI+:399
Pr38-40	ESI+:395,397
Pr38-41	ESI+:479,481
Pr38-42	ESI+:436
Pr38-43	ESI+:447
Pr38-44	ESI+:392
Pr38-45	ESI+:429
Pr38-46	ESI+:425
Pr38-47	ESI+:431
Pr38-48	ESI+:403
Pr38-49	ESI+:433
Pr38-50	ESI+:379
Pr38-51	ESI+:447
Pr38-52	ESI+:393
Pr38-53	ESI+:385
Pr38-54	ESI+:391
Pr38-55	ESI+:447
Pr38-56	ESI+:418
Pr38-57	ESI+:451
Pr38-58	ESI+:447
Pr38-59	ESI+:369
Pr38-60	ESI+:448
Pr38-61	ESI+:414
Pr39	MS+:413
Pr39-1	MS-:323
Pr39-2	MS-:295
Pr39-3	MS+:321
Pr39-4	MS+:239
Pr39-5	MS+:359
Pr39-6	MS+:357
Pr40	MS+:437
Pr41	MS-:142
Pr41-1	MS+:140
Pr41-2	MS-:133
Pr41-3	MS+:134
Pr41-4	MS+:130
Pr41-5	ESI+:144

ES 2 570 155 T3

[Tabla 106]

Pr42	MS+:262
Pr43	MS+:256
Pr44	MS-:193
Pr44-1	NMR:2,30(3H,s),4,82(2H,d),6,13(1H,d),6,32(1H,dd),7,71(1H,d),9,52(1H, s),10,19(1H, s ancho)
Pr44-2	MS-:205
Pr44-3	ESI-:189
Pr44-4	NMR:4,88(2H,d),5,28(1H,d),6,44(1H,dd),7,22(1H,d),7,52(1H,s),9,47(1H,s),10,24(1H,s)
Pr44-5	MS+:318
Pr44-6	MS+:318
Pr45	MS-:203
Pr46	NMR:2,56(2H,td),2,87(1H,t),3,03(2H,t),7,85(1H,d),7,98(1H,s),8,06(1H,d)
Pr47	MS+:191
Pr47-1	MS-:223
Pr47-2	MS+:227
Pr48	MS+:157
Pr48-1	MS-:127
Pr49	NMR:3,48(2H,dd),5,33(2H,s),5,80-5,89(1H,m),6,47(1H,d),6,75(1H,dd),6,87(1H,d), 7,08(1H,d), 8,00(1H,d),8,10(1H,s),8,15(1H,d)
Pr50	MS+:417
Pr51	MS+:467
Pr51-1	MS+:443
Pr51-2	MS+:479
Pr51-3	MS+:269
Pr51-4	MS+:467
Pr51-5	MS+:337
Pr52	MS+:253
Pr52-1	MS+:451
Pr52-2	NMR:0,89(6H,d),1,91-2,03(1H,m),2,70(2H,d),3,89(3H,s),6,63(1H,d),7,65(1H,d),8,17(1H,s)
Pr52-3	EI+:294
Pr52-4	EI+:300
Pr53	NMR:1,46(3H,d),4,74(2H,s),5,27-5,38(1H,m),7,37(1H,d),7,42(1H,dd),7,59(1H,d)
Pr53-1	NMR:1,29(6H,d),4,64-4,73(3H,m),7,16(1H,d),7,35(1H,dd),7,51(1H,d)
Pr53-2	NMR:1,28(6H,d),4,74-4,85(3H,m),7,30(1H,d),7,65-7,70(2H,m)
Pr53-3	NMR:1,44(3H,d),4,83(2H,s),5,42-5,53(1H,m),7,42(1H,d),7,46(1H,dd),7,72(1H,d)
Pr53-4	NMR:4,74(2H,s),4,87(1H,d),4,91(1H,d),7,28(1H,d),7,42(1H,dd),7,59(1H,d)
Pr54	NMR:1,51-1,85(7H,m),2,00-2,09(2H,m),3,86(3H,s),7,57(1H,s),7,86(1H,d d),7,91(1H,d)
Pr55	ESI+:545
Pr55-1	ESI+:552
Pr56	ESI-:247
Pr56-1	MS-:257
Pr56-2	ESI-:235
Pr56-3	ESI+:241
Pr56-4	EI:234

[Tabla 107]

Pr56-5	ESI+:247
Pr56-6	ESI+:249
Pr57	EI+:317
Pr58	ESI+:170
Pr58-1	ESI+:156
Pr59	ESI+:238
Pr60	ESI+:207
Pr61	ESI+:184
Pr62	ESI+:588
Pr62-1	ESI+:431
Pr62-2	NMR:1,29(6H,d),4,75-4,84(1H,m),4,93(2H,d),5,12(2H,s),6,57(1H,d),6,69 (1H,dd),7,29-7,35(2H,m),7,57(1H,s),7,65-7,69(2H,m),9,51(1H,s)
Pr62-3	ESI+:403
Pr62-4	ESI+:421
Pr62-5	
Pr62-6	ESI+:574
Pr62-7	ESI+:536
Pr62-8	ESI+:536
Pr62-9	ESI+:588
Pr62-10	ESI+:570
Pr62-11	ESI+:447
Pr62-12	ESI+:395,397
Pr62-13	ESI+:532
Pr62-14	ESI+:532
Pr62-15	ESI+:544
Pr62-16	ESI+:544
Pr62-17	ESI+:574
Pr62-18	ESI+:545
Pr62-19	ESI+:545
Pr63	ESI+:262
Pr64	MS+:362
Pr64-1	ESI+:528
Pr64-2	ESI+:532
Pr64-3	ESI+:362
Pr64-4	ESI+:534
Pr64-5	ESI+:546
Pr64-6	ESI+:534
Pr64-7	ESI+:592

ES 2 570 155 T3

[Tabla 108]

Ej	Ej Ref.	Datos
Ej1	Ej1	NMR:1,93-2,57(2H,m),3,00-3,75(5H,m),3,27(3H,s),3,96(2H,s),4,90 (2H,d), 5,34(2H,s), 6,42(1H,s),6,59(1H,dd),6,88(1H,s),8,00(1H,d),8,09-8,19(2H,m), 11,11(1H, s ancho), 12,06(1H, s ancho), MS+:610
Ej2	Ej2	NMR:1,88-1,99(2H,m),2,38-2,61(2H,m),2,65-2,73(1H,m),2,84-2,96 (1H,m),3,04-3,14(1H,m), 3,30-3,39(2H,m),4,69(2H,s),5,36(2H,s),6,34(1H,s), 6,50(1H,d), 6,57(1H,dd), 6,99(1H,d), 7,37(1H,s),7,41-7,52(5H,m), MS+:538
Ej3	Ej3	NMR:2,00-2,40(2H,m),3,04-3,81(5H,m),3,99(2H,s),5,03(2H,s),6,89(1H,s),7,00(1H,s), 7,06(1H,dd),8,06(1H,d),8,15(1H,s),8,16(1H,d),11, 43(1H, s ancho),12,89(1H, s ancho), MS+:514
Ej4	Ej2	NMR:0,90(3H,t,J=7,4Hz),1,55-1,65(2H,m),2,55(2H,t,J=7,9Hz),3,03 (2H,s),3,09-3,41(5H,m),3,80(3H,s),4,60(2H,s),4,94(2H,s),6,30(1H,s), 6,37(1H,d,J=2,2Hz), 6,75(1H,dd, J=2,4,8,3Hz),6,77(1H,dd,J=1,3,8.8Hz), 6,87(1H,d,J=1,3Hz), 6,94(1H,d,J=8,3Hz), 7,23(1H,d,J=7,6Hz) MS:-422
Ej5	Ej2	NMR:3,04(2H,s),3,12-3,40(5H,m),4,61(2H,s),5,11(2H,s),6,30(1H,s), 6,44(1H,d,J=2,3Hz), 6,54(1H,dd,J=2,5,8,2Hz),6,96(1H,d,J=8,2Hz),7,34-7,39(1H,m),7,44-7,53(4H,m), 7,64-7,70(4H,m) MS:-426
Ej6	Ej2	NMR:0,90(3H,t,J=7,3Hz),1,34(6H,s),1,55-1,65(2H,m),2,55(2H,t,J=7,6Hz), 3,06(2H,s), 3,11-3,43(5H,m),3,80(3H,s),4,93(2H,s),6,24(1H,s), 6,37(1H,d,J=2,2Hz), 6,46(1H,dd, J=2,4,8,3Hz),6,77(1H,dd,J=1,3,7,6Hz), 6,87(1H,d,J=1,3Hz), 6,98(1H,d,J=8,3Hz), 7,24(1H,d,J=7,6Hz) MS:-450
Ej7	Ej2	NMR:3,04(2H,s),3,11-3,41(5H,m),4,62(2H,s),5,56(2H,s),6,03(1H,s), 6,51(1H,d), 6,60(1H,dd), 6,99(1H,d),7,46(1H,ddd),7,54(1H,ddd),8,00-8,03(1H,m),8,10-8,13(1H,m) MS+:431
Ej8	Ej2	NMR:1,92-2,00(2H,m),2,71(2H,t,J=7,4Hz),3,03(2H,s),3,10-3,42(5H,m), 3,89(2H,t,J=6,3Hz), 4,60(2H,s),6,30(1H,s),6,33(1H,d,J=2,3Hz),6,43 (1H,dd,J=2,4,8,3Hz), 6,93(1H,d,J=8,3Hz), 7,23-7,27(2H,m),7,31-7,35(2H,m) MS:-412
Ej9	Ej2	NMR:0,90(3H,t),1,03(2H,d),1,44-1,65(4H,m),1,73-1,83(2H,m),1,86-1,96(3H,m),2,11-2,21(1H,m),2,52-2,58(2H,m),2,70-2,79(2H,m), 2,96(2H, s ancho), 3,79(3H,s), 4,63(2H,s), 4,95(2H,s),6,37(1H,s),6,38(1H,d),6,48(1H,dd), 6,77(1H,d), 6,86(1H, s ancho), 6,93(1H,d), 7,23(1H,d) MS:-450
Ej10	Ej2	NMR:3,03(2H,s),3,10-3,41(5H,m),4,62(2H,s),5,30(2H,s),6,31(1H,s), 6,42(1H,d,J=2,4Hz), 6,50(1H,dd,J=2,6,8,3Hz),6,98(1H,d,J=8,3Hz),7,98(1H,d,J=8,3Hz),8,09(H,s),8,14(1H,d,J=8,3Hz) MS:-486
Ej11	Ej2	NMR:3,03(2H,s),3,11-3,40(5H,m),4,61(2H,s),5,19(2H,s),6,30(1H,s),6,44(1H,d), 6,52(1H,dd), 6,96(1H,d),7,64(2H,d),7,76(2H,d) MS+:442

ES 2 570 155 T3

[Tabla 109]

Ej12	Ej2	NMR:3,03(2H,s),3,11-3,24(3H,m),3,38(2H,t),3,81(3H,s),4,60(2H,s),5,00(2H,s),6,30(1H,s),6,39(1H,d),6,49(1H,dd),6,93-6,98(2H,m),7,04(1H,d),7,30-7,38(2H,m) MS+:404
Ej13	Ej2	NMR:1,34(3H,t),3,02(2H,s),3,10-3,24(3H,m),3,37(2H,t),4,20(2H,q),4,59(2H,s),5,09(2H,s),6,29(1H,s),6,38-6,44(2H,m),6,52(1H,dd),6,93(1H,d),7,18(1H,dd),7,39(1H,d),7,46(1H,dd),7,58(1H,s) MS-:417
Ej15	Ej2	NMR:3,03(2H,s),3,11-3,40(5H,m),4,62(2H,s),5,19(2H,s),6,31(1H,s),6,41(1H,d),6,50(1H,dd),6,97(1H,d),7,56-7,61(1H,m),7,69-7,74(2H,m),7,79(1H,d) MS-:418
Ej16	Ej2	NMR:2,22(3H,s),3,08(2H,s),3,11-3,42(5H,m),4,56(2H,s),5,28(2H,s),6,28(1H,d),6,42-6,44(2H,m),7,97(1H,d),8,10(1H,s),8,14(1H,d) MS-:500
Ej17	Ej2	NMR:0,88(3H,t),1,53-1,62(2H,m),2,50-2,57(2H,m),3,02(2H,s),3,10-3,40(5H,m),4,60(2H,s),5,00(2H,s),6,29(1H,s),6,41(1H,d),6,50(1H,dd),6,94(1H,d),7,19(2H,d),7,32(2H,d) MS-:392
Ej18	Ej2	NMR:1,98(3H,s),3,10-3,41(7H,m),4,55(2H,d,J=1,3Hz),5,32(2H,s),6,46(1H,d,J=2,6Hz),6,57(1H,dd,J=2,6,8,5Hz),7,17(1H,d,J=8,6Hz),7,98(1H,d,J=8,2Hz),8,10(1H,s),8,14(1H,d,J=8,2Hz) MS-:500
Ej19	Ej2	NMR:0,90(3H,t,J=7,3Hz),1,55(2H,m),1,98(3H,s),2,55(2H,t,J=7,9Hz),3,10-3,41(7H,m),3,80(3H,s),4,53(2H,d,J=1,3Hz),4,96(2H,s),6,40(1H,d,J=2,6Hz),6,54(1H,dd,J=2,5,8,5Hz),6,77(1H,dd,J=1-3,7,5Hz),6,87(1H,d,J=1,3Hz),7,13(1H,d,J=8,5Hz),7,24(1H,d,J=7,5Hz) MS-:436
Ej21	Ej2	NMR:3,02(2H,s),3,00-3,25(3H,m),3,36(2H,t),4,59(2H,s),4,99(2H,s),6,26-6,29(2H,m),6,36(1H,dd),6,91(1H,d),7,42-7,50(5H,m),7,62(1H,s),7,75-7,83(2H,m) MS-:494

ES 2 570 155 T3

[Tabla 110]

