

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 592 161**

51 Int. Cl.:

C07D 217/26	(2006.01)	C07D 405/12	(2006.01)
A61K 31/4725	(2006.01)	C07D 413/12	(2006.01)
A61K 31/5377	(2006.01)	C07D 495/04	(2006.01)
A61K 31/541	(2006.01)		
A61K 31/553	(2006.01)		
A61P 25/04	(2006.01)		
A61P 29/00	(2006.01)		
A61P 43/00	(2006.01)		
C07D 237/34	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.07.2011 PCT/JP2011/067222**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.02.2012 WO12014963**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.07.2011 E 11812552 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.07.2016 EP 2599774**

54 Título: **Compuestos de piridina condensados como ligandos del receptor cannabinoide CB2**

30 Prioridad:

29.07.2010 JP 2010170338

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

28.11.2016

73 Titular/es:

**ASTELLAS PHARMA INC. (100.0%)
5-1, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku
Tokyo 103-8411, JP**

72 Inventor/es:

**MATSUSHIMA, YUJI;
KAMEDA, MINORU;
HONDA, SHUGO;
SUGANO, YUKIHITO;
USUDA, HIROYUKI;
TERASAKA, TADASHI;
TERASAWA, TAKESHI y
NISHIGAKI, FUSAKO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 592 161 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos de piridina condensados como ligandos del receptor cannabinoide CB2

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica, particularmente, a un compuesto de piridina de anillo condensado que es útil como principio activo de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el receptor cannabinoide de tipo 2.

10

Antecedentes de la técnica

Cannabinoide es un término general para los componentes de la marihuana contenidos en el cannabis. Hasta el momento, se conocen aproximadamente 60 tipos o más de componentes, que incluyen principalmente el tetrahidrocannabinol, el cannabiol, el cannabidiol y similares. La marihuana se ha usado durante miles de años como medicamentos o similares, induce reacciones psicológicas y neuronales y provoca confusión sensorial, euforia, acción analgésica, alucinaciones y similares. Los cannabinoides tienen diversos tipos de acciones farmacológicas y se ha descubierto que tienen acción inmunosupresora, acción antiinflamatoria, acción analgésica y similares, además de la acción sobre el sistema nervioso central.

20

Un cannabinoide es un receptor acoplado a proteína G siete transmembrana y, hasta el momento, se han identificado y detectado dos tipos, incluyendo los receptores cannabinoides de tipo 1 (CB1) y de tipo 2 (CB2) (*Nature*, 1990, 346, 561-564; *Nature*, 1993, 365, 61-65). El CB1 humano está constituido por 472 aminoácidos y se expresa altamente en el globo pálido, el cuerpo estriado, la sustancia negra, el hipocampo, la capa molecular del cerebelo, la corteza cerebral y similares en el cerebro. El CB1 también se expresa en los testículos, el conducto deferente, el útero, el intestino delgado, los vasos sanguíneos y similares, además del cerebro. El CB2 está constituido por 360 aminoácidos y presenta el 44 % de homología con el CB1. El CB2 se expresa altamente en el bazo, las amígdalas y los ganglios linfáticos y adicionalmente en las células leucocitarias, tales como los macrófagos, los monocitos, los linfocitos B, los linfocitos NK, los eosinófilos y similares. Recientemente, se ha notificado que el CB2 también se expresa en el cerebro (*Science*, 2005, 310, 329-332).

25

30

Se ha notificado que un agonista de CB2 presenta acción analgésica central (*European Journal of Neuroscience*, 2006, 23, 1530-1538) y acción analgésica periférica (*Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2005, 102, 3093-3098). Además, se ha notificado que, puesto que el CB2 se expresa altamente en hematocitos e inmunocitos, un agonista de CB2 muestra una acción inmunosupresora y una acción antiinflamatoria (*British Journal of Pharmacology*, 2003, 139, 775-786). Se notificado que el agonista de CB2 tiene una acción antipruriginosa en enfermedades cutáneas (*Science*, 2007, 316, 1494-1497) y se espera que se aplique a la dermatitis atópica y similares. Además, debido a su acción antiinflamatoria y acción inmunosupresora, se espera que el agonista de CB2 sea eficaz para la aterosclerosis (*Nature*, 2005, 434, 782-786), la esofagitis por reflujo (*European Journal of Pharmacology*, 2007, 573, 206-213), trastornos hepáticos (*British Journal of Pharmacology*, 2008, 153, 286-289) y enfermedades crónicas del hígado (*Expert Opinion of Therapeutic Targets*, 2007, 11, 403-409). Además, se ha notificado que el CB2 también se expresa en los osteoblastos y los osteoclastos y que un agonista de CB2 tiene una acción de aumento de la actividad de los osteoblastos y de inhibición de la actividad de los osteoclastos, teniendo de este modo una acción de inhibición de la osteólisis (*Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2006, 103, 696-701).