Ej24	Ej2	NMR(CDCI3):0,95(3H,t,J=7,3Hz),1,58-1,69(2H,m),2,58(2H,t,J=7,4Hz), 3,36-4,37 (10H,m), 4,87(2H,s),5,03(2H,s),6,49(1H,d,J=2,3Hz),6,61(1H,dd,J=2,3,8,7Hz), 6,71(1H,s), 6,77(1H,d,J=7,4Hz),7,27(1H,d,J=8,7Hz),7,3 6(1H,d,J=8,7Hz) MS-:456
Ej25	Ej2	NMR:3,14-3,45(7H,m),4,76(2H,s),5,35(2H,s),6,56(1H,d,J=2,5Hz),6,68 (1H,dd,J=2,5,8,6Hz), 7,33(1H,d,J=8,6Hz),8,00(1H,d,J=8,2Hz),8,10(1H, s), 8,15(1H,d,J=8,2Hz) MS-:520
Ej26	Ej2	NMR:0,88(3H,t),1,50-1,60(2H,m),2,47(2H,t),3,06(2H,s),3,12-3,25(3H, m), 3,33-3,42(2H,m), 3,75(3H,s),4,65(2H,s),4,93(2H,s),6,36(1H,s),6,64 (1H,dd),6,77-6,82(2H,m), 6,86(1H,d), 6,89(1H,dd),7,03(1H,d) MS+:446
Ej27	Ej2	NMR:2,91(2H,s),2,95(2H,t,J=6,8Hz),3,05-3,14(1H,m),3,27(2H,t,J=7,2Hz), 4,77(2H,s), 5,30(2H,s),6,38(1H,d,J=8,5Hz),6,46(1H,dd,J=2,5,8,5Hz), 6,53(1H,d,J=2,5Hz), 7,12-7,17(2H,m),7,38-7,44(1H,m),7,45-7,50(2H, m), 7,97(1H,d,J=8,3Hz), 8,09(1H,s), 8,13(1H,d,J=8,2Hz) MS-:565
Ej28	Ej2	MS-:450
Ej29	Ej2	NMR:0,90(3H,t,J=7,3Hz),1,31-1,52(2H,m),1,53-1,68(4H,m),1,70-1,80 (1H,m), 1,93-2,17(2H,m), 2,35-2,46(1H,m),2,55(2H,t,J=7,8Hz),2,94-3,04 (1H,m), 3,80(3H,s), 4,65(2H,s),4,95(2H,s),6,32(1H,s),6,38(1H,d,J=2,1H z), 6,48(1H,dd,J=2,3,8,3Hz), 6,77(1H,d,J=7,5Hz),6,87(1H,s),6,94(1H,d,J =8,2Hz), 7,24(1H,d,J=7,5Hz) MS-:450
Ej30	Ej2	NMR:0,90(3H,t,J=7,3Hz),1,55-1,65(2H,m),1,67-1,88(3H,m),2,03-2,15(1H,m), 2,43-2,58(3H,m),3,06-3,13(1H,m),3,18-3,25(2H,m),3,45(1H,d,J =13,5Hz), 3,80(3H,s), 4,72(2H,s),4,95(2H,s),6,38(1H,s),6,39(1H,d,J=2,4 Hz), 6,48 (1H,dd,J=2,4,8,3Hz), 6,77(1H,dd,J=1,0,7,6Hz),6,87(1H,s),6,95 (1H,d,J= 8,3Hz), 7,24(1H,d,J=7,6Hz) MS-:436
Ej31	Ej2	NMR:0,90(3H,t,J=7,3Hz),1,55-1,66(2H,m),1,90-1,99(2H,m),2,40-3,15 (9H,m), 3,80(3H,s), 4,66(2H,s),4,95(2H,s),6,33(1H,s),6,39(1H,d,J=2,4H z), 6,48(1H,dd,J=2,4,8,3Hz), 6,77(1H,dd,J=1,3,7,6Hz),6,87(1H,d,J=1,3H z), 6,94(1H,d,J=8,3Hz), 7,24(1H,d,J=7,6Hz) MS-:436
Ej32	Ej2	NMR:3,04(2H,s),3,10-3,23(3H,m),3,34-3,43(2H,m),4,62(2H,s),5,35(2H,s), 6,31(1H,s), 6,49(1H,d),6,57(1H,dd),6,99(1H,d),7,35-7,39(1H,m),7,42-7,51(5H,m) MS+:524
Ej33	Ej2	NMR:1,52-1,64(6H,m),3,03(2H,s),3,10-3,34(9H,m),4,61(2H,s),5,01(2H,s), 6,30(1H,s), 6,37(1H,d,J=2,4Hz),6,48(1H,dd,J=2,4,8,3Hz),6,95(1H,d,J =8,3Hz),7,15-7,21(2H,m), 7,47(1H,d,J=8,3Hz) MS-:501
Ej34	Ej2	NMR:3,08(2H,s),3,12-3,42(5H,m),4,66(2H,s),5-31(2H,s),6,32-6,34(1H,m), 6,39(1H,s), 6,50(1H,dd),7,99(1H,d),8,09(1H,s),8,15(1H,d) MS-:504
Ej35	Ej2	NMR:3,05(2H,s),3,10-3,38(5H,m),3,76(3H,s),4,56(2H,s),5,31(2H,s),6,08(1H,d), 6,24(1H,d), 6,42(1H,s),8,00(1H,d),8,09(1H,s),8,14(1H,d) MS-:516

ES 2 570 155 T3

[Tabla 111]

Ej36	Ej2	NMR:1,65(3H,d),3,02(2H,s),3,10-3,23(3H,m),3,34-3,40(2H,m),4,61(2H,s), 5,87(1H,q), 6,29(1H,s),6,46(1H,d),6,54(1H,dd),6,95(1H,d),7,30-7,38 (1H,m),7,40-7,52(5H,m) MS+:538
Ej37	Ej2	NMR:3,04(2H,s),3,10-3,24(3H,m),3,32-3,42(2H,m),4,62(2H,s),5,35(2H, s),6,31(1H,s), 6,48(1H,d),6,57(1H,dd),6,99(1H,d),7,35-7,39(1H,m),7,42-7,48 (2H,m),7,53-7,58(2H,m) MS+:558
Ej38	Ej2	NMR:3,05(2H,s),3,12-3,26(3H,m),3,32-3,43(2H,m),4,62(2H,s),5,27(2H,s), 6,31(1H,s), 6,47(1H,d),6,55(1H,dd),6,97(1H,d),7,21-7,33(1H,m),7,37-7,45 (2H,m),7,62-7,72(3H,m), 7,86(1H,d) MS+:456
Ej39	Ej2	NMR:0,91(3H,t),1,53-1,66(2H,m),2,56(2H,t),3,07(2H,s),3,13-3,25(3H,m), 3,37-3,45(2H,m), 3-84(3H,s),4,66(2H,s),6,37(1H,s),6,79(1H,d),6,85 (1H,s),6,90(1H,s),7,00-7,10(3H,m), 7,30(1H,d),7,52(1H,d) MS-:418
Ej40	Ej2	NMR:0,89(3H,t),1,53-1,62(2H,m),2,51(2H,t),2,65-2,78(4H,m),3,05(2H, s), 3,10-3,23(3H,m), 3,35-3,43(2H,m),3,77(3H,s),4,61(2H,s),6,32(1H,s), 6,58(1H,s), 6,63-6,71(2H,m), 6,77(1H,s), 6,91(1H,d),6,99(1H,d) MS+:444
Ej41	Ej2	NMR:3,04(2H,s),3,10-3,22(3H,m),3,35-3,42(2H,m),4,62(2H,s),5,39(2H, s), 6,31(1H,s), 6,48(1H,d),6,57(1H,dd),6,99(1H,d),7,47-7,59(3H,m),7,63 (1H,s),7,70-7,76(2H,m) MS+:481
Ej42	Ej2	NMR:1,21(3H,t),2,84(2H,q),3,03(2H,s),3,13-3,24(3H,m),3,32-3,43(2H, m),4,61(2H,s), 5,19(2H,s),6,30(1H,s),6,45(1H,d),6,54(1H,dd),6,96(1H, d), 7,14(1H,s), 7,30-7,47(5H,m) MS-:460
Ej43	Ej2	NMR:3,04(2H,s),3,09-3,25(3H,m),3,35-3,43(2H,m),4,62(2H,s),5,24(2H, s), 6,31(1H,s), 6,46(1H,d),6,54(1H,dd),6,97(1H,d),7,28(1H,s),7,35-7,43 (1H,m),7,43-7,51(2H,m),7,51- 7,57(2H,m) MS+:534,536
Ej44	Ej2	NMR:2,01-3,73(7H,m),3,87(2H,s),4,86(2H,s),5,33(2H,s),6,51(1H,d,J= 2,4Hz), 6,59(1H,dd,J=2,4,8,3Hz),6,72(1H,s),7,09(1H,d,J=8,3Hz),7,99(1H,d,J=8,1Hz), 6,10(1H,s), 8,15(1H,d,J=8,1Hz) MS-:500
Ej45	Ej2	NMR:1,96-4,01(9H,m),4,86(2H,s),5,34(2H,s),6,41(1H, s ancho),6,59(1H,dd, J=2,3,11,3Hz), 6,85(1H, s ancho),8,00(1H,d,J=8,1Hz),8,11(1H,s),8,16(1H,s,J =8,1Hz) MS-:518

ES 2 570 155 T3

[Tabla 112]

Ej46	Ej2	NMR:3,08(2H,s),3,12-3,25(3H,m),3,34-3,45(2H,m),4,67(2H,s),5,37(2H,s), 6,36-6,40(2H,m), 6,54(1H,dd),7,36-7,39(1H,m),7,41-7,52(5H,m) MS-:518
Ej47	Ej2	NMR:2,44(3H,s),3,03(2H,s),3,09-3,22(3H,m),3,34-3,43(2H,m),4,61(2H, s), 5,19(2H,s), 6,30(1H,s),6,44(1H,d),6,53(1H,dd),6,96(1H,d),7,19(1H,s), 7,29-7,38(1H,m), 7,39-7,48(4H,m) MS+:470
Ej48	Ej2	NMR:0,88(3H,t),1,52-1,65(2H,m),2,78(2H,t),3,03(2H,s),3,11-3,47(5H,m), 4,61(2H,s), 5,19(2H,s),6,30(1H,s),6,45(1H,d),6,53(1H,dd),6,96(1H, d),7,13(1H,s),7,30-7,40(3H,m), 7,41-7,48(2H,m) MS+:498
Ej49	Ej2	NMR:0,61-0,68(2H,m),0,94-1,06(2H,m),2,10-2,19(1H,m),2,97-3,09(5H, m), 3,21-3,42(2H,m),4,60(2H,s),5,15(2H,s),6,25(1H,s),6,42(1H,d),6,52(1H,dd), 6,92-6,97(1H,m), 7,19(1H,s),7,30-7,36(1H,m),7,42-7,48(2H,m),7,52-7,60(2H,m) MS-:472
Ej50	Ej2	NMR:3,03(2H,s),3,08-3,24(3H,m),3,34-3,42(2H,m),4,61(2H,s),5,20(2H, s), 6,30(1H,s), 6,45(1H,d),6,53(1H,dd),6,96(1H,d),7,28-7,35(2H,m),7,4 0-7,49 (4H,m),7,60-7,66(1H,m), 7,85(1H,d) MS+:518
Ej51	Ej2	NMR:1,44(3H,d),3,02(2H, s ancho),3,09-3,40(5H,m),4,60(2H,s),5,07(2H,s), 5,42-5,52(1H,m), 6,29(1H,s),6,43(1H,d),6,51(1H,dd),6,95(1H,d),7,50(1H,d), 7,70-7,75(2H,m) MS-:530
Ej52	Ej2	NMR:2,95-3,64(7H,m),4,61(2H,s),4,89(1H,d),4,94(1H,d),5,11(2H,s),6,2 8 (1H,s), 6,39(1H,d),6,49(1H,dd),6,96(1H,d),7,36-7,45(2H,m),7,68(1H,d) MS+:540
Ej53	Ej2	NMR:1,22(6H,d),3,00(2H,s),3,06-3,13(1H,m),3,25-3,42(5H,m),4,62(2H,s), 5,17(2H,s), 6,28(1H,s),6,45(1H,d),6,53(1H,dd),6,96(1H,d),7,06(1H, s),7,32-7,38(3H,m), 7,41-7,48(2H,m) MS-:474
Ej54	Ej2	NMR:1,21(3H,t),2,84(2H,q),2,95-3,16(5H,m),3,28-3,42(2H,m),4,61(2H, s), 5,19 (2H,s), 6,28(1H,s),6,45(1H,d),6,53(1H,dd),6,95(1H,d),7,23(1H, s),7,60-7,72(4H,m) MS+:552
Ej55	Ej2	NMR:1,08(3H,t),3,00-3,15(5H,m),3,24-3,51(4H,m),4,61(2H,s),5,18(2H, s), 6,29(1H,s), 6,44(1H,d),6,52(1H,dd),6,91-6,97(2H,m),7,37(1H,d),7,5 6-7,64 (1H,m),7,66-7,73(1H,m), 7,81-7,87(1H,m) MS-:528

ES 2 570 155 T3

[Tabla 113]

Ej56	Ej2	NMR:1,21(3H,t),1,90-1,99(2H,m),2,40-2,62(3H,m),2,63-2,73(1H,m),2,8 0-2,96 (3H,m), 3,13(2H,q),4,71(2H,s),5,22(2H,s),6,38(1H,d),6,43(1H,s), 6,51(1H,dd), 7,16(1H,s),7,30-7,40(3H,m),7,40-7,48(2H,m) MS+:516
Ej57	Ej2	NMR:1,16(3H,t),2,06(3H,s),2,67(2H,q),3,02(2H,s),3,09-3,20(3H,m),3,32-3,43 (2H,m), 4,60(2H,s),5,09(2H,s),6,29(1H,s),6,40(1H,d),6,49(1H,d d),6,85(1H,s),6,94(1H,d) MS+:422
Ej58	Ej2	NMR:1,29-1,53(2H,m),1,55-1,80(2H,m),1,94-2,21(2H,m),2,33-2,44(1H,m), 2,52-2,62(1H,m), 2,74(1H,d),3,07(2H,dd),4,72(2H,s),5,31(2H,s),6,33(1H,m), 6,42(1H,s), 6,51(1H,dd), 7,98(1H,d),8,01(1H,s),8,15(1H,d) MS+:534
Ej59	Ej2	NMR:1,90-2,00(2H,m),2,41-2,54(2H,m),2,56(3H,s),2,56-2,61(1H,m),2, 69 (1H,t), 2,85-2,96(1H,m),3,13(2H,dd),4,71(2H,s),5,38(2H,s),6,41(1H, m), 6,43(1H,s), 6,55(1H,dd),7,35-7,41(1H,m),7,44-7,49(2H,m),7,65-7,68 (2H,m) MS+:503
Ej60	Ej2	NMR:1,80-1,94(2H,m),2,41-2,62(2H,m),2,65-2,73(1H,m),2,84-2,89(1H,m), 3,08-3,41(3H,m),4,72(2H,s),5,37(2H,s),6,38-6,45(2H,m),6,55(1H,d d), 7,38(1H,s), 7,40-7,53(5H,m) MS+:556
Ej61	Ej2	NMR:1,88-1,99(2H,m),2,41-2,64(3H,m),2,65-2,73(1H,m),2,85-2,95(1H, m), 3,04-3,21(2H,m), 4,72(2H,s),5,25(2H,s),6,35(1H,d),6,43(1H,s),6,52 (1H,dd), 7,40-7,57(3H,m),7,72-7,86(3H,m),7,98-8,04(2H,m) MS+:550
Ej62	Ej2	NMR:1,87-1,97(2H,m),2,41-3,24(7H,m),4,72(2H,s),5,23(2H,s),6,39(1H, d), 6,43(1H,s), 6,54(1H,dd),7,30-7,34(2H,m),7,42-7,47(4H,m),7,74-7,77 (1H,m),7,86-7,89(1H,m) MS-:526
Ej63	Ej2	NMR:1,79-2,00(2H,m),2,30-2,41(1H,m),2,43-2,79(4H,m),3,09(2H,s),4,71 (2H,s), 5,20(2H,s),6,33(1H,d),6,40(1H,s),6,48(1H,dd),6,60-6,63(1H, m), 7,80-7,87(2H,m), 8,12-8,25(2H,m),8,69(1H,d) MS-:516
Ej64	Ej2	NMR:1,78-2,04(2H,m),2,30-2,79(7H,m),3,09(2H,s),3,55(2H,t),3,78(2H, t), 4,70(2H,s), 5,02(2H,s),5,2(1H,s),6,38-6,45(2H,m),6,84-6,89(2H,m), 7,45-7,52(1H,m) MS-:555
Ej65	Ej2	NMR:1,78-2,02(2H,m),1,95(3H,s),2,30-2,81(5H,m),3,08-3,19(2H,m),4,72 (2H,s), 5,32(2H,s),6,40-6,44(2H,m),6,55(1H,dd),7,24-7,30(2H,m),7,4 2-7,51(3H,m) MS4+:570