35

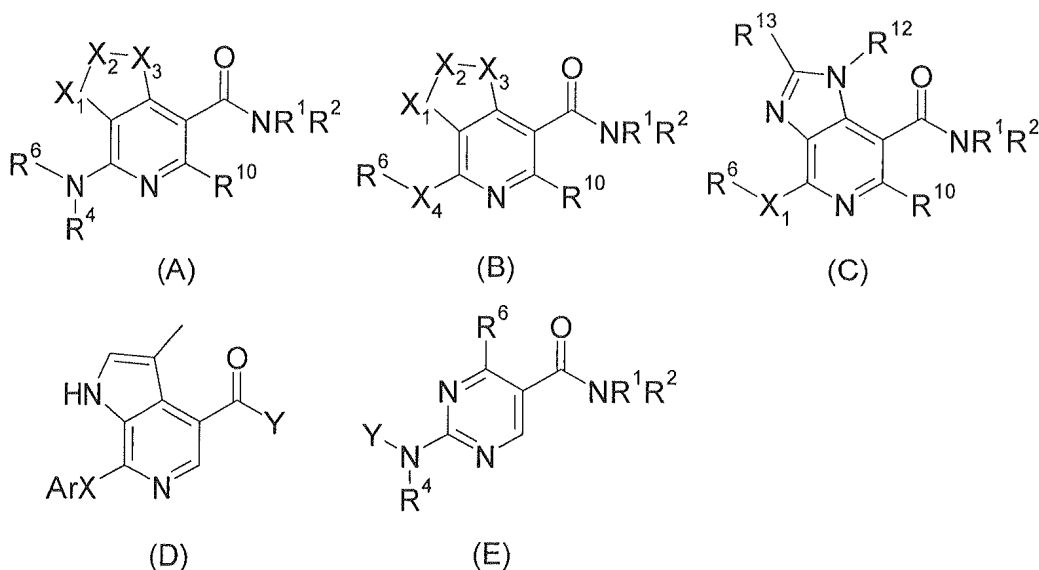
40

45

Como compuestos que tienen una acción agonista de CB2, por ejemplo, se han notificado los compuestos representados por las siguientes Fórmula (A) (Documento de Patente 1), Fórmula (B) (Documento de Patente 2), Fórmula (C) (Documentos de Patente 3 y 4), Fórmula (D) (Documento no de Patente 1) y Fórmula (E) (Documento de Patente 5) respectivamente. Sin embargo, ninguno de los documentos anteriores incluye la divulgación o la implicación de un compuesto de Fórmula (I) que se describe más adelante o una sal del mismo de acuerdo con la presente invención,

50

[Quím. 1]



(en las Fórmulas (A) y (B), X_1 en particular representa NR^{12} ; X_2 y X_3 representan un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ en combinación o X_3 representa NR^{12} ; X_1 y X_2 representan un grupo $-CR^{13}=CR^{11}-$ en combinación, véanse los boletines correspondientes para más detalles, véase el boletín correspondiente para la Fórmula (C) y véase el boletín correspondiente para la Fórmula (D), en la Fórmula (E), R^6 representa metilo, cloro o CH_xF_n , véase el boletín correspondiente para más detalles).

Técnica relacionada

Documento de patente

Documento de Patente 1: Folleto de la Publicación Internacional WO 2005/121140

Documento de Patente 2: Folleto de la Publicación Internacional WO 2007/017264

Documento de Patente 3: Folleto de la Publicación Internacional WO 2007/017237

Documento de Patente 4: Folleto de la Publicación Internacional WO 2008/116816

Documento de Patente 5: Folleto de la Publicación Internacional WO 2004/018433

Documento no de Patente

Documento no de Patente 1: *Journal of Medicinal Chemistry*, 2009, vol. 52, n.º 19, págs. 5785-5788**Divulgación de la invención**

Problemas que se resuelven mediante la invención

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, por ejemplo, una composición farmacéutica que tiene una acción agonista de CB2, en particular, una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2 y un compuesto útil como principio activo de la composición farmacéutica.

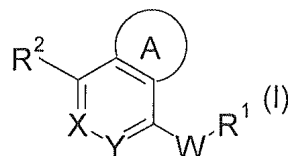
Medios para resolver los problemas

Los presentes inventores realizaron una investigación exhaustiva en relación con un agonista de CB2. Como resultado, descubrieron que un compuesto de piridina de anillo condensado que se muestra a continuación tiene una excelente acción agonista de CB2 y puede ser un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2, completando de este modo la presente invención.

Es decir, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo y a una composición farmacéutica que contiene el compuesto o una sal del mismo y un excipiente,

(en la fórmula,

[Quím. 2]



X e Y representan CH, alquilo C-inferior o N, en los que ya sea X o Y representa N,
W representa -NH-, -N(alquilo inferior)-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,

5

R¹ representa cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D, arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D, un heterociclo aromático que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D o un heterociclo no aromático que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D,

10

R² representa -Z-NR³R⁴ o -Z-amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D, y el grupo D incluye

15

(1) halógeno,

(2) -OH y -SH,

(3) ciano y nitro,

20

(4) cicloalquilo, -O-cicloalquilo y -C(O)-cicloalquilo, que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(5) arilo, -O-arilo y -C(O)-arilo, que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

25

(6) un heterociclo aromático, -O-heterociclo aromático y -C(O)-heterociclo aromático, que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(7) un heterociclo no aromático, -O-heterociclo no aromático y -C(O)-heterociclo no aromático, que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

30

(8) -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(O)-alquilo inferior, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, -CONH-alquilo inferior y CON(alquilo inferior)₂, en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior,

35

(9) NH₂ y CONH₂,

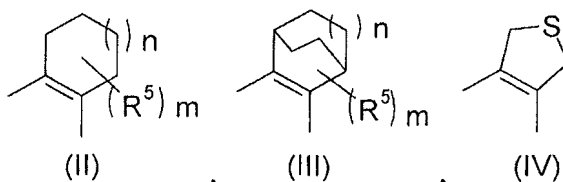
(10) -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior y -S(O)₂-alquilo inferior, en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, y

40

(11) alquilo inferior y -O-alquilo inferior que pueden estar respectivamente sustituidos con un grupo o grupos seleccionados entre los sustituyentes descritos en los apartados anteriores (1) a (10).

La porción A representa un grupo representado por la Fórmula (II), (III) o (IV),

[Quím. 3]



45

R³ representa H o alquilo inferior,

R⁴ representa alquilo inferior sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior,

50

los R⁵ son iguales o diferentes entre sí y representan alquilo inferior o halógeno,

los Z' son iguales o diferentes entre sí y representan -C(O)-, -CH₂- o -S(O)₂-,

los m son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 0 a 10 y los n de son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 0 a 2).

Además, a menos que se especifique lo contrario, si los símbolos de una fórmula química de la presente memoria descriptiva también se usan en otra fórmula química, los mismos símbolos tienen la misma definición.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2 que contiene el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo. Además, la composición farmacéutica incluye un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2 que contiene el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo.

La presente invención también se refiere al uso del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2, el uso del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2, el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2 y un método para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2, que incluye la administración de una cantidad eficaz del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo a un sujeto. Además, el "sujeto" se refiere a un ser humano u otros mamíferos que requieren la prevención o tratamiento y, como otra realización, el sujeto se refiere a un ser humano que requiere la prevención o tratamiento.

Efectos de la invención

El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo tienen una acción agonista de CB2 y pueden usarse como un agente para prevenir y/o tratar enfermedades relacionadas con el CB2.

Ejemplos de las enfermedades relacionadas con el CB2 incluyen enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis reumatoide y artritis deformante), dolor (por ejemplo, dolor agudo, dolor crónico, dolor nociceptivo, dolor inflamatorio, dolor de la artropatía reumatoide y dolor de artrosis deformante), cáncer y tumores (por ejemplo, cáncer en el sistema inmunitario, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal y leucemia), enfermedades respiratorias (por ejemplo, síndrome de dificultad respiratoria, tuberculosis pulmonar, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades hepáticas, enfermedades cerebrales, enfermedades oculares (por ejemplo, hipertensión ocular, cataratas, glaucoma y enfermedades retinianas), enfermedades cutáneas (por ejemplo, dermatitis pruriginosa y micosis en la superficie cutánea), enfermedades circulatorias (por ejemplo, angina de pecho, infarto de miocardio, arteriosclerosis, hipertensión, reestenosis después de la colocación de una endoprótesis vascular coronaria y trombosis), enfermedades alérgicas (por ejemplo, anafilaxis, asma alérgica, asma atópica y alergias a medicamentos), enfermedades digestivas (por ejemplo, estreñimiento, diarrea, vómitos, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable y colitis ulcerosa), enfermedades inmunitarias (por ejemplo, incompetencia inmunitaria, psoriasis, artritis reumatoide, osteoporosis, sepsis y lupus eritematoso sistémico), enfermedades neurogénicas (por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas, náuseas, neuropatía, demencia, enfermedad de Parkinson, trastorno esquizofrénico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, trastorno de la memoria, falta de apetito, anorexia, disritmia circadiana, apnea del sueño, dependencia de fármacos, discinesia, convulsiones y parestesia), osteogénesis, reconstrucción ósea, obesidad y similares.

Realizaciones para llevar a cabo la invención

En lo sucesivo en el presente documento, la presente invención se describirá en detalle.

"Alquilo inferior" se refiere a un alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono (en lo sucesivo en el presente documento, abreviado como C₁₋₆), por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, n-hexilo y similares. Como otra realización, el alquilo inferior es alquilo C₁₋₄ y, como otra realización más, el alquilo inferior es metilo, etilo o n-propilo.

"Alquileo inferior" se refiere a un alquileo C₁₋₆ lineal o ramificado, por ejemplo, metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, hexametileno, propileno, butileno, metil metileno, etil etileno, 1,1-dimetiletieno, 2,2-dimetiletieno, 1,2-dimetiletieno, 1,1,2,2-tetrametiletieno, 1-metilbutileno y similares. Como otra realización, el alquileo inferior es alquileo C₁₋₄ y, como otra realización más, el alquileo inferior es metileno, etileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno o 1,2-dimetiletieno.

"Halógeno" se refiere a F, Cl, Br y I. Como otra realización, el halógeno es F o Cl y como otra realización más, el halógeno es F y, como otra realización, el halógeno es Cl.

"Halógeno-alquilo inferior" se refiere a un alquilo inferior sustituido con uno o más átomos de halógeno. Como otra realización, el halógeno-alquilo inferior es un alquilo inferior sustituido con de 1 a 5 átomos de halógeno y, como otra realización más, el halógeno-alquilo inferior es trifluorometilo.

65

"Cicloalquilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado saturado C₃₋₁₀. El cicloalquilo puede tener una unión. Como alternativa, una porción de los enlaces del anillo puede estar insaturada o condensada con un anillo de benceno. Los ejemplos del cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo, adamantilo, indanilo y similares.

5 Como otra realización, el cicloalquilo es ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[2.2.2]octilo, biciclo[3.2.1]octilo o adamantilo y, como otra realización más, el cicloalquilo es cicloalquilo C₃₋₈. Como otra realización, el cicloalquilo es cicloalquilo C₅₋₈, como otra realización, el cicloalquilo es ciclohexilo y como otra realización, el cicloalquilo es adamantilo.

10 "Arilo" se refiere a un grupo de anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₄ monocíclico a tricíclico, por ejemplo, fenilo, naftilo y similares. Como otra realización, el arilo es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₁₀ monocíclico a bicíclico y, como otra realización más, el arilo es un grupo de anillo hidrocarbonado aromático C₆₋₈ monocíclico. Como otra realización, el arilo es fenilo, y, como otra realización más, el arilo es naftilo.

15 Un "heterociclo aromático" se refiere a un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S como átomos que constituyen el anillo. El heterociclo aromático puede estar condensado con un anillo de benceno o un anillo de tiofeno. Los ejemplos del heterociclo aromático incluyen piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, tiazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, tienilo, furilo, indolilo, isoindolilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzofuranilo, benzotienilo, carbazolilo, dibenzo[b,d]furanilo, dibenzo[b,d]tienilo, tienopiridilo, tienopirimidinilo, tienopirazilo y similares. Como otra realización, el heterociclo aromático es un heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros, y, como otra realización más, el heterociclo aromático es un heterociclo aromático monocíclico de 6 miembros. Como otra realización, el heterociclo aromático es piridilo, pirrolilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, imidazolilo o triazolilo y en otra realización más, el heterociclo aromático es piridilo.