ES 2 570 155 T3

[Tabla 114]

Ej66	Ej2	NMR:1,20(3H,s),1,41-1,52(1H,m), 2,24(1H,d),2,22-2,36(1H,m),2,43-2,60(2H,m), 2,86(1H,d), 3,11(2H,s), 4,72(2H,s),5,37(2H,s),6,38-6,42(2H,m), 6,54(1H,dd), 7,38(1H,s),7,41-7,52(5H,m) MS+:570
Ej67	Ej2	NMR:1,18(3H,t),1,70-2,01(2H,m),2,31-3,51(13H,m),4,67(2H,s),6,34(1H,s),6,67(1H,s),6,72-6,81(2H,m), 6,94(1H,s),7,31-7,38(3H,m),7,39-7,44 (2H,m) MS+:496
Ej68	Ej2	NMR:1-24(3H,t),1,91-2,04(2H,m),2,42-2,75(4H,m),2,85(2H,q),2,85-3,60(3H,m), 4,72(2H,s), 6,41(1H,s), 6,79(1H,d),6,97(1H,s),7,00-7,09(2H,m), 7,14(1H,s), 7,30-7,50(6H,m) MS4-:470
Ej69	Ej2	NMR:1,02(3H,d),2,04-2,09(1H,m),2,21-2,38(2H,m),2,56-2,79(3H,m),3,01-3,16(2H,m), 4,72(2H,s), 5,36(2H,s),6,37-6,44(2H,m),6,53(1H,dd),7,38 (1H,s),7,40-7,53(5H,m) MS-:546
Ej70	Ej2	NMR:1,94-2,49(3H,m),2,95-3,72(4H,m),3,90(2H, s ancho),4,94(2H,s),5,21(2H,s),6,34(2H,t),6-41(1H, s ancho), 6,57(1H,dd),6,86(1H, s ancho) 7,54(2H,t) 7,80 (1H,d) 7,94-7,99(2H,m)
Ej71	Ej2	NMR:1,19(3H,s),1,38-1,52(1H,m),2,23(1H,d),2,24-2,34(1H,m),2,43-2,58(2H,m), 2,85(1H,d), 3,10(2H,s), 4,72(2H,s),5,31(2H,s),6,33(1H,s)6,40 (1H,d),6,49(1H,dd),7-99(1H,d),8,09(1H,s),8,14(1H,d) MS+:556
Ej72	Ej2	NMR:1,20(3H,s),1,38-1,53(1H,m),1,95(3H,s),2,24(1H,d),2,25-2,35(1H, m),2,40-2,62(2H,m), 2,86(1H,d), 3,11(2H,s),4,73(2H,s),5,32(2H,S),6,39-6,41(2H,m),6,56(1H,d),7,25-7,32(2H,m), 7,42-7,55(3H,m) MS+:584
Ej73	Ej2	NMR:2,01-2,23(2H,m),2,46-2,79(3H,m),2,92-3,00(1H,m),3,12-3,27(2H, m),3,43-3,57(1H,m), 4,75(2H,s), 5,37(2H,s),6,40(1H,d),6,45(1H,S),6,55 (1H,dd),7,35-7,42(1H,m),7,42-7,54(5H,m) MS+:558
Ej74	Ej2	NMR:1,72-1,93(1H,m),2,21-2,48(2H,m),2,63-2,89(3H,m),3,16(2H,s),4,74(2H,s), 5,37(2H,s), 6,40(1H,d), 6,43(1H,s),6,54(1H,dd),7,34-7,4(1H,m), 7,41-7,53(5H,m) MS+:574
Ej75	Ej2	NMR:1,18(3H,s),1,38-1,48(1H,m),2,22(1H,d),2,26-2,68(3H,m),2,85(1H,d), 3,05(2H,s), 4,68(2H,s), 4,92(2H,q),5,11(2H,s),6,31(1H,s),6,39(1H, d), 6,48(1H,dd), 6,95(1H,d),7,35-7,45(2H,m),7,69(1H,d) MS+:568
Ej76	Ej2	NMR:1,19(3H,s),1,44(3H,d),2,18-2,23(3H,m),2,39-2,65(2H,m),2,80-2,88(1H,m), 3,02(2H,s), 4,68(2H,s), 5,06(2H,s),5,43-5,50(1H,m),6,37(1H,br s), 6,43(1H,d), 6,51(1H,dd),6,94(1H,d),7-49(1H,d),7,69-,75(2H,m) MS+582
Ej77	Ej2	NMR:0,92-1,06(2H,m),1,52-1,63(1H,m),2,27-2,35(1H,m),2,53-2,64(1H, m),2,78-2,85(2H,m), 3,12(2H,s), 4,67(2H,s),5,37(2H,s),6,37-6,43(2H,m), 6,54(1H,dd), 7,35-7,40(1H,m),7,41-7,53(5H,m) MS-:544

ES 2 570 155 T3

[Tabla 115]

Ej78	Ej2	NMR:1,70-1,82(1H,m),2,38-2,70(3H,m),3,04-3,14(2H,m),3,23-3,43(2H, m),4,71 (2H,s), 5,37(2H,s), 6,39(1H,d),6,43(1H,s),6,55(1H,dd),7,35-7,39 (1H,m),7,41-7,56(5H,m) MS-:600
Ej79	Ej2	NMR:2,17-2,27(2H,m),2,39-2,47(2H,m),2,92-2,99(2H,m),3,10(2H,s),4,72(2H,s), 5,31(2H,s), 6,35(1H,s),6,42-6,56(3H,m),7,99(1H,d),8,09(1H, s),8,14(1H,d), MS-:530
Ej80	Ej2	NMR:1,09-1,24(2H,m),1,56-1,68(3H,m),1,87(2H,t),2,12(2H,d),2,77(2H,dm), 3,01(2H,s), 4,70(2H,s), 5,32(2H,s),6,33-6,35(1H,m),6,40(1H,s), 6,50(1H,dd), 7,99(1H,d), 8,10(1H,s), 8,15(1H,d), MS-:546
Ej81	Ej2	NMR:1,38(3H,s),2,96(2H,d),3,07(2H,s),3,31(2H,d),4,46(2H,s),5,36(2H, s), 6,32-6,42(2H,m), 6,54(1H,dd),7,34-7,40(1H,m),7,40-7,52(5H,m) MS+:556
Ej82	Ej2	NMR:1,84-1,95(2H,m),2,32(2H,t),2,59(3H,s),2,82-3,08(2H,m),3,73(2H, s ancho), 4,89(2H,s), 5,34(2H,6), 6,40-6,43(1H,m),6,57(1H,dd),6,77-6,85(1H, m), 8,00(1H,d), 8,11(1H,s), 8,16(1H,d), 11,11(1H, s ancho), 11,99(1H, s ancho), MS-:520
Ej84	Ej2	NMR:1,21-1,78(5H,m),1,77-2,00(1H,m),2,20-2,38(2H,m),2,37-2,51(1H, m), 2,64-2,78 (2H,m), 3,02(2H,s),4,72(2H,s),5,37(2H,s),6,34-6,58(3H,m), 7,38(1H,s),7,41-7,53(5H,m) MS+:574
EjB5	Ej2	NMR:2,10-2,21(2H,m),2,35-2,43(2H,m),2,99(2H,s),3,13(2H,s),4,72(2H, s),5,31 (2H,s), 6,33-6,36(1H,m), 6,44(1H,s),6,47-6,58(2H,m),7,99(1H,d), 8,09(1H,s),8,14(1H,d), MS-:530
Ej89	Ej2	NMR:1,18(3H,s),1,38-1,48(1H,m),2,23(1H,d),2,25-2,35(1H,m),2,38-2,53(2H,m), 2,84(1H,d), 3,09(2H,s),4,72(2H,s),5,24(2H,s),6,23(2H,dd),6,3 6-6,43 (2H,d), 6,52(1H,dd), 6,93(2H,s), ,53(1H,d), 7,82(1H,d),7,94(1H,s) MS+:553

[Tabla 116]

Ej90	Ej2	NMR:1,19(3H,s),1,38-1,51(1H,m),2,23(1H,d),2,24-2,36(1H,m),2,42-2,87(2H,m),2,84(1H,d),3,11(2H,s),4,72(2H,s),5,24(2H,s),6,37-6,43(2H,m),6,53(1H,dd),7,34-7,37(2H,m),7,41-7,48(4H,m),7,76(1H,d),7,89(1H,s) MS+:542
Ej93	Ej2	NMR:1,34(3H,s),2,91(2H,d),3,05(2H,s),3,27(2H,d),4,66(2H,s),5,22(2H,s),6,34-6,39(2H,m),6,52(1H,d),7,28-7,35(2H,m),7,40-7,48(4H,m),7,75(1H,d),7,88(1H,s) MS+:550
Ej94	Ej2	NMR:9,34(3H,s),2,91(2H,d),3,05(2H,s),3,29(2H,d),4,66(2H,s),5,29(2H,s),6,23(2H,dd),6,33-6,39(2H,m),6,51(1H,d),6,91-6,95(2H,m),7,52(1H,d),7,81(1H,d),7,93(1H,d) MS+:539
Ej96	Ej2	NMR:1,88-2,01(2H,m),2,31-2,42(1H,m),2,46-2,62(2H,m),2,63-2,78(2H,m),3,04-3,18(2H,m),4,72(2H,s),5,23(2H,s),6,40(2H,d),6,53(1H,dd),7,26-7,36(2H,m),7,40-7,49(4H,m),7,75(1H,d),7,88(1H,s) MS+:550
Ej97	Ej2	NMR:1,35(3H,s),2,88-2,94(2H,m),3,08(2H,s),3,25-3,36(2H,m),4,66(2H,s),5,14(2H,s),6,54(2H,d),6,51(1H,dd),7,38-7,50(7H,m),7,62(1H,s) MS+:516
Ej98	Ej2	NMR:2,23-2,30(2H,m),2,42-2,53(2H,m),3,03(2H,s),3,18(2H,s),4,72(2H,s),5,24(2H,s),6,41(1H,d),6,48(1H,s),6,55(1H,dd),6,82-6,88(1H,m),7,28-7,35(2H,m),7,40-7,48(4H,m),7,76(1H,d),7,89(1H,s) MS+:550
Ej99	Ej2	NMR:1,70-2,01(2H,m),2,32-2,42(1H,m),2,47-2,62(2H,m),2,63-2,70(1H,m),2,71-2,87(1H,m),3,04-3,18(2H,m),4,72(2H,s),5,23(2H,s),6,41(2H,d),6,53(1H,dd),7,26-7,36(2H,m),7,40-7,48(4H,m),7,75(1H,d),7,88(1H,s) MS+:550

ES 2 570 155 T3

[Tabla 117]

Ej103	Ej2	NMR:0,80(3H,t),1,80(2H,q),2,97-3,05(2H,m),3,08(2H,s),3,34-3,32(2 H,m),4,66 (2H,s), 5,24(2H,s), 6,24(2H,dd),6,35-6,41(2H,m),6,53(1H,d d),6,91-6,96 (2H,m),7,53(1H,d),7,82(1H,d),7,94(1H,s) MS+:553
Ej107	Ej2	NMR:1,70-2,01(2H,m),2,30-2,73(5H,m),3,09(2H,s),4,72(2H,s),5,24(2H,s),6,36-6,46 (2H,m), 6,53(1H,dd),7,24-7,37(3H,m),7,42-7,56(2H,m), 7,78(1H,d),7,91(1H,s) MS+:568
Ej108	Ej2	NMR:1,70-2,01(2H,m),2,30-2,73(5H,m),3,09(2H,s),4,72(2H,s),5,24(2 H,s),6,36-6,46 (2H,m), 6,53(1H,dd),7,24-7,37(3H,m),7,42-7,56(2H,m), 7,78(1H,d),7,91(1H,s) MS+:568
Ej109	Ej2	NMR:1,76-2,00(2H,m),2,28-2,58(3H,m),2,60-2,80(2H,m),3,07-3,17(2H,m),4,72 (2H,s), 5,24(2H,s), 6,20-6,26(2H,m),6,37-6,45(2H,m),6,53(1H,dd), 6,89-6,97(2H,m), 7,53(1H,d),7,76-7,85(1H,m),7,90-7,97(1H,m) MS+:539
Ej111	Ej2	NMR:1,76-2,00(2H,m),2,28-2,58(3H,m),2,60-2,80(2H,m),3,07-3,17(2H,m),4,72 (2H,s), 5,24(2H,s), 6,20-6,26(2H,m),6,37-6,45(2H,m),6,53(1H,dd),6,89-6,97 (2H,m),7,53(1H,d),7,76-7,85(1H,m),7,90-7,97(1H,m) MS+:539

ES 2 570 155 T3

[Tabla 118]