20

25

A "heterociclo no aromático" se refiere a un heterociclo no aromático de 4 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S como átomos que constituyen el anillo. Además, un átomo de azufre como un átomo que constituye el anillo puede estar oxidado. Los ejemplos del heterociclo no aromático incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, azepano, diazepano, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino, tetrahidropiridino, oxetano, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, dioxolano, dioxano o tetrahidrotiopirano y similares. Como otra realización, el heterociclo no aromático es un heterociclo no aromático monocíclico de 5 a 6 miembros y, como otra realización más, el heterociclo no aromático es un heterociclo no aromático monocíclico de 6 miembros. Como otra realización, el heterociclo no aromático es piperidino, morfolino, tiomorfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino, tetrahidrofuranilo, tetrahidropirano o tetrahidrotiopirano y, como otra realización más, el heterociclo no aromático es piperidino, morfolino, 1,1-dioxidotiomorfolino o tetrahidropirano.

30

35

40 "Amino cíclico" se refiere a un grupo que tiene un átomo de nitrógeno entre los "heterociclos no aromáticos" anteriores y es un heterociclo no aromático que tiene un enlace en el átomo de nitrógeno. Los ejemplos del amino cíclico incluyen azetidino-1-ilo, pirazolidino-1-ilo, imidazolidino-1-ilo, 1,4-diazepano-1-ilo, 3-azabicyclo[3.1.1]hepto-3-ilo, 2-azabicyclo[2.2.2]octo-2-ilo, pirrolidino-1-ilo, piperidino-1-ilo, azepano-1-ilo, piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, 1-oxidotiomorfolino-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolino-4-ilo, 1,3-tiadian-3-ilo, 1-oxido-1,3-tiadian-3-ilo, 1,1-dióxido-1,3-tiadian-3-ilo, 1,4-oxaazepano-4-ilo y similares. Como otra realización, el amino cíclico es pirrolidino-1-ilo, piperidino-1-ilo, azepano-1-ilo, piperazino-1-ilo, morfolino-4-ilo, tiomorfolino-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolino-4-ilo o 1,4-oxaazepano-4-ilo y como otra realización más, el amino cíclico es pirrolidino-1-ilo, piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo, 1,1-dioxidotiomorfolino-4-ilo o 1,4-oxaazepano-4-ilo. Como otra realización más, el amino cíclico es amino cíclico monocíclico de 6 miembros. Como otra realización, el amino cíclico es piperidino-1-ilo, morfolino-4-ilo o 1,1-dioxidotiomorfolino-4-ilo.

45

50

En la presente memoria descriptiva, la frase "puede estar sustituido" significa que un grupo puede estar sin sustituir o tener de uno a cinco sustituyentes. Como otra realización, la frase significa que un grupo puede estar sin sustituir o tener de uno a tres sustituyentes y, como otra realización más, la frase significa que un grupo puede estar sin sustituir o tener un sustituyente. Como otra realización, la frase significa que un grupo puede estar sin sustituir.

55 Además, cuando un grupo tiene una pluralidad de sustituyentes, estos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes entre sí.

En la Fórmula (I), como sustituyentes aceptables en el "cicloalquilo que puede estar sustituido", "arilo que puede estar sustituido", "heterociclo aromático que puede estar sustituido" y "heterociclo no aromático que puede estar sustituido" representados por R¹ y en el "amino cíclico que puede estar sustituido" en el "-Z-amino cíclico que puede estar sustituido" representado por R², pueden usarse sustituyentes como se especifica en la reivindicación 1. Los ejemplos de los mismos incluyen sustituyentes del siguiente grupo D.

60

Grupo D

65

(1) halógeno,

(2) -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y -SH,

(3) ciano y nitro,

(4) cicloalquilo, -O-cicloalquilo y -C(O)-cicloalquilo que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(5) arilo, -O-arilo y -C(O)-arilo que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(6) un heterociclo aromático, un -O-heterociclo aromático y -C(O)-heterociclo aromático que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(7) un heterociclo no aromático, un -O-heterociclo no aromático y un -C(O)-heterociclo no aromático que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(8) -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(O)-alquilo inferior, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo inferior)₂, -C(O)-NH-alquilo inferior y -C(O)-N(alquilo inferior)₂, en los que los restos alquilo inferior puede estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior,

(9) -NH₂ y -C(O)-NH₂,

(10) -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior y -S(O)₂-alquilo inferior, en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior y

(11) alquilo inferior y -O-alquilo inferior que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes descritos en los apartados anteriores (1) a (10).

Como una realización, el grupo D incluye

(1) halógeno,

(2) -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior,

(3) ciano y nitro,

(4) cicloalquilo y -O-cicloalquilo que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(5) arilo, -O-arilo y -C(O)-arilo que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(6) -C(O)-alquilo inferior y -C(O)O-alquilo inferior en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior,

(7) -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior y -S(O)₂-alquilo inferior en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior y

(8) alquilo inferior y -O-alquilo inferior que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes descritos en los apartados anteriores (1) a (7).

Como otra realización, el grupo D incluye

(1) halógeno,

(2) -OH,

(3) ciano,

(4) -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior y -S(O)₂-alquilo inferior, en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior y

(5) alquilo inferior y -O-alquilo inferior que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en los sustituyentes descritos en los apartados anteriores (1) a (4).

Como otra realización de sustituyentes en el "cicloalquilo que puede estar sustituido", "heterociclo aromático que puede estar sustituido" y "heterociclo no aromático que puede ser sustituido" representados por R¹ en la Fórmula (I), se ejemplifican i) alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, OH y -O-alquilo inferior, ii) halógeno, iii) nitro y iv) -OH. Como otra realización más, se ejemplifican uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH, y como otra realización, se ejemplifican uno o más grupos seleccionados entre metilo, F, Cl y -OH.