Ej112	Ej2	NMR:2,10-2,24(2H,m),2,32-2,43(2H,m),2,99(2H,s),3,13(2H,s),4,72(2H,s),5,37(2H,s),6,37-6,47(2H,m), 6,55(1H,dd),7,38(1H,s),7,40-7,54(6H,m) MS-:544
Ej113	Ej2	NMR:2,13-2,25(2H,m),2,31-2,50(2H,m),2,97-3,04(2H,m),3,16(2H,s),4, 72(2H,s),5,25(2H,s),6,21-6,28 (2H,m),6,38-6,42(1H,m),6,43-6,46(2H,m), 6,54(1H,dd), 6,90-6,98(2H,m),7,53(1H,d),7,80-7,85(1H,m), 7,92-7,97(1H,m) MS+:551
Ej116	Ej2	NMR:1,35(3H,s),2,87-2,85(2H,m),3,02(2H,s),3,20-3,32(2H,s),4,62(2H,s),5,23(2H,s),6,20-6,26(2H,m), 6,24-6,30(1H,m),6,46(1H,d),6,55(1H,dd), 6,90-7,00(3H,m), 7,52(1H,d),7,76-7,85(1H,m),7,90-7,97(1H,m) MS+:521
Ej117	Ej2	NMR:0,89(3H,d),1,40(3H,s),2,07-2,18(1H,m),2,47(1H,dd),2,76(1H,d d), 2,99(2H,d), 3,08(2H,s), 3,32(2H,d), 3,71-3,80(2H,m),4,64(2H,s),6,21-6,23(1H,m),6,33-6,39(2H,m),7,21(2H,d),7,33(2H,d) ESI-:458
Ej118	Ej2	NMR:2,16-2,22(2H,m),2,39-2,46(2H,m),2,91-2,97(2H,m),3,08-3,13(2 H,m),4,61-4,84(6H,m),4,92-6,08(3H,m),6,32-6,40(2H,m),6,43(1H,s),6, 47 (1H,dd),7,31(1H,d),7,37(1H,dd),7,53(1H,d) ESI-:522
Ej119	Ej3	NMR:3,53-3,70(1H,m),3,80-4,41(5H,m),4,79(2H,s),6,72(1H, s ancho),7,01(1H,s), 7,16(1H,dd,J=1,4,7,8Hz), 7,20(1H,d,J=7,8Hz),7,76(2H,d,J=8,6H z), 7,80(4H,d,J=8,6Hz) MS-:412
Ej120	Ej3	NMR:3,57-3,71(1H,m),3,87-3,99(2H,m),4,08-4,32(4H,m),4,83(2H,s),6, 74-6,78(1H,m),6,94-6,97(1H,m), 7,11(1H,dd),7,12(1H,d),7,40-7,45(3H,m), 7,52-7,57(2H,m),11,31(1H, s ancho),13,14(1H, s ancho) MS-:344
Ej121	Ej3	NMR:3,59-3,69(1H,m),3,79(3H,s),3,89-3,97(2H,m),4,07-4,31(4H,m),4, 82(2H,s),6,73-6,77(1H,m), 6,90-6,92(1H,m),6,99(2H,d),7,07(1H,dd),7, 15 (1H,d),7,48(2H,d),11,28(1H, s ancho),13,06(1H, s ancho) MS-:374

[Tabla 119]

Ej122	Ej3	NMR:2,34(3H,s),3,59-3,71(1H,m),3,87-4,00(2H,m),4,06-4,34(4H,m),4,82 (2H,s), 6,71-6,79(1H,m), 6,92-6,94(1H,m),7,09(1H,dd),7,16(1H,d),7,24 (2H,d), 7,43(2H,d), 11,13(1H, s ancho),13,11(1H, s ancho) MS:-358
Ej123	Ej3	NMR:1,24-1,56(6H,m),1,57-1,73(2H,m),1,75-1,86(2H,m),2,57-2,70(1H,m), 3,55-3,70(1H,m), 3,83-3,98(2H,m),4,02-4,34(4H,m),4,76(2H,s),6, 68-6,76 (2H,m), 6,91(1H,dd), 7,08(1H,d), 10,94(1H, s ancho),13,08(1H, s ancho) MS:-350
Ej124	Ej3	NMR:3,57-3,72(1H,m),3,85-4,01(2H,m),4,04-4,38(4H,m),4,85(2H,s),6,74-6,79 (1H,m),7,00-7,02(1H,m),7,15(1H,dd),7,20(1H,d),7,68(1H,t),7,79(1H,d), 7,86(1H,d), 7,91(1H,s), 1,31(1H, s ancho), 13,13(1H, s ancho) MS:-412
Ej125	Ej3	NMR:3,57-3,70(1H,m),3,89-4,02(2H,m),4,09-4,35(4H,m),4,84(2H,s),6, 74-6,79 (1H,m),6,91-6,94(1H,m),7,1(1H,dd),7,21(1H,d),7,63(1H,t),7,73(1H,t), 7,80(1H,d), 7,84(1H,d), 11,13(1H, s ancho), 13,11(1H, s ancho) MS:-412
Ej126	Ej3	NMR:1,24-1,56(6H,m),1,57-1,73(2H,m),1,75-1,86(2H,m),2,57-2,70(1H,m), 3,55-3,70(1H,m), 3,83-3,98(2H,m),4,02-4,34(4H,m),4,76(2H,s),6,68-6,76 (2H,m), 6,91(1H,dd), 7,08(1H,d), 10,94(1H, s ancho),13,08(1H, s ancho) MS:-350
Ej127	Ej3	NMR:1,27(9H,s),3,56-3,68(1H,m),3,84-3,96(2H,m),4,06-4,33(4H,m),4,77(2H,s), 6,68-6,74 (2H,m), 6,89(1H,dd),7,07(1H,d),11,04(1H, s ancho),13,11(1H, s ancho) MS:-324
Ej128	Ej3	NMR:1,23-1,34(2H,m),1,46-1,67(4H,m),1,72-1,82(2H,m),2,00-2,13(1H,m), 2,41(2Hd), 3,57-3,68(1H,m), 3,86-3,96(2H,m),4,04-4,32(4H,m),4,78(2H,s), 6,70-6,72(1H,m), 6,74-6,76(1H,m), 6,92(1H,dd),7,08(1H,d),11,13(1H, s ancho),13,09(1H, s ancho) MS:-350
Ej129	Ej3	NMR:0,89(6H,d),1,43(2H,q),1,62-1,76(1H,m),2,41(2H,t),3,57-3,69(1H, m), 3,86-3,96(2H,m), 4,06-4,33(4H,m),4,78(2H,s),6,69-6,78(2H,m),6,91 (1H,dd), 7,08(1H,d), 11,13(1H, s ancho), 13,11(1H, s ancho) MS:-338
Ej130	Ej3	NMR:3,57-3,69(1H,m),3,86-4,00(2H,m),4,06-4,35(4H,m),4,82(2H,s),6,73-6,78(1H,m), 6,94-6,97(1H,m),7,12(1H,d),7,3 8(1H,d),7,19(1H,dt),7,4 4(1H,dt), 7,67-7,74(1H,m), 11,13(1H, s ancho), 13,09(1H, s ancho) MS:-380
Ej131	Ej3	NMR:3,56-3,68(1H,m),3,88-4,33(6H,m),4,86(2H,s),6,89(1H,s),6,93(1H,s), 7,10(1H,dd), 7,77(2H,d),7,82(2H,d),10,94(1H, s ancho),13,09(1H, s ancho): MS:-430
Ej132	Ej3	NMR:2,69(2H,t),2,84(2H,t),3,57-3,68(1H,m),3,91(2H,s),4,04-4,30(4H,m), 4,78(2H,s), 6,69-6,72(2H,m),6,88(1H,dd),7,07(1H,dd),7,19-7,25(1H,m), 7,28-7,32(4H,m), 11,11(1H, s ancho), 13,13(1H, s ancho), MS:-372

ES 2 570 155 T3

[Tabla 120]

Ej133	Ej3	NMR:0,86(6H,d),1,79-1,90(1H,m),2,48(2H,d),3,57-3,69(1H,m),3,97(2H,s), 4,08-4,31(4H,m), 4,86(2H,s),6,84(1H,s),6,90(1H,s),7,01(1H,dd),7, 23(2H,d),7,46(2H,d), 11,13(1H, s ancho), 13,11(1H, s ancho), MS-:418
Ej134	Ej3	NMR:3,53-3,66(1H,m),3,90(2H,s),3,99-4,25(4H,m),4,89(2H,s),6,84-6,90 (2H,m),7,05 (1H,dd),8,06(1H,d),8,15(1H,s),8,17(1H,d),11,31(1H,br s),12,89(1H, s ancho), MS-:498
Ej135	Ej3	NMR:2,03-2,38(2H,m),2,95-4,05(7H,m),4,86(2H,s),5,16(2H,s),6,39(1H,s), 6,55(1H,dd), 6,85(1H,s), 7,12-7,17(2H,m),7,21-7,32(2H,nn)7,38(1H,d), 7,43-7,49(2H,m), 7,74(1H,d), 10,85(1H, s ancho),12,95(1H, s ancho) MS+:566
Ej136	Ej3	NMR:1,79-1,88(2H,m),2,02-2,30(2H,m),2,42(2H,t),2,71(2H,t),3,03-3,76 (5H,m), 3,95(2H,s), 4,93(2H,s),6,72(1H,s),6,86(1H,dd),6,93(1H,s),7,1 6,733 (5H,m),11,06(1H, s ancho),12,94(1H, s ancho), MS-:490
Ej137	Ej3	NMR:2,04(3H,s),2,09-2,35(2H,m),2,92-3,73(5H,m),3,83(2H,s),4,89(2H,s), 5,35(2H,s), 6,59(1H,d),6,70(1H,s),6,96(1H,d),8,02(1H,d),8,11(1H,s), 8,16(1H,d), 11,33(1H, s ancho), 12,89(1H, s ancho), MS-:514
Ej138	Ej3	NMR:2,00-2,34(2H,m),2,99-3,72(5H,m),3,87(2H, s ancho),4,91(2H,s),5,20 (2H,s), 6,77(1H,s), 6,94(1H,s),7,04(1H,dd),7,17(1H,d),7,22-7,51(7H,m), 11,23(1H, s ancho),12,89(1H, s ancho), MS-:526
Ej139	Ej3	NMR:2,80(2H,t),3,12(2H,t),2,96-3,66(5H,m),3,74(2H, s ancho),4,72(2H,s), 6,52(1H, s ancho), 6,68(1H,s),6,85(1H,dd),7,03(1H,d),7,91(1H,d),8,00(1H, s),8,09(1H,d)
Ej140	Ej3	NMR:0,90(3H,d),2,08-2,19(1H,m),2,48(1H,dd),2,76(1H,dd),3,51-3,65 (1H,m),3,72-3,89(4H,m), 3,98-4,19(4H,m),4,78(2H,m),6,27(1H,s),6,42 (1H,dd),6,74-6,82(1H,m),7,21(2H,d),7,33(2H,d) ESI-:444
Ej141	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,50-2,61(1H,m),2,65-2,83(1H,m),2,94-3,11(1H,m), 3,43-3,57(1H,m), 3,63-3,77(1H,m),3,82-4,04(3H,m),4,87-5,06(2H,m), 5,13(2H,s), 5,44-5,55(1H,m), 6,43(1H,s), 6,57(1H,d),6,86-6,95(1H,m),6, 99-7,06 (1H,m),7,52(1H,d),7,71-7,77(2H,m), 11,31(1H, s ancho), 12,97(1H,br s) ESI-:574
Ej142	Ej3	NMR:1,93-2,02(2H,m),2,51-2,62(1H,m),2,65-2,81(3H,m),2,96-3,09(1H,m), 3,44-3,55(1H,m), 3,64-3,77(1H,m),NMR:3,84-4,03(5H,m),4,84-5,04 (2H,m), 6,32(1H,s), 6,45(1H,dd),6,86-6,93(1H,m),6,89-7,06(1H,m),7, 25 (2H,d),7,34(2H,d),11,21(1H, s ancho),12,99(1H, s ancho) ESI-:456
Ej143	Ej3	NMR:2,43-2,76(2H,m),2,97-3,10(1H,m),3,48-3,55(1H,m),3,65-3,77(1H,m), 3,88-4,04(3H,m), 4,59-5,11(9H,m),6,41(1H,s),6,56(1H,d),6,87-6, 93(1H,m), 6,99-7,06(1H,m), 7,31(1H,d), 7,37(1H,dd),7,54(1H,d),10,84(1H, s ancho),13,00(1H, s ancho) ESI-:522

[Tabla 121]