Como otra realización de los sustituyentes aceptables en el "arilo que puede estar sustituido" en la Fórmula (I), pueden ejemplificarse

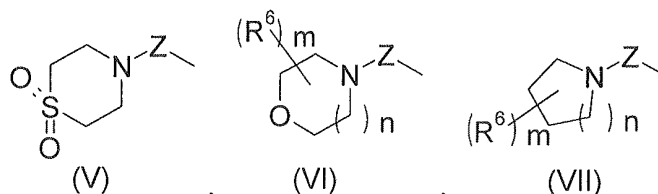
- (1) alquilo inferior o -O-alquilo inferior que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y arilo,
 (2) halógeno,
 (3) -OH,
 5 (4) ciano,
 (5) cicloalquilo o -O-cicloalquilo que pueden estar respectivamente sustituidos con alquilo inferior,
 (6) arilo, -O-arilo o -C(O)-arilo que pueden estar respectivamente sustituidos con un grupo seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-(alquilo inferior sustituido con halógeno) y alquilo inferior sustituido con halógeno,
 10 (7) un heterociclo aromático o un -O-heterociclo aromático que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior y halógeno,
 (8) un heterociclo no aromático o un -O-heterociclo no aromático que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior y halógeno,
 (9) -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(O)-alquilo inferior o -alquenileno inferior-C(O)O-alquilo inferior, en los que los restos alquilo inferior pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y -OH,
 15 (10) -NH₂, -NH-alquilo inferior o -N(alquilo inferior)₂ y
 (11) -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior o -S(O)₂-alquilo inferior.

20 Algunas realizaciones del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo se mostrarán a continuación.

- (1) Un compuesto o una sal del mismo en los que ya sea X o Y representa CH o una sal del mismo; como otra realización, un compuesto en el que X representa CH e Y representa N; como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que X representa N e Y representa CH o una sal del mismo;
 25 (2) Un compuesto o una sal del mismo en los que la porción A está representada por la Fórmula (II) o (III); como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que la porción A está representada por la Fórmula (II); como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que la porción A está representada por la Fórmula (III),
 (3) Un compuesto o una sal del mismo en los que n en la Fórmula (II) representa 0 o 1; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que n en la Fórmula (II) representa 1;
 30 (4) Un compuesto o una sal del mismo en los que n en la fórmula (III) representa 0 o 1; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que n en la fórmula (III) representa 0; como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que n en la Fórmula (III) representa 1;
 (5) Un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -NH-, -O-, -S- o -S(O)₂-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -NH-, -O- o -S-; como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -NH-, -O- o -S(O)₂-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -NH- o -O-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -NH- o -S-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -NH- o -S(O)₂-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -O-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que W representa -S(O)₂-;
 35 (6) Un compuesto o una sal del mismo en los que R¹ representa cicloalquilo, arilo, un heterociclo aromático y un heterociclo no aromático que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo D; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH-, ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, ciano, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH₂, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂, iii) un heterociclo aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH o iv) un heterociclo no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH; como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH o ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, ciano, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH₂, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH o ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, ciano, -S(O)₂-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior;
 45 (7) Un compuesto o una sal del mismo en los que R² representa -Z-NR³R⁴ o -Z-amino cíclico que pueden estar sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en el grupo D; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R² representa -Z-amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo D; como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que R² representa un grupo representado por la Fórmula (V), (VI) o (VII); como otra
 65

realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R^2 representa la Fórmula (V) o (VI); como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R^2 representa un grupo representado por la Fórmula (V); como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R^2 representa un grupo representado por la Fórmula (VI); y como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R^2 representa un grupo representado por la Fórmula (VII)

[Quím. 4]



(en la fórmula, los R^6 son iguales o diferentes entre sí y representan un alquilo inferior, que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -O-alquilenio inferior-OH, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior o -O-halógeno-alquilo inferior);

(8) Un compuesto o una sal del mismo en los que R^6 en la Fórmula (VI) representa -alquilenio inferior-OH; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que R^6 en la Fórmula (VI) representa alquilenio C₁₋₄-OH;

(9) Un compuesto o una sal del mismo en los que R^6 en la Fórmula (VII) representa halógeno o -OH;

(10) Un compuesto o una sal del mismo en los que m en (R⁵)_m en la Fórmula (II) representa 0, o R^5 representa alquilo inferior cuando m representa 1 o 2; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que m en (R⁵)_m en la Fórmula (II) representa 0;

(11) Un compuesto o una sal del mismo en los que m en la Fórmula (III) representa 0, o m representa 1 o 2 y R^5 representa alquilo inferior; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que m en la Fórmula (III) representa 0;

(12) Un compuesto o una sal del mismo en los que Z representa -C(O)- o -CH₂-; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que Z representa -C(O)-; como otra realización más, un compuesto o una sal del mismo en los que Z representa -CH₂-;

(13) Un compuesto en el que n en la Fórmula (VI) representa 1 o 2 o una sal del mismo, como otra realización, un compuesto en el que n en la Fórmula (VI) representa 1 o una sal del mismo,

(14) Un compuesto o una sal del mismo en los que m en la Fórmula (VI) representa 0 o 1; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que m en la Fórmula (VI) representa 0;

(15) Un compuesto o una sal del mismo en los que n en la Fórmula (VII) representa 1 o 2; como otra realización, un compuesto o una sal del mismo en los que n en la Fórmula (VII) representa 2;

(16) Un compuesto o una sal del mismo que es una combinación de dos o más realizaciones descritas en los apartados anteriores (1) a (15)

Como se ha descrito en la sección anterior (16), la presente invención incluye un compuesto o una sal del mismo que es una combinación de dos o más realizaciones descritas en los apartados anteriores (1) a (15). Como ejemplos específicos del mismo, también se ejemplifican las siguientes realizaciones.