Ej144	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,43-2,82(2H,m),2,95-3,09(1H,m), 3,44-3,58(1H,m), 3,62-3,78(1H,m),3,83-4,07(3H,m),4,34-5,02(2H,m),5,06(2H,s),5,26-5,37(1H,m),6,41(1H,s),6,55(1H,d),6,83-7,08(2H, m),7,36-7,43(2H,m),7,56-7,57(1H,m),11,03(1H, s ancho),13,00(1H, s ancho) ESI:-540
Ej145	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,51-2,60(1H,m),2,66-2,82(1H,m),2,97-3,12(1H,m),3,43-3,54(1H,m),3,64-3,76(1H,m),3,83-4,00(3H,m),4,83-5,00(2H, m),5,11(2H,s),5,44-5,55(1H,m), 6,52(1H,d),6,60(1H,dd),6,71-6,81(1H,m),6,99-7,06(1H,m),7,09(1H,d),7,52(1H,d),7,71-7,76(2H,m),11,20(1H, s ancho),12,99(1H, s ancho) ESI:-556
Ej146	Ej3	NMR:1,29(6H,d),2,52-2,61(1H,m),2,63-2,77(1H,m),2,95-3,10(1H,m),3,46-3,55(1H,m),3,65-3,77(1H,m),3,86-4,04(3H,m),4,62-4,72(1H, m),4,85-4,96(2H,m), 5,02(2H,s), 6,41(1H,s),6,55(1H,d),6,86-6,94(1H,m),6,98-7,07(1H,m),7,18(1H,d),7,34(1H,dd),7,49(1H,d),10,89(1H, brs),13,00(1H, s ancho) ESI:-486
Ej147	Ej3	NMR:1,29(6H,d),2,53-2,62(1H,m),2,64-2,80(1H,m),2,96-3,10(1H,m),3,44-3,57(1H,m),3,65-3,79(1H,m),3,84-4,06(3H,m),4,75-4,85(1H, m),4,87-5,01(2H,m), 5,09(2H,s), 6,42(1H,s),6,56(1H,dd),6,85-6,95(1H,m),6,99-7,07(1H,m),7,32(1H,d),7,63-7,68(2H,m),11,04(1H, s ancho),13,00(1H, s ancho)
Ej148	Ej3	NMR:1,44(3H,d),2,52-2,61(1H,m),2,66-2,81(1H,m),2,96-3,09(1H,m),3,46-3,55(1H,m),3,65-3,77(1H,m),3,85-4,04(3H,m),4,86-5,05(2H, m),5,15(2H,s),5,42-5,55(1H,m), 6,41(1H,s),6,56(1H,dd),6,88-6,94(1H,m),7,00-7,06(1H,m),7,43-7,48(2H,m),7,71(1H,d),11,19(1H, s ancho),13,01(1H, s ancho)
Ej149	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,50-2,61(1H,m),2,61-2,77(1H,m),2,94-3,13(1H,m),3,42-3,57(1H,m),3,64-3,77(1H,m),3,84-4,02(3H,m),4,78-4,95(2H, m),5,05(2H,s),5,25-5,36(1H,m), 6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,72-6,79(1H,m),7,00-7,06(1H,m),7,09(1H,d),7,36-7,42(2H,m),7,56(1H,d),10,75(1H, s ancho),13,02(1H, s ancho) ESI:-522
Ej150	Ej3	NMR:2,53-2,61(1H,m),2,63-2,77(1H,m),2,95-3,10(1H,m),3,46-3,55(1H,m),3,65-3,77(1H,m),3,88-4,04(3H,m),4,85-4,99(4H,m),5,07(2H, s),6,39-6,45(1H,m),6,56(1H,dd),6,84-6,94(1H,m),6,99-7,07(1H,m),7,23(1H,d),7,42(1H,dd),7,57(1H,d),10,80(1H, s ancho),13,03(1H, s ancho) ESI:-526
Ej151	Ej3	NMR:1,29(6H,d),2,53-2,61(1H,m),2,63-2,77(1H,m),2,97-3,11(1H,m),3,45-3,55(1H,m),3,65-3,77(1H,m),3,84-4,01(3H,m),4,62-4,72(1H, m),4,81-4,95(2H,m), 5,01(2H,s), 6,51(1H,d),6,58(1H,dd),6,72-6,79(1H,m),7,00-7,06(1H,m),7,08(1H,d),7,17(1H,d),7,34(1H,dd),7,49(1H, d),10,80(1H, s ancho),13,01(1H, s ancho) ESI:-468

ES 2 570 155 T3

[Tabla 122]

Ej152	Ej1	NMR:1,34-1,51(1H,m),1,79-1,96(2H,m),2,00-2,10(1H,m),2,73-3,10 (3H,m),3,24(3H,s),3,30-3,54(2H,m),3,79-3,96(2H,m),4,59-4,85 (4H,m),4,85-4,99(2H,m),5,09-5,25(1H,m), 5,11(2H,s), 6,42(1H,s), 6,56(1H,dd), 6,85(1H,s),7,44(1H,d),7,67-7,74(2H,m),10,72(1H, s ancho),12,06(1H, s ancho) ESI+:637
Ej153	Ej1	NMR:1,36-1,51(1H,m),1,80-1,94(2H,m),1,98-2,12(1H,m),2,73-2,86 (1H,m),2,79(6H,s),2,87-3,07(2H,m),3,28-3,52(2H,m),3,85(2H,s), 4,59-4,85(4H,m), 4,86-4,97(2H,m),5,10-5,25(1H,m), 5,12(2H,s),6,42(1H,s), 6,56(1H,dd),6,84(1H,s),7,44(1H,d),7,67-7,73(2H,m),10,65(1H, s ancho), 11,72(1H, s ancho) ESI+:666
Ej154	-	NMR:4,67(2H,s),4,93(2H,s),5,32(2H,s),6,37(1H,s),6,44(1H,s),6,54 (1H,dd), 7,85(1H,s), 7,99(1H,d),8,09(1H,s),8,14(1H,d),8,31(1H,s),12,41(1H, s ancho) ESI+:517
Ej155	Ej154	NMR:4,64(2H,s),4,71(2H,s),5,31(2H,s),6,36(2H,s),6,41(1H,dd),6,53 (1H,dd), 6,84(1H,t), 7,42(1H,t),7,99(1H,d),8,09(1H,s),8,14(1H, d),11,77(1H, s ancho) ESI+:538
Ej156	-	NMR:1,35-1,52(4H,m),1,65-2,02(3H,m),2,72-3,08(3H,m),3,20-3,60 (2H,m),3,72-3,95(2H,m), 4,79-4,96(2H,m),5,11(2H,s),5,42-5,55(1H,m), 6,52(1H,d,J=2,4Hz), 6,59(1H,dd,J=2,4,8,4Hz), 6,71(1H,s),7,09 (1H,d,J=8,4Hz),7,51(1H,d,J=9,3Hz),7,69-7,78(2H,m),10,71(1H, bs), 12,85(1H, s ancho) ESI+:560
Ej157	Ej156	NMR:1,28(6H,d),1,38-1,44(2H,m),1,58-1,65(2H,m),3,79(2H, s ancho), 4,74-4,83(1H,m), 4,82(2H,s), 5,06(2H,s),6,49(1H,d),6,57(1H,dd),6,62 (1H,s),7,05(1H,d),7,31(1H,d),7,63-7,68(2H,m), 9,88(1H, s ancho) FAB-:476
Ej158	Ej156	NMR:1,28(6H,d),2,12(3H,s),2,40-2,56(1H,m),2,62-2,76(1H,m),2,97-3,12(1H,m), 3,40-3,51(1H,m),3,62-3,74(1H,m),3,84-3,99(3H,m), 4,75-4,83(1H,m), 4,86(2H,d), 5,07(2H,s), 6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,74 (1H,s),7,09(1H,d),7,31(1H,d),7,62-7,68(2H,m),10,59(1H, s ancho),12,97(1H, s ancho) ESI+:518
Ej159	Ej156	NMR:1,28(6H,d),1,50-1,71(2H,m),1,81-1,95(3H,m),2,20(1,6H,d), 2,38(0,4H,d), 2,82-2,97(2H,m), 3,40(2H,d),3,76(1,6H,d),3,87(0,4H, d), 4,74-4,84(1H,m), 4,85(2H,s), 5,07(2H,s), 6,51(1H,d), 6,58(1H,d d), 6,69(0,8H,s), 6,73(0,2H,s),7,07(1H,d),7,31 (1H,d),7,63-7,67(2H, m), 10,17(0,8H, s ancho),10,35(0,2H, s ancho),12,21(1H, s ancho); dos rotámeros (4:1) ESI+:520
Ej160	Ej156	NMR:1,35-1,53(2H,m),1,65-2,12(3H,m),2,70-3,06(2H,m),3,25-3,60 (2H,m),3,72-3,94(2H,m), 4,88(2H, s ancho),4,95(2H,q,J=8,8Hz),5,12(2H,s), 6,52(1H,d,J=2,2Hz), 6,59(1H,dd,J=2,4,8,4Hz), 6,71(1H,s),7,08(1H,d,J=8,4Hz), 7,41(1H,d,J=9,2Hz),7,68-7,81(2H,m),10,62(1H, bs), 12,83(1H, s ancho) ESI+:546

ES 2 570 155 T3

[Tabla 123]

Ej161	Ej156	NMR:1,35M1,56(1H,m),1,60-2,14(3H,m),2,70-3,12(3H,m),3,25-3,60(2H,m),3,66-4,00(2H,m),4,59-5,16(9H,m),6,50(1H,d,J=2,3Hz),6,58(1H,dd,J=2,4,8,4Hz),6,71(1H,s),7,08(1H,d,J=8,4Hz),7,31(1H,d,J=8,6Hz),7,37(1H,dd,J=2,0,8,5Hz),7,53(1H,d,J=2,0Hz),10,69(1H,bs),12,84(1H,s ancho) ESI+:508
Ej162	Ej156	NMR:1,28(6H,d),2,25-2,35(1H,m),2,44-2,60(1H,m),3,00-3,14(3H,m),3,44-3,53(1H,m),3,53-3,64(1H,m),3,69-3,79(1H,m),3,81-3,91(2H,m),4,74-4,85(1H,m),4,84(2H,s ancho),5,07(2H,s),5,58(1H,s ancho),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,79(1H,s),7,07(1H,d),7,31(1H,d),7,63-7,68(2H,m),10,35(1H,s ancho),12,40(1H,s ancho) ESI+:518
Ej163	Ej156	NMR:1,88-2,15(4H,m),2,44-2,56(0,8H,m),2,72-2,81(0,2H,m),2,82-3,00(2H,m),3,38-3,50(2H,m),3,68-3,86(2H,m),4,60-4,85(4H,m),4,90(2H,s),4,92-5,09(3H,m),6,50(1H,d),6,57(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,01-7,09(1H,m),7,31(1H,d),7,37(1H,dd),7,53(1H,d),10,78(0,8H,s ancho),10,87(0,2H,s ancho),12,54(1H,s ancho);dos rotámeros(4:1) ESI+:508
Ej164	Ej156	NMR:1,44(3H,d),1,83-1,99(2H,m),1,99-2,13(2H,m),2,43-2,53(0,8H,m),2,73-2,82(0,2H,m),2,83-3,00(2H,m),3,23-3,38(0,4H,m),3,39-3,50(1,6H,m),3,68-3,87(2H,m),4,88(2H,s),5,11(2H,s),5,42-5,54(1H,m),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,03-7,04(1H,m),7,51(1H,d),7,71-7,77(2H,m),10,49(0,8H,s ancho),10,59(0,2H,s ancho),12,54(1H,s ancho);dos rotámeros(4:1) ESI+:560
Ej165	Ej156	NMR:1,84-1,99(2H,m),1,99-2,13(2H,m),2,45-2,54(0,8H,m),2,74-2,81(0,2H,m),2,82-3,00(2H,m),3,25-3,37(0,4H,m),3,38-3,49(1,6H,m),3,70-3,86(2H,m),4,58-4,66(1H,m),4,66-4,77(2H,m),4,78-4,85(1H,m),4,88(2H,s),5,10(2H,s),5,10-5,24(1H,m),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,02-7,10(1H,m),7,43(1H,d),7,65-7,73(2H,m),10,53(0,8H,s ancho),10,62(0,2H,s ancho),12,54(1H,s ancho); dos rotámeros(4:1) ESI+:542
Ej166	Ej156	NMR:3,60(2H,m),3,69-3,92(2H,m),4,01-4,08(1H,m),4,89(2H,s),5,09(2H,s),6,51(1H,d,J=2,3Hz),6,59(1H,dd,J=2,4,8,4Hz),6,71(1H,s),7,08(1H,d,J=8,4Hz),7,55(1H,d,J=8,6Hz),7,67(1H,d,J=1,8Hz),7,72(1H,dd,J=1,8,8,6Hz),10,71(1H,s ancho),12,84(1H,s ancho)
Ej167	Ej156	NMR:0,64,0,70(2H,m),0,81-0,88(2H,m),1,85-2,13(4H,m),2,41-2,57(0,8H,m),2,73-2,80(0,2H,m),3,21-3,50(4H,m),3,71-3,87(2H,m),4,01-4,08(1H,m),4,88(2H,s),5,09(2H,s),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,02-7,10(1H,m),7,55(1H,d),7,67(1H,d),7,72(1H,dd),10,50-10,75(1H,m),12,55(1H,s ancho);dos rotámeros(4:1) ESI+:504
Ej168	Ej156	NMR:1,38-1,55(1H,m),1,54-1,73(4H,m),1,77-2,15(7H,m),2,72-3,08(2H,m),3,18-3,58(4H,m),3,81(2H,s),4,90(2H,s),5,15(2H,s),6,52(1H,d),6,60(1H,dd),6,71(1H,s),7,08(1H,d),7,60-7,72(3H,m),10,82(1H,s ancho),12,84(1H,s ancho) ESI+:516

ES 2 570 155 T3

[Tabla 124]

Ej169	Ej156	NMR:1,54-1,75(4H,m),1,77-2,13(8H,m),2,83-2,98(2H,m),3,19-3,49(4H,m),3,72-3,86(2H,m),4,89(2H,s),5,15(2H,s),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,02-7,10(1H,m),7,61-7,72(3H,m),10,61-10,81(1H,m),12,54(1H,s ancho);dos rotámeros(4:1) ESI+:516
Ej170	Ej156	NMR:1,45(3H,d),1,51-1,71(2H,m),1,80-1,96(3H,m),2,20(2H,d),2,82-2,96(2H,m),3,35-3,44(2H,m),3,72-3,78(1,6H,m),3,84-3,89(0,4H,m),4,87(2H,s),5,11(2H,s),5,43-5,54(1H,m),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,69(0,8H,s),6,73(0,2H,s),7,07(1H,d),7,51(1H,d),7,71-7,75(2H,m),10,36(0,8H,s ancho),10,53(0,2H,s ancho),12,20(1H,s ancho);dos rotámeros(4:1) ESI+:574
Ej171	Ej156	NMR:1,80-2,12(4H,m),2,83-2,99(2H,m),3,26-3,49(3H,m),3,73-3,86(2H,m),4,87(2H,s),4,95(2H,q),5,12(2H,s),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,03-7,10(1H,m),7,41(1H,d),7,72-7,78(2H,m),10,38-10,57(1H,m),12,54(1H,s ancho);dos rotámeros(4:1) ESI+:546
Ej172	Ej156	NMR:1,49(3H,d),1,78-1,99(2H,m),2,00-2,12(1H,m),2,70-3,15(3H,m),3,30-3,47(2H,m),3,49-3,57(1H,m),3,82(2H,s),4,89(2H,s),5,07(2H,s),5,43-5,54(1H,m),6,52(1H,d),6,59(1H,dd),6,71(1H,s),7,09(1H,d),7,51(1H,d),7,77(1H,dd),7,86(1H,d),10,69(1H,s ancho),12,84(1H,s ancho) ESI+:517
Ej173	Ej156	NMR:1,49(3H,d),1,85-2,12(4H,m),2,82-3,00(2H,m),3,25-3,50(3H,m),3,72-3,86(2H,m),4,88(2H,s),5,07(2H,s),5,43-5,54(1H,m),6,51(1H,d),6,59(1H,dd),6,70(0,8H,s),6,74(0,2H,s),7,03-7,09(1H,m),7,51(1H,d),7,77(1H,dd),7,86(1H,d),10,45-10,70(1H,m),12,55(1H,br s);dos rotámeros(4:1) ESI+:517
Ej174	Ej156	NMR:1,45(3H,d),2,81(3H,s),3,87(2H,s),4,06(2H,s),4,83(2H,s),5,11(2H,s),5,43-5,55(1H,m),6,51(1H,d),6,69(1H,dd),6,71(1H,s),7,08(1H,d),7,52(1H,d),7,68-7,77(2H,m) ESI+:520
Ej175	Ej2	NMR:1,20-1,31(1H,m),1,28(6H,d),1,34-1,47(1H,m),1,54-1,64(1H,m),1,71-1,81(1H,m),1,81-2,01(2H,m),2,10-2,22(1H,m),2,58-2,65(1H,m),2,75-2,83(1H,m),2,95(2H,s),4,66(2H,s),4,74-4,83(1H,m),5,03(2H,s),6,31(1H,s),6,43(1H,d),6,51(1H,dd),6,95(1H,d),7,30(1H,d),7,61-7,67(2H,m);(CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:528(M+Na)+
Ej176	Ej2	NMR:1,17-1,30(1H,m),1,28(6H,d),1,33-1,47(1H,m),1,53-1,63(1H,m),1,71-1,96(3H,m),2,04-2,19(1H,m),2,57-2,68(1H,m),2,76-2,83(1H,m),2,95(2H,s),4,66(2H,s),4,74-4,83(1H,m),5,03(2H,s),6,31(1H,s),6,43(1H,d),6,51(1H,dd),6,95(1H,d),7,30(1H,d),7,62-7,67(2H,m);(CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:528
Ej177	Ej3	NMR:0,89(6H,d),1,84-1,99(1H,m),2,46-2,78(2H,m),2,63(2H,d),2,96-3,10(1H,m),3,43-3,56(1H,m),3,64-3,77(1H,m),3,84-4,04(3H,m),4,91(1H,d),4,99(1H,d),5,17(1H,s),6,44(1H,s),6,58(1H,dd),6,91(1H,s),7,03(1H,s),7,49(1H,d),7,66(1H,d),7,74(1H,s),11,09(1H,s ancho),13,01(1H,s ancho) ESI-:518

ES 2 570 155 T3

[Tabla 125]

Ej178	Ej3	NMR:1,28(6H,d),2,50-2,60(1H,m),2,65-2,83(1H,m),2,97-3,10(1H, m), 3,43-3,54(1H,m), 3,64-3,75(1H,m),3,85-3,98(3H,m),4,74-4,83 (1H,m), 4,86(1H,d), 4,93(1H,d), 5,07(2H,s), 6,52(1H,d), 6,59(1H,d), 6,76(1H,s), 7,03(1H,s),7,09(1H,d),7,31(1H,d),7,63-7,69(2H,m),10,96(1H, s ancho), 12,99(1H, s ancho) ESI-:502
Ej179	Ej3	NMR:2,53-2,62(1H,m),2,62-2,77(1H,m),2,98-3,11(1H,m),3,45-3,5 5 (1H,m),3,68-3,77(1H,m), 3,87-4,00(3H,m),4,79-4,93(4H,m),5,05(2H,s), 6,51(1H,s), 6,59(1H,d), 6,75(1H,s), 7,03(1H,s), 7,09(1H,d),7, 29(1H,d), 7,41(1H,dd),7,56(1H,d),10,53(1H, s ancho),13,04(1H, s ancho) ESI-:508
Ej180	Ej3	NMR:2,55-2,61(1H,m),2,64-2,77(1H,m),2,98-3,10(1H,m),3,45-3,5 5 (1H,m),3,65-3,77(1H,m), 3,85-3,98(3H,m),4,42(2H,dt),4,85(1H,d),4,91 (1H,d), 5,04(2H,s), 6,42(1H,tt), 6,51(1H,d), 6,59(1H,dd),6,75(1H,s), 7,00-7,05(1H,m),7,08(1H,d),7,24(1H,d),7,35(1H,dd),7,54(1H,d), 10,77(1H, s ancho),13,01(1H, s ancho) ESI-:490
Ej181	Ej3	NMR:2,53-2,63(2H,m),3,03-3,13(1H,m),3,49-3,58(1H,m),3,72-3,8 3 (1H,m),3,86-4,00(3H,m), 4,60-4,88(6H,m),4,93-5,08(1H,m),5,04 (2H,s), 6,50(1H,s), 6,59(1H,d), 6,74(1H,s), 6,77(1H,s), 7,07(1H,d),7, 31 (1H,d),7,37(1H,dd),7,53(1H,d),10,50(1H, s ancho),12,82(1H, s ancho) ESI+:528
Ej182	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,42-2,65(2H,m),2,98-3,14(1H,m),3,47-3,58(1H, m), 3,66-3,78(1H,m), 3,88-4,02(3H,m),4,80(1H,d),4,86(1H,d),5,05 (2H,s),5,26-5,36(1H,m), 6,51(1H,s), 6,59(1H,d), 6,75(1H,s),7,04(1H,s), 7,10(1H,d), 7,35(1H,d),7,44(1H,dd),7,70(1H,d),10,17(1H,br s),13,02(1H, s ancho) ESI-:566
Ej183	Ej3	NMR:1,49(3H,d),2,53-2,72(2H,m),2,98-3,13(1H,m),3,46-3,56(1H,m), 3,65-3,78(1H,m), 3,88-4,02(3H,m),4,81(1H,d),4,88(1H,d),5,09 (2H,s),5,87-5,98(1H,m), 6,54(1H,s), 6,62(1H,d), 6,76(1H,s),7,04(1H,s), 7,11(1H,d), 8,10(1H,d),8,27(1H,d),10,26(1H, s ancho),13,02(1H, s ancho) ESI+:547
Ej184	Ej3	NMR:1,21-1,34(1H,m)1,29(6H,d),1,35-1,48(1H,m),1,56-1,64(1H, m), 1,72-1,81(1H,m), 1,84-2,05(2H,m),2,17-2,29(1H,m),2,57-2,65 (1H,m),2,73-2,85(1H,m),2,96(2H,s),4,60-4,71(1H,m), 4,65(2H,s), 4,97(2H,s), 6,31(1H,s),6,41(1H,d),6,50(1H,dd),6,95(1H,d),7,16(1H,d), 7,33(1H,dd),7,48(1H,d);(CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:494(M+Na)+
Ej185	Ej3	NMR:1,20-1,34(1H,m),1,29(6H,d),1,33-1,47(1H,m), 1,53-1,65(1H, m), 1,71-1,81(1H,m), 1,83-2,03(2H,m),2,14-2,27(1H,m),2,57-2,65 (1H,m),2,74-2,83(1H,m),2,96(2H,s),4,60-4,72(1H,m),4,65(2H,s), 4,97(2H,s), 6,31(1H,s),6,42(1H,d),6,50(1H,dd),6,94(1H,d),7,16(1H,d), 7,33(1H,dd),7,47(1H,d);(CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:494
Ej186	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,46-2,76(2H,m),2,99-3,11(1H,m),3,45-3,55(1H,m), 3,66-3,77(1H,m), 3,87-3,99(3H,m),4,84(1H,d),4,91(1H,d),5,18(2H,s), 5,43-5,54(1H,m), 6,54(1H,d), 6,62(1H,dd), 6,76(1H,s),7,04(1H,s)7,11(1H,d),7,24(1H,d),7,57(1H,s),7,68(1H,d),10,61(1H, s ancho),1 3,02(1H, s ancho) ESI-:556

ES 2 570 155 T3

[Tabla 126]

Ej187	Ej3	NMR:1,19-1,31(1H,m),1,33-1,48(1H,m),1,45(3H,d),1,54-1,64(1H, m), 1,72-1,99(3H,m), 2,12-2,23(1H,m),2,58-2,67(1H,m),2,77-2,86 (1H,m),2,96(2H,m),4,66(2H,s),5,00(2H,s),5,23-5,34(1H,m),6,30(1H,s), 6,42(1H,d), 6,50(1H,dd),6,94(1H,d),7,34-7,41(2H,m), 7,54(1H,s); (CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:526
Ej188	Ej3	NMR:1,29(6H,d),2,45-2,72(2H,m),3,01-3,15(1H,m),3,48-3,58(1H,m), 3,70-3,83(1H,m), 3,83-3,99(3H,m),4,61-4,72(1H,m),4,86(1H,d), 4,92(1H,d), 5,01(2H,s),6,50(1H,d),6,58(1H,dd),6,72-6,79(2H, m),7,06 (1H,d),7,17(1H,d),7,34(1H,dd),7,48(1H,d),10,95(1H, s ancho),1 2,79(1H, s ancho) FAB+:470
Ej189	Ej3	NMR:1,19-1,30(1H,m),1,33-1,47(1H,m),1,45(3H,d),1,53-1,64(1H, m), 1,72-1,99(3H,m), 2,10-2,21(1H,m),2,58-2,69(1H,m),2,76-2,85 (1H,m), 2,95(2H,s), 4,66(2H,s),5,00(2H,s),5,23-5,34(1H,m), 6,30(1 H,s),6,42 (1H,d),6,50(1H,dd),6,95(1H,d),7,34-7,41(2H,m), 7,54(1H,s); (CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:526
Ej190	Ej3	NMR:1,19(6H,d),2,08-2,15(2H,m),2,32-2,39(2H,m),2,93-2,99(2H, m), 3,07(2H,s), 3,70-3,81(1H,m),4,57(1H,d),4,66(2H,s),4,93(2H,s), 6,23-6,39(2H,m), 6,42(1H,d), 6,50(1H,dd), 6,89(1H,d), 6,96(1H,d),7,44-7,50(2H,m);(CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:503
Ej191	Ej3	NMR:2,53-2,72(2H,m),3,00-3,15(1H,m),3,46-3,59(1H,m),3,70-3,8 4(1H,m), 3,83-3,98(3H,m), 4,59-4,96(6H,m),5,07-5,25(1H,m),5,10 (2H,s), 6,51(1H,d), 6,59(1H,dd),6,71-6,81(2H,m), 7,06(1H,d),7,44(1H,d), 7,66-7,74(2H,m), 11,05(1H, s ancho),12,67(1H, s ancho) ESI+:540
Ej192	Ej3	NMR:1,45(3H,d),1,85-2,14(4H,m),2,73-3,01(3H,m),3,37-3,49(2H, m), 3,65-3,87(2H,m), 4,89(2H,s),5,05(2H,s),5,24-5,36(1H,m),6,50 (1H,d),6,58(1H,dd),6,66-6,77(1H,m),7,01-7,10(1H,m),7,36-7,43(2H,m), 7,55(1H,s), 10,76(1H, s ancho),92,51 (1H, s ancho) ESI+:526
Ej193	Ej3	NMR:1,28(6H,d),2,77-3,17(1H,m),3,2-3,63(4H,m),3,68-4,13(3H, m), 4,49-4,89(1H,m), 4,73-4,83(1H,m),4,83-4,98(2H,m),5,06(2H,s), 6,50(1H,d), 6,58(1H,dd),6,69(1H, s ancho),7,06(1H,d),7,31 (1H,d),7,6 3-7,68 (2H,m),11,90(1H, s ancho),13,31 (1H, s ancho) ESI+:508
Ej194	Ej3	NMR:1,36-1,53(2H,m),1,73-1,93(2H,m),1,99-2,09(1H,m),2,73-3,0 5(3H,m), 3,49-3,59(1H,m), 3,81(2H,s),4,58-4,85(4H,m),4,88(2H,s), 5,06-5,25 (1H,m),5,10(2H,s), 6,51(1H,d), 6,59(1H,dd),6,71(1H,s),7,08(1H,d), 7,44(1H,d), 7,66-7,74(2H,m),10,60(1H, s ancho),12,83(11H,br s) ESI+:542
Ej195	Ej3	NMR:1,97(3H,s),2,55-2,62(1H,m),2,65-2,78(1H,m),2,99-3,13(1H, m), 3,46-3,55(1H,m), 3,66-3,77(1H,m),3,87-4,00(3H,m),4,87(1H, d), 4,94(1H,d), 5,26(2H,s), 6,58(1H,d), 6,66(1H,dd), 6,78(1H,s),7,03 (1H,s), 7,10(1H,d), 7,12(1H,d),7,20-7,26(1H,m),7,28-7,33(2H,m),7, 35(1H,d), 7,76(1H,d),7,90(1H,s),10,86(1H, s ancho),13,00(1H, s ancho) ESI+:536

[Tabla 127]