(17) Un compuesto o una sal del mismo en los que X e Y representan CH, C-alquilo inferior o N; en los que X o Y representan N,

W representa -NH-, -N(alquilo inferior)-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-

R^1 representa cicloalquilo que puede estar sustituido, arilo que puede estar sustituido, un grupo heterocíclico aromático que puede estar sustituido o un grupo heterocíclico no aromático que puede estar sustituido,

R^2 representa -C(O)-NR³R⁴ o un grupo seleccionado entre las Fórmulas (V), (VI) y (VII),

la porción A representa un grupo seleccionado entre las Fórmulas (II), (III) y (IV),

R^3 representa H o alquilo inferior,

R^4 representa -alquilenio inferior-OH, -alquilenio inferior-O-alquilo inferior o -alquilenio inferior-S(O)₂-alquilo inferior, los R^5 son iguales o diferentes entre sí y representan alquilo inferior o halógeno,

los R^6 son iguales o diferentes entre sí y representan alquilo inferior, halógeno, -OH o alquilenio inferior-OH, los Z son iguales o diferentes entre sí y representan -C(O)-, -CH₂- o -S(O)₂-

m representa un número entero de 0 a 4 y

n representa un número entero de 0 a 2.

(18) un compuesto o una sal del mismo en los que R^1 representa cicloalquilo, arilo, un heterociclo aromático o un heterociclo no aromático que pueden estar sustituidos respectivamente con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D, R^2 representa -Z-NR³R⁴ o -Z-amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D,

(19) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (18) en los que R^2 representa un grupo representado por la Fórmula (V), (VI) o (VII), los R^6 son iguales o diferentes entre sí y representan alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre -OH, -O-alquilo inferior, halógeno,

cicloalquilo, ciano, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -O-alquilenos inferior-OH, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior o -O-halógeno-alquilo inferior,

(20) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (19) en los que R² representa un grupo representado por la Fórmula (V) o (VI), Z representa -C(O)-, W representa -NH o -O- y la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (II) o (III),

(21) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (20) en los que X representa CH, Y representa N, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH o ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (II) en la que n representa 0 o 1 y m representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1 o 2 y m en la Fórmula (VI) representa 0,

(22) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (21) en los que n en la Fórmula (II) representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1, R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,

(23) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (20) en los que X representa CH, Y representa N, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH, ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, o iii) un heterociclo no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (III) en la que, n representa 0 o 1 y m representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1 o 2 y m en la Fórmula (VI) representa 0,

(24) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (23) en los que R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior, R² representa un grupo representado por la Fórmula (V) y W representa -NH-,

(25) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (20) en los que X representa N, Y representa CH, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en R⁰, halógeno y -OH o ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (II) en la que n representa 1 y m representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1 y m en la Fórmula (VI) representa 0,

(26) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (25) en los que R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno y halógeno-alquilo inferior, Z representa -C(O)-, R² representa la Fórmula (V),

(27) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (20) en los que X representa N, Y representa CH, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH o ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior, ciano, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, NH₂, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (III) en la que n representa 0 o 1 y m representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1, R⁶ en la Fórmula (VI) representa -alquilenos inferior-OH y m en la Fórmula (VI) representa 0 o 1,

(28) el compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la sección (27) en los que n en la Fórmula (III) representa 1, R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -O-halógeno-alquilo inferior y R² representa la Fórmula (V).

Ejemplos de compuestos específicos incluidos en el compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo incluyen los siguientes:

{1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona,
 {4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona,
 morfolin-4-il(1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormofolin-4-il){4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-il}metanona,
 (1,1-dioxidotiormofolin-4-il){4-[3-(trifluorometil)fenil]amino}-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-1-il}metanona,
 (1,1-dioxidotiormofolin-4-il){1-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahydroisoquinolin-4-il}metanona,
 {4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona,
 {1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormofolin-4-il)(1-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormofolin-4-il){4-[3-(trifluorometoxi)fenil]amino}-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}metanona,
 {4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona,
 {1-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormofolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormofolin-4-il)(1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahydro-5,8-etanoisoquinolin-4-

il)metanona,
 (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)(1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il)metanona,
 {1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona,
 5 {1-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il){4-[(2-fluoro-3-metilfenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}metanona,
 (1,1-dioxidotiomorfolin-4-il){4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}metanona,
 {4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona,
 10 {1-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona y
 una sal de éstos.

El compuesto de Fórmula (I) tiene tautómeros o isómeros geométricos, dependiendo del tipo de sustituyentes.

Además, el compuesto de Fórmula (I) puede tener átomos de carbono asimétricos o quiralidad axial en algunos
 15 casos y pueden existir isómeros ópticos basados en este caso. La presente invención también incluye isómeros
 ópticos separados del compuesto de Fórmula (I) o una mezcla de éstos.

La sal del compuesto de Fórmula (I) se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de Fórmula (I)
 y la sal forma una sal de adición de ácido o una sal con una base, en algunos casos, dependiendo del tipo de
 20 sustituyentes. Los ejemplos específicos de la sal incluyen sales de adición de ácidos con un ácido inorgánico tal
 como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico o con un
 ácido orgánico tal 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 ditoluoiltartárico, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido
 25 bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido aspártico o ácido glutámico, sales con una base inorgánica tal
 como sodio, potasio, magnesio, calcio o aluminio o con una base orgánica tal como metilamina, etilamina,
 etanolamina, lisina u ornitina, sales con diversos aminoácidos y derivados de aminoácidos tales como acetileucina,
 sales de amonio y similares.

30 La presente invención también incluye diversos hidratos o solvatos y sustancias polimórficas del compuesto de
 Fórmula (I) y una sal del mismo. Además, la presente invención incluye compuestos marcados con diversos
 radioisótopos o isótopos no radiactivos.

(Proceso de preparación)

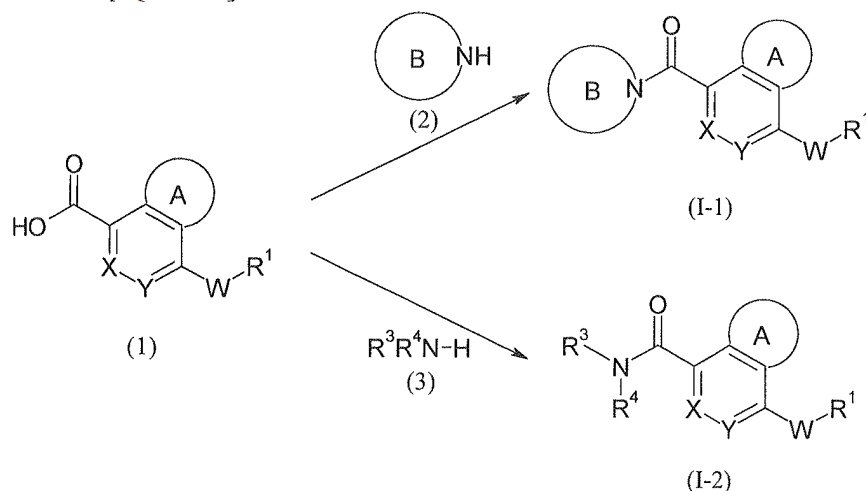
35 El compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo pueden prepararse aplicando diversos procesos de síntesis
 conocidos, usando características basadas en la estructura básica de los mismos o el tipo de sustituyentes. A este
 respecto, dependiendo del tipo de grupos funcionales, en algunos casos es eficaz sustituir el grupo funcional por
 adelantado con un grupo protector apropiado (grupo que puede convertirse fácilmente en el grupo funcional) durante
 40 el período de la etapa de material de partida a la etapa de producto intermedio, en términos de la técnica de
 preparación. Los ejemplos del grupo protector incluyen los grupos protectores desvelados en Wuts (P.G.M. Wuts) y
 Greene (T.W. Greene), "*Greene's Protective Groups in Organic Synthesis* (4ª edición, 2006)" y similares. El grupo
 protector puede usarse siendo seleccionado apropiadamente de acuerdo con las condiciones de reacción del
 mismo. En este método, el grupo protector se introduce para provocar una reacción y después el grupo protector se
 45 retira opcionalmente, por lo que puede obtenerse un compuesto deseado.

Además, puede prepararse un profármaco del compuesto de Fórmula (I) mediante la introducción de un grupo
 específico durante el período de la etapa de material de partida a la etapa de intermedio al igual que el grupo
 50 protector anterior, o provocando adicionalmente una reacción usando el compuesto obtenido de Fórmula (I). La
 reacción puede realizarse aplicando métodos conocidos para un experto en la materia, tales como esterificación,
 amidación y deshidratación.

En lo sucesivo en el presente documento, se describirá un proceso típico de preparación del compuesto de Fórmula
 (I). Cada proceso de preparación puede realizarse con referencia al documento de referencia incluido en la
 55 correspondiente descripción. Además, cada proceso de preparación de la invención no se limita a los siguientes
 ejemplos.

(Proceso de preparación 1)

[Quím. 5]



5 (En la fórmula, B representa un grupo amino cíclico que puede estar sustituido, W representa -NH-, -N(alquilo inferior)-, -O-, -S- o -S(O)₂-)

10 El compuesto de Fórmula (I-1) o el compuesto de Fórmula (I-2) pueden obtenerse mediante una reacción de amidación entre un compuesto (1) y el correspondiente compuesto de amino cíclico (2) o compuesto de amino de cadena (3) que pueden estar sustituidos.

15 Por ejemplo, en esta reacción, tanto el compuesto (1) como el compuesto de amino cíclico correspondiente (2) o compuesto de amino de cadena (3) que pueden estar sustituidos se usan en una cantidad equivalente o uno de los compuestos se usa en una cantidad en exceso. Una mezcla de estos compuestos se agita en general durante 0,1 horas a 5 días en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento, preferentemente a -20 °C a 100 °C, en un disolvente inactivo para la reacción en presencia de un agente de condensación. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilimidazolidinona, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo, etanol, agua y una mezcla de éstos. Los ejemplos del agente de condensación incluyen, pero no se limitan a, hexafluorofosfato de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-1-ilo-3-óxido (HATU), 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (WSC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI), azida de fosfato de difenilo y oxiclورو de fósforo y similares. Es preferible usar un aditivo (por ejemplo, 1-hidroxibenzotriazol (HOBt)) en algunos casos para la reacción. A veces, es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, N-metilmorfolina o similares, o una base inorgánica tal como carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidróxido de potasio o similares, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

30 Además, también es posible usar un método de conversión de un resto de grupo carboxilo de un derivado de ácido carboxílico (1) en un derivado reactivo y después haciendo reaccionar éste con el compuesto de amino cíclico (2) o compuesto de amino de cadena que pueden estar sustituidos. Los ejemplos del derivado reactivo de ácido carboxílico incluyen haluros de ácido obtenidos cuando el ácido carboxílico reacciona con un agente de halogenación tal como oxiclورو de fósforo, cloruro de tionilo o similares, anhídridos de ácido mixtos obtenidos cuando el ácido carboxílico reacciona con cloroformiato de isobutilo o similares, y ésteres activos obtenidos cuando el ácido carboxílico se condensa con 1-hidroxibenzotriazol o similares. La reacción entre estos derivados reactivos y el compuesto (2) o (3) puede realizarse en un disolvente inactivo para la reacción, tal como hidrocarburos halogenados, hidrocarburos aromáticos o éteres, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento preferentemente a -20 °C a 60 °C.

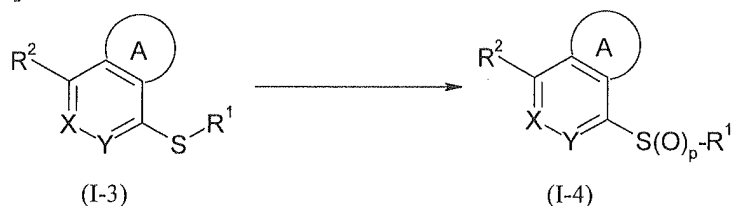
40 [Documento]

S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, vol. 1, Academic Press Inc., 1991.