Ej196	Ej3	NMR:1,93(3H,s),2,56-2,76(2H,m),2,98-3,13(1H,m),3,46-3,57(1H, m),3,66-3,78(1H,m),3,87-4,01(3H,m), 4,84(1H,d),4,91(1H,d),5,25 (2H,s), 6,57(1H,d), 6,65(1H,d), 6,77(1H,s), 7,04(1H,s),7,13(1H,d),7, 25-7,27(1H,m),7,36(1H,d),7,39(1H,d),7,75(1H,d),7,88(1H,s),10,5 9 (1H, s ancho),13,00(1H, s ancho) ESI+:542
Ej197	Ej3	NMR:1,45(3H,d),1,55-1,75(2H,m),2,10-2,24(2H,m),2,55-2,76(2H, m),2,99-3,23(2H,m),3,73-3,94(3H,m), 4,86(2H,s),5,04(2H,s), 5,24-5,35(1H,m), 6,49(1H,d), 6,57(1H,dd), 6,69(1H,s),7,04(1H,d),7,35-7, 42(2H,m),7,55(1H,s),10,95(1H, s ancho),12,29(1H, s ancho) ESI+:526
Ej198	Ej3	NMR:1,51-1,73(5H,m),1,78-1,90(2H,m),1,93-2,08(2H,m), 2,52-2,5 9(1H,m),2,61-2,74(1H,m), 3,01-3,14(1H,m), 3,20-3,32(1H,m), 3,48-3,56 (1H,m),3,71-3,83(1H,m),3,84-3,96(2H,m), 4,89(1H,d),4,95(1 H,d),5, 15(2H,s),6,52(1H,d),6,60(1H,dd),6,73-6,79(2H,m),7,07(1 H,d), 7,61-7,71(3H,m), 11,21(1H, s ancho),12,79(1H, s ancho) ESI+:514
Ej199	Ej3	NMR:1,34(3H,t),2,52-2,62(1H,m),2,64-2,83(1H,m),2,94-3,12(1H, m),3,43-3,56(1H,m),3,63-3,78(1H,m),3,81-4,00(3H,m)4,18(2H,q), 4,81-4,98(2H,m), 5,08(2H,s), 6,51(1H,s), 6,58(1H,d),6,69-6,79(1 H, s ancho),7,01(1H,s),7,07(1H,d),7,27(1H,d),7,64-7,70(2H,m), 11,21(1H, s ancho),12,90(1H, s ancho) ESI+:490
Ej200	Ej3	NMR:2,54-2,75(2H,m),2,98-3,11(1H,m),3,43-3,56(1H,m),3,65-3,7 7(1H,m),3,86-4,00(3H,m), 4,83(1H,d), 4,90(1H,d),4,93(1H,d),4,98 (1H,d), 5,12(2H,s), 6,52(1H,d), 6,60(1H,dd), 6,75(1H,s),7,03(1H,s), 7,09(1H,d), 7,41(1H,d),7,72-7,77(2H,m),10,61(1H, s ancho),13,01(1H, s ancho) ESI+:544
Ej201	Ej3	NMR:1,46(3H,d),2,55-2,76(2H,m),2,99-3,11(1H,m),3,45-3,56(1H, m),3,65-3,77(1H,m), 3,86,4,00(3H,m), 4,85(1H,d),4,92(1H,d), 4,99-5,11(1H,m), 5,09(2H,s), 6,53(1H,d), 6,61(1H,dd),6,76(1H,s),7,03(1H,s), 7,10(1H,d),7,61(2H,s),10,75(1H, s ancho),13,01(1H, s ancho)
Ej202	Ej3	NMR:2,26-2,45(4H,m),2,82-2,94(1H,m),3,53-3,63(2H,m),4,27-4,3 9(1H,m), 4,82(2H,s), 5,33(2H,s), 6,40(1H,s),6,57(1H,dd),6,76(1H, s), 8,00(1H,d), 8,10(1H,s), 8,16(1H,d), 10,07(1H, s ancho) ESI+:520
Ej203	Ej3	NMR:1,37-1,51(1H,m),1,49(3H,d),1,77-2,10(4H,m),2,73-3,05(3H, m),3,46-3,56(1H,m), 3,81(2H,s), 4,89(2H,s),5,09(2H,s),5,85-5,98(1H,m), 6,53(1H,d), 6,60(1H,dd), 6,71(1H,s), 7,08(1H,d),8,10(1H,d),8, 26(1H,d),10,78(1H, s ancho),12,83(1H, s ancho) ESI+:527
Ej204	Ej3	NMR:2,53-2,78(2H,m),2,99-3,12(1H,m),3,44-3,56(1H,m),3,66-3,77(1H,m),3,87-3,99(3H,m), 4,85(1H,d), 4,92(1H,d),5,10(2H,s)6,54 (1H,d), 6,61(1H,dd), 6,76(1H,s), 6,97(2H,d), 7,03(1H,s),7,11(2H,d), 7,15(1H,t),7,36-7,44(3H,m),7,67(1H,d),10,67(1H, s ancho),12,99(1H, s ancho)

[Tabla 128]

Ej205	Ej3	NMR:1,28(6H,d),2,50-2,59(1H,m),2,62-2,73(1H,m),2,75-2,84(1H, m),2,97-3,14(1H,m),3,15-3,38(4H,m), 4,19-4,25(1H,m),4,69(2H, s), 4,74-4,84(1H,m), 5,04(2H,s),6,41-6,47(2H,m), 6,54(1H,dd), 6,98 (1H,d),7,31(1H,d),7,62-7,67(2H,m) ESI+:507
Ej206	Ej3	NMR:1,47-1,98(8H,m),2,53-2,78(2H,m),2,97-3,11(1H,m),3,44-3,55(1H,m),3,64-3,76(1H,m), 3,84-3,99(3H,m),4,81-4,95(3H,m),5,01 (2H,s), 6,50(1H,d), 6,58(1H,dd), 6,75(1H,s), 7,03(1H,s),7,08(1H,d), 7,15(1H,d),7,34(1H,dd),7,48(1H,d),10,86(1H, s ancho),12,95(1H, s ancho) ESI+:496
Ej207	Ej3	NMR:2,54-2,63(2H,m),3,04-3,14(1H,m),3,50-3,59(1H,m),3,73-3,83(1H,m),3,86-4,00(3H,m), 4,86(2H,d),4,93(1H,d),4,98(1H,d),5,12 (2H,s), 6,52(1H,d), 6,60(1H,dd), 6,74(1H,s), 6,77(1H,s), 7,08(1H,d), 7,41(1H,d),7,71-7,78(2H,m),10,57(1H, s ancho),12,81(1H, s ancho) ESI+:544
Ej208	Ej3	NMR:0,64-0,70(2H,m),0,81-0,88(2H,m),2,56-2,76(2H,m),2,99-3,1 2(1H,m),3,45-3,56(1H,m), 3,65-3,78(1H,m), 3,87-4,00(3H,m), 4,01-4,08(1H,m), 4,83(1H,d), 4,90(1H,d), 5,10(2H,s), 6,52(1H,d), 6,60(1H,dd), 6,76(1H,s), 7,03(1H,s),7,09(1H,d),7,56(1H,d),7,67(1H,d),7,7 3(1H,dd), 10,61(1H, s ancho), 13,00(1H, s ancho) ESI+:502
Ej209	Ej3	NMR:2,41-2,61(1H,m),2,63-2,84(1H,m),2,90-3,14(1H,m),3,35-3,5 8(1H,m),3,61-3,80(1H,m),3,77-4,07(3H,m),4,85-5,06(2H,m),5,35 (2H,s), 6,45(1H,s), 6,51(1H,s), 6,60(1H,d),7,01(1H,s),7,96(1H,d),8. 06-8,13(2H,m),11,43(1H, s ancho),12,97(1H, s ancho) ESI+:532
Ej210	Ej3	NMR:1,29(6H,d),1,82-2,12(4H,m),2,73-3,01(3H,m),3,39-3,49(2H, m),3,72-3,80(1,6H,m) ,3,80-3,86(0,4H,m),4,61-4,72(1H,m),4,85(2H,s),5,01(2H,s), 6,46-6,51(1H,m),6,54-6,60(1H,m), 6,70(0,8H,s), 6. 73(0,2H,s),7,01-7,08(1H,m), 7,17(1H,d), 7,33(1H,dd), 7,48(1H,d),1 0,27 (0,8H, s ancho), 10,37(0,2H, s ancho), 12,52(1H, s ancho);dos rotámeros(4:1)
Ej211	Ej3	NMR:1,56(3H,s),3,76-3,93(4H,m),4,10-4,27(2H,m),4,59-4,85(6H, m),4,92-5,08(1H,m), 5,02(2H,s),6,47(1H,d),6,56(1H,dd),6,67(1H, s), 7,03(1H,d), 7,31(1H,d),7,36(1H,dd),7,53(1H,d);(CO ₂ H demasiado ancho para ser observado) ESI+:494
Ej212	Ej3	NMR:1,36-1,52(2H,m),1,76-2,12(3H,m),2,70-3,08(3H,m),3,45-3,6 2(1H,m),3,76-3,96(2H,m),4,59-4,85(4H,m),4,92(2H,s),5,09-5,25 (1H,m), 5,11(2H,s), 6,41(H,s), 6,55(1H,dd),6,84(H,s),7,44(1H,s), 7,67-7,73(2H,m),10,86(1H, s ancho),12,81(1H, s ancho) ESI+:560
Ej213	Ej3	NMR:2,45-2,62(1H,m),2,65-2,82(1H,m),2,96-3,10(1H,m),3,42-3,5 6(1H,m),3,64-3,78(1H,m),3,83-4,05(3H,m),4,94(1H,d),5,01(1H,d), 5,32(2H,s), 6,48(1H,s), 6,62(1H,d),6,91(1H,s),7,03(1H,s),8,11(1H, s),8,16(2H,s),11,27(1H, s ancho),12,99(1H, s ancho) ESI+:532

ES 2 570 155 T3

[Tabla 129]

Ej214	Ej3	NMR:1,46-1,66(6H,m),2,55-2,72(2H,m),2,76-2,84(4H,m),2,98-3,10(1H,m),3,45-3,55(1H,m),3,65-3,78(1H,m),3,87-4,02(3H,m),4,82 (1H,d), 4,88(1H,d), 5,13(2H,s), 6,53(1H,d), 6,61(1H,dd),6,76(1H,s), 7,04(1H,s),7,10(1H,d),7,52(1H,d),7,66-7,75(2H,m), 10,42(1H, s ancho), 13,01(1H, s ancho) ESI+:529
Ej215	Ej3	NMR:2,54-2,78(2H,m),2,96-3,08(1H,m),3,45-3,55(1H,m),3,65-3,77(1H,m),3,85-4,05(3H,m),4,85-5,01(4H,m),5,14(2H,s),6,43(1H,s), 6,57(1H,dd), 6,90(1H,s), 7,03(1H,s),7,42(1H,d),7,73-7,79(2H,m),1 0,96(1H, s ancho),13,00(1H, s ancho) ESI+:562
Ej216	Ej3	NMR:1,51-2,09(9H,m),2,53-2,62(1H,m),2,62-2,76(1H,m),2,97-3,12(1H,m),3,45-3,56(1H,m),3,64-3,77(1H,m),3,85-4,00(3H,m),4,84 (1H,d),4,90(1H,d),5,15(2H,s),6,52(1H,s),6,60(1H,d),6,75(1H,s),7, 03(1H,s),7,10(1H,d),7,61-7,72(3H,m),10,67(1H, s ancho),12,96(1H, s ancho) ESI+:514
Ej217	Ej3	NMR:1,44(3H,d),2,54-2,68(2H,m),3,02-3,15(1H,m),3,49-3,59(1H,m),3,71-3,84(1H,m),3,84-4,00(3H,m), 4,86(1H,d),4,91(1H,d),5,14 (2H,s),5,41-5,52(1H,m),6,49(1H,s),6,57(1H,d),6,73-6,80(2H,m), 7,08(1H,d), 7,42-7,49(2H,m),7,69(1H,d),10,79(1H, s ancho),12,82(1H, s ancho) ESI+:558
Ej218	Ej3	NMR:0,64-0,70(2H,m),0,81-0,88(2H,m),2,54-2,63(2H,m),3,04-3,1 4(1H,m),3,50-3,59(1H,m),3,72-3,83(1H,m), 3,86-3,99(3H,m), 4,01-4,07(1H,m), 4,83(1H,d), 4,89(1H,d), 5,09(2H,s),6,52(1H,s),6,60(1H, d),6,74(1H,s), 6,77(1H,s), 7,08(1H,d), 7,55(1H,d), 7,67(1H,d),7,72(1H,dd),10,52(1H, s ancho),12,83(1H, s ancho) ESI+:502
Ej219	Ej3	NMR: 1,48-1,84(7H,m),1,96-2,06(2H,m),2,48-2,68(2H,m),3,02-3,14(1H,m),3,48-3,58(1H,m),3,69-3,83(1H,m),3,84-3,98(3H,m),4,84 (1H,d), 4,90(1H,d), 5,07(2H,s), 6,50(1H,d),6,58(1H,dd),6,74(1H,s), 6,77(1H,s), 7,07(1H,d) ,7,34(1H,dd), 7,42(1H,d), 7,46(1H,d),10,74(1H, s ancho),12,83(1H, s ancho) ESI+:480
Ej220	Ej3	NMR:1,54-1,73(2H,m),2,07-2,23(2H,m),2,54-2,70(1H,m),2,92-3,6 0(4H,m), 3,83(2H,s), 4,87(2H,s), 5,33(2H,s),6,50(1H,d),6,58(1H,d d), 6,70(1H,s), 7,08(1H,d), 7,99(1H,d), 8,10(1H,s),8,14(1H,d),10,93 (1H, s ancho),12,29(1H, s ancho) ESI+:516
Ej221	Ej3	NMR:2,54-2,72(2H,m),3,01-3,13(1H,m),3,47-3,57(1H,m),3,70-3,8 2(1H,m),3,83-3,91(3H,m),4,83-4,95(4H,m),5,05(2H,s),6,50(1H,d), 6,58(1H,dd), 6,74(1H,s) ,6,77(1H,s),7,06(1H,d),7,29(1H,d),7,41(1H,dd),7,56(1H,d),10,98(1H, s ancho),12,77(1H, s ancho)
Ej222	Ej3	NMR:2,53-2,66(2H,m),3,01-3,12(1H,m),3,49-3,58(1H,m),3,71-3,8 5(1H,m),3,86-4,01(3H,m),4,58-4,85(4H,m),4,89(1H,d),4,96(1H,d), 5,08-5,25(1H,m), 5,11(2H,s), 6,47(1H,s),6,56(1H,dd),6,76(1H,s),6, 89(1H,s),7,44(1H,d),7,67-7,74(2H,m), 10,86(1H, s ancho),12,79(1H, s ancho)

[Tabla 130]

Ej223	Ej3	NMR:1,36-1,53(1H,m),1,79-1,95(2H,m),2,00-2,09(1H,m),2,72-3,04(3H,m),3,32-3,44(1H,m),3,49-3,58(1H,m),3,86(2H,s),4,60-4,84 (4H,m),4,93(2H,s),4,93-5,09(1H,m), 5,05(2H,s),6,40(1H,d),6,54(1H,dd), 6,84(1H,s), 7,31(1H,d),7,37(1H,dd),7,54(1H,d),10,80(1H,br s),12,83(1H, s ancho)
Ej224	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,39-2,68(2H,m),3,01-3,14(1H,m),3,46-3,59(1H,m),3,69-3,99(2H,m),3,89(2H,s), 4,85(1H,d),4,91(1H,d),5,05(2H,s), 5,24-5,36(1H,m), 6,51(1H,d), 6,59(1H,dd),6,72-6,80(2H,m),7,07(1H,d),7,35-7,43(2H,m),7,54-7,57(1H,m),10,84(1H, s ancho),12,82(1H, s ancho)
Ej225	Ej3	NMR:1,50(3H,d),2,39-2,76(2H,m),2,96-3,12(1H,m),3,44-3,57(1H, m),3,64-3,78(1H,m),3,84-4,00(3H,m),88(2H,s),5,14(2H,s), 5,94-6,09(1H,m), 6,47-6,66(2H,m),6,77(1H,s),6,97-7,14(2H,m), 8,29(1H,d),8,58(1H,d),10,73(1H, s ancho),12,91(1H, s ancho) ESI+:559
Ej226	Ej3	NMR:1,38-1,54(1H,m),1,50(3H,d),1,78-2,11(3H,m),2,72-3,09(3H,m),3,30-3,44(1H,m),3,46-3,57(1H,m),3,81(2H,s),4,91(2H,s),5,16 (2H,s),5,96-6,08(1H,m),6,52-6,57(1H,m),6,61(1H,dd), 6,72(1H,s),7,09(1H,d),8,30(1H,d),8,58(1H,d),10,93(1H, s ancho),12,73(1H, s ancho)
Ej227	Ej3	NMR:1,44(3H,d),1,51-1,71(2H,m),2,06-2,20(2H,m),2,35-2,64(2H,m),2,95-3,46(3H,m),3,56-3,92(2H,m), 4,80(2H,s), 5,10(2H,s),5,42-5,53(1H,m),6,49(1H,d),6,57(1H,dd),6,57-6,67(1H,m), 7,04(1H,d), 7,51(1H,d), 7,70-7,76(2H,m),10,61(1H, s ancho),12,27(1H, s ancho) ESI+:560
Ej228	Ej3	NMR:2,27-2,49(4H,m),2,82-2,97(1H,m),3,56(2H,s),3,57-3,70(1H,m),4,59-4,85(4H,m),4,75(2H,s),4,91-5,08(1H,m),5,03(2H,s),6,49 (1H,d), 6,57(1H,dd), 6,62(1H,s), 7,04(1H,d),7,31(1H,d),7,37(1H,d d), 7,53(1H,d),8,85-9,21(2H,m),12,38(1H, s ancho) ESI+:494
Ej229	Ej3	NMR:1,36-1,52(1H,m),1,59-1,96(3H,m),1,99-2,11(1H,m),2,72-2,9 6(2H,m),3,36-3,46(1H,m),3,50-3,60(1H,m),3,88(2H,s),4,67-4,88 (4H,m),4,90(2H,s),5,09(2H,s),5,61-5,78(1H,m),6,44(1H,d),6,58(1 H,dd),6,82(1H,s),8,06(1H,d),8,23(1H,d),10,29(1H, s ancho),12,84(1H, s ancho)
Ej230	Ej3	NMR:1,37-1,52(1H,m),1,62-1,93(3H,m),1,99-2,10(1H,m),2,71-2,97(2H,m),3,36-3,45(1H,m),3,49-3,62(1H,m),3,88(2H,s),4,58-4,86 (4H,m),4,89(2H,s),5,08-5,25(1H,m),5,11(2H,s),6,42(1H,s),6,56(1H,dd),6,84(1H,s),7,44(1H,d),7,65-7,73(2H,m),10,37(1H, s ancho),12,8 3(1H, s ancho)
Ej231	Ej3	NMR:1,74-1,94(2H,m),1,95-2,14(3H,m),2,81-3,01(2H,m),3,40-3,5 1(2H,m), 3,84(1,4H,d),3,89(0,6H,d),4,58-4,86(4H,m),4,88(2H,s),5, 08-5,25 (1H,m),5,11(2H,s),6,42(1H,s),6,53-6,60(1H,m),6,84(0,7H, s),6,89(0,3H,s),7,44(1H,d),7,66-7,74(2H,m),10,08(0,7H, s ancho),10,1 8 (0,3H, s ancho),12,52(1H, s ancho);dos rotámeros(7:3) ESI+:560

[Tabla 131]

Ej232	Ej3	NMR:1,45(3H,d),2,30-2,47(4H,m),2,83-2,97(1H,m),3,54(2H,s),3,5 6-3,67(1H,m),4,79(2H,s),5,10(2H,s),5,44-5,54(1H,m),6,50(1H,d), 6,58(1H,dd), 6,64(1H,s), 7,04(1H,d),7,52(1H,d),7,70-7,76(2H,m),9, 16-9,55 (2H, s ancho),12,38(1H, s ancho) ESI+:546
Ej233	Ej3	NMR: 1,17(2,1H,s),1,26(0,9H,s),1,71-1,90(2H,m),2,05-2,22(2H, m),2,72-2,90 (1,4H,m),2,99-3,14(0,6H,m),3,21-3,45(2H,m),3,70-3, 90(2H,m), 4,60-4,90 (6H,m),4,92-5,08(3H,m),6,49(1H,d),6,57(1H,d d),6,71(1H,s), 7,01-7,08 (1H,m), 7,31(1H,d),7,36(1H,dd),7,53(1H, d),10,26-10,50(1H,m),12,73(1H, s ancho);dos rotámeros(7:3) ESI+:522
Ej234	Ej3	NMR:1,86-2,03(2H,m),2,08-2,20(2H,m),2,85-3,13(3H,m),3,14-3,30(1H,m),3,46-3,57(1H,m),3,73-3,90(2H,m),4,60-4,83(4H,m),4,84 (2H,s),4,92-5,09(1H,m), 5,04(2H,s),0,50(1H,d),6,58(1H,dd),6,71(1 H,s),7,07(1H,d),7,31(1H,d)7,37(1H,dd), 7,53(1H,d),10,10-10,43(1H,m),12,44(1H, s ancho) ESI+:548
Ej235	Ej3	NMR:1,37-1,52(1H,m),1,81-1,93(2H,m),1,99-2,10(1H,m),2,72-3,0 4(3H,m),3,31-3,44(1H,m),3,49-3,59(1H,m),3,87(2H,s),4,61-4,85 (4H,m),4,92(2H,s),4,94-5,09(1H,m),5,05(2H,s),6,41(1H,s),6,55(1H,dd),6,85(1H,s),7,31(1H,d),7,37(1H,dd), 7,54(1H,d),10,67(1H,br s),12,80(1H, s ancho) ESI+:526
Ej236	Ej156	Nor:1,36-1,52(1H,m),1,79-2,10(3H,m),2,72-3,06(3H,m),3,31-3,4 4(1H,m),3,48-3,59(1H,m),3,86(2H,s),4,88-5,01 (4H,m),5,13(2H,s), 6,42(1H,d),6,56(1H,dd), 6,85(1H,s),7,42(1H,d),7,72-7,78(2H,m), 1 0,89(1H, s ancho),12,84(1H, s ancho) ESI+:564

5

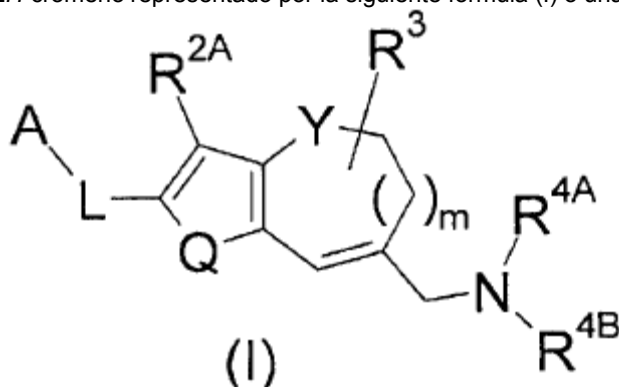
Aplicabilidad industrial

El compuesto de la presente invención tiene una acción agonista de S1P1 y puede usarse para la prevención o el tratamiento de enfermedades inducidas por una infiltración linfocítica indeseable, por ejemplo, enfermedades autoinmunitarias o enfermedades inflamatorias tales como rechazo de injerto o enfermedades del injerto contra el hospedador durante el trasplante de órgano, médula ósea o tejido, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, lupus sistémico eritematoso, síndrome nefrótico, encefalomeningitis, miastenia grave, pancreatitis, hepatitis, nefritis, diabetes, trastornos pulmonares, asma, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria intestinal, arteriosclerosis, trastorno por reperfusión isquémica y enfermedades inducidas por una proliferación o acumulación anormal de células, por ejemplo, cáncer, leucemia y similares.

15

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de 2H-cromeno representado por la siguiente fórmula (I) o una sal del mismo:



5 en la que:

A representa alquilo C₁₋₆, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, en los que los grupos arilo y heteroarilo pueden estar cada uno sustituido con 1-5 R¹ que son iguales o diferentes;

10 R¹ representa halógeno, -CN, -NO₂, alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, -OH, -O-(alquilo C₁₋₆), -O-(halogenoalquilo C₁₋₆), -O-(arilo), -O-(cicloalquilo), -O-(heteroarilo), -NH₂, -NH(alquilo C₁₋₆), -NH(halogenoalquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)₂ o amino cíclico, en los que los grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo y amino cíclico pueden estar cada uno sustituido con 1-5 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de halógeno, -CN, alquilo C₁₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆;

15 L representa alqueno C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(alquilo C₁₋₆)-O-, -O-(alquilo C₁₋₆)- o -(alquilo C₁₋₆)-O-(alquilo C₁₋₆)-;

20 Q representa -C(R^{2B})=C(R^{2C})-;

R^{2A}, R^{2B} y R^{2C} son iguales o diferentes y representan -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₆) u -O-(halogenoalquilo C₁₋₆);

25 Y representa O;

m representa 0;

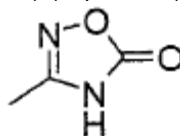
R³ representa -H, halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆ o arilo;

30 R^{4A} representa -H o alquilo C₁₋₆;

R^{4B} representa alquilo C₁₋₆ sustituido con un grupo G, o cicloalquilo sustituido con un grupo G;

35 o R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que se unen formando un grupo amino cíclico sustituido con un grupo G, teniendo opcionalmente el grupo amino cíclico adicionalmente 1-4 sustituyentes que son iguales o diferentes y se seleccionan de halógeno, alquilo C₁₋₆ y halogenoalquilo C₁₋₆; y

el grupo G es -C(=O)OH, tetrazolilo, -C(=O)NHS(=O)₂(alquilo C₁₋₆), -(alquilo C₁₋₆)-C(=O)OH o



40

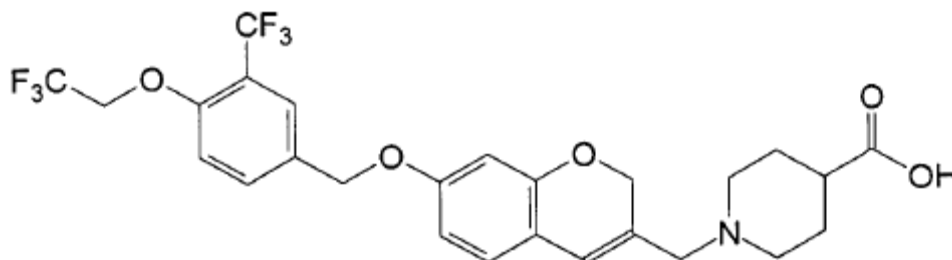
2. Un compuesto de 2H-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando un grupo amino cíclico seleccionado de azetidino, pirrolidino, piperidino y tetrahidropiridino que está sustituido con el grupo G, que puede estar sustituido adicionalmente con 1-4 sustituyentes seleccionados de alquilo C₁₋₆ y halógeno.

45

3. Un compuesto de 2H-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 2, en el que el grupo G es -C(=O)OH o -C(=O)NHS(=O)₂CH₃.

4. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 3, en el que A es fenilo, piridilo o tienilo que está sustituido con 1-3 R¹ que son iguales o diferentes.
5. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 4, en el que L es (alquilen C₁₋₆)-O-, alquilenileno C₂₋₆ o alquinileno C₂₋₆.
6. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 5, en el que R^{2A} es -H o alquilo C₁₋₆; R^{2B} es -H; R^{2C} es -H o halógeno; R³ es -H o halógeno; R¹ es halógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, fenilo, pirrolilo, cicloalquilo, -O-(alquilo C₁₋₆) u -O-(halogenoalquilo C₁₋₆) y L es -CH₂O-, -CH=CH- o 3-butilileno.
7. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 6, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando piperidinilo o tetrahidropiridilo que está sustituido con -C(=O)OH; L es -CH₂O-; R^{2A} es -H; R^{2B} es -H; R^{2C} es -H o halógeno; R³ es -H; A es fenilo o piridilo que está sustituido con dos R¹ que son iguales o diferentes y cada R¹ es halógeno, halogenoalquilo C₁₋₆, -O-(alquilo C₁₋₆) u -O-(halogenoalquilo C₁₋₆).
8. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 7, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando piperidinilo que está sustituido con -C(=O)OH, y A es fenilo que está sustituido con dos R¹ que son iguales o diferentes.
9. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 7, en el que R^{4A} y R^{4B} se combinan con el N al que están unidos formando tetrahidropiridilo que está sustituido con -C(=O)OH, y A es piridilo que está sustituido con dos R¹ que son iguales o diferentes.
10. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es uno de los siguientes compuestos o una sal de los mismos:
- ácido 1-[[7-({3-cloro-4-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]bencil}oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-({7-[(3-cloro-4-isopropilbencil)oxi]-2*H*-cromen-3-il}metil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-[[7-([4-isopropoxi-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido 1-[[7-({3-cloro-4-[2-fluoro-1-(fluorometil)etoxi]bencil}oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,3,6-tetrahidropiridin-4-carboxílico,
- ácido 1-[[7-({5-cloro-6-[(1*S*)-2,2,2-trifluoro-1-metiletoxi]piridin-3-il}metoxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-({4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-3-(trifluorometil)bencil}oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido 1-[[7-([4-ciclopentil-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-({3-cloro-4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]bencil}oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-5-carboxílico,
- ácido (3*S*)-1-[[7-({4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-3-(trifluorometil)bencil}oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido (3*R*)-1-[[7-([3-(trifluorometil)-4-[(2*S*)-1,1,1-trifluoropropan-2-il]oxi]bencil]oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- ácido (3*S*)-1-[[7-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-3-carboxílico,
- (3*R*)-1-[[7-({4-[(1,3-difluoropropan-2-il)oxi]-3-(trifluorometil)bencil}oxi)-5-fluoro-2*H*-cromen-3-il]metil]-*N*-(metilsulfonyl)piperidin-3-carboxamida, y
- ácido 1-[[7-([4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-3-(trifluorometil)bencil]oxi)-2*H*-cromen-3-il]metil]piperidin-4-carboxílico.

11. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo según la reivindicación 1, que es el siguiente compuesto o una sal del mismo:



5 12. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo como se define en la reivindicación 1 para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inducida por una infiltración linfocítica indeseable asociada a receptores de S1P₁.

10 13. Un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo para uso según la reivindicación 12, en el que la enfermedad es rechazo o enfermedad del injerto contra el hospedador que aparece durante trasplante de órgano, médula ósea o tejido, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria en un ser humano o un animal.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de 2*H*-cromeno o una sal del mismo como se define en la reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 15. Una composición farmacéutica como se define en la reivindicación 14 para uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad inducida por una infiltración linfocítica indeseable asociada a receptores de S1P₁.

20 16. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 15, en la que la enfermedad es rechazo o enfermedad del injerto contra el hospedador que aparece durante trasplante de órgano, médula ósea o tejido, una enfermedad autoinmunitaria o una enfermedad inflamatoria en un ser humano o un animal.

25 17. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 16, en la que la enfermedad es rechazo o enfermedad del injerto contra el hospedador que aparece durante trasplante de órgano, médula ósea o tejido en un ser humano o un animal.

18. Una composición farmacéutica para uso según la reivindicación 16, en la que la enfermedad es esclerosis múltiple.