45 La Sociedad Química de Japón., "Jikken Kagaku Koza (Cursos de Química Experimental) (5ª edición)", Vol. 16, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

(Proceso de preparación 2)

[Quím. 6]



5 (En la fórmula, p representa 1 o 2)

El compuesto de Fórmula (I-4) puede obtenerse mediante una reacción de oxidación del compuesto de Fórmula (I-3) en la que W representa -S-, entre los compuestos de Fórmula (I-1) o los compuestos de Fórmula (I-2) obtenidos mediante el proceso de Preparación 1.

10

Por ejemplo, el compuesto (I-3) puede tratarse con un oxidante que se usa en una cantidad equivalente al compuesto o se usa en una cantidad en exceso en comparación con el compuesto generalmente durante de 0,1 horas a 3 días en un disolvente inactivo para la reacción, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento preferentemente a -20 °C a 80 °C. Los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen, pero no se limitan a, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como dicloroetano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo y acetato de etilo, agua y una mezcla de éstos. Como el oxidante se usan convenientemente, por ejemplo, ácido m-cloroperbenzoico, peryodato de sodio y similares.

15

20

[Documentos]

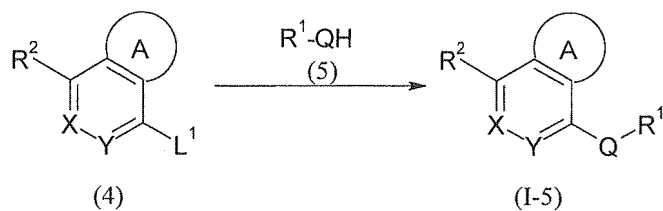
B. M. Trost, "*Comprehensive Organic Synthesis*", Vol. 7, 1991

25 M. Hudlicky, "*Oxidation in Organic Chemistry (ACS Monograph: 186)*", ACS, 1990

La Sociedad Química de Japón, "*Jikken Kagaku Koza (Cursos de Química Experimental) (5ª edición)*", Vol. 17, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

30 (Proceso de preparación 3)

[Quím. 7]



(En la fórmula, L¹ representa un grupo de eliminación y Q representa -NH- o -O-)

35

El compuesto de Fórmula (I-5) puede obtenerse mediante una reacción entre un compuesto (4) y un compuesto (5). En el presente documento, los ejemplos del grupo de eliminación incluyen halógeno, metanosulfonilo, un grupo p-toluenosulfonilo y similares.

40

En la reacción, tanto el compuesto (4) como el compuesto (5) se usan en una cantidad equivalente o uno de los compuestos se usa en una cantidad en exceso. Una mezcla de éstos se agita generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente inactivo para la reacción en presencia de una base y un catalizador de paladio, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento a reflujo, preferentemente a 0 °C a 100 °C. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen

45

hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de éstos. A veces, es ventajoso realizar la reacción en presencia de una base orgánica tal como trietilamina, N,N-diisopropilamina, N-metilmorfolina o similares o una base inorgánica tal como carbonato de potasio,

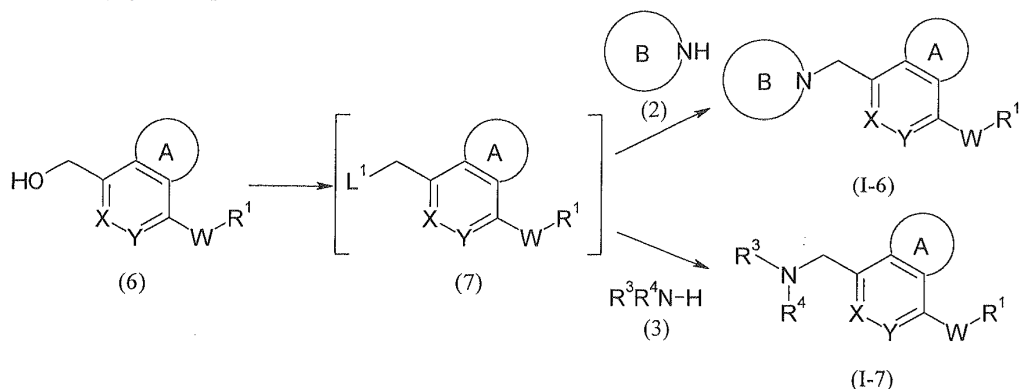
carbonato de sodio, hidróxido de potasio, terc-butóxido de sodio, terc-butóxido de potasio o similares, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio y similares. Además, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de 2,2'-bis(difenilfosfina)-1,1'-binaftilo o similares como ligando separado, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

Además, en el presente proceso, cuando W representa -O-, tanto el compuesto (5) como una base se usan en una cantidad equivalente o uno de ellos se usa en una cantidad en exceso. Una mezcla de éstos se agita en general durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente inactivo para la reacción en condiciones que van del enfriamiento al calentamiento a reflujo y después se añade el compuesto (4) a la misma, seguido de agitación con calentamiento a reflujo desde temperatura ambiente, por lo que puede obtenerse un compuesto (I-5). Los ejemplos de la base utilizada en el presente documento incluyen hidruro de sodio.

También es posible emplear un método en el que tanto el compuesto (4) como el compuesto (5) se usan en una cantidad equivalente o uno de ellos se usa en una cantidad en exceso, una mezcla de éstos se calienta en un disolvente inactivo para la reacción para preparar el compuesto (I-5). En este caso, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en condiciones ácidas, por ejemplo, en presencia de una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

(Proceso de preparación 4)

[Quím. 8]



El compuesto de Fórmula (I-6) o (I-7) pueden obtenerse mediante la conversión de un grupo hidroxilo de un compuesto (6) en un grupo de eliminación y después haciendo reaccionar el grupo de eliminación con el correspondiente compuesto de amino cíclico (2) o compuesto de amino de cadena (3) que pueden estar sustituidos.

La reacción puede realizarse mediante la conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (6) en, por ejemplo, un halógeno tal como cloro, bromo, yodo o similares o un sulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi, trifluorometanosulfoniloxi o similar, o un grupo trifluorometoxi y agitando la mezcla resultante generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en presencia de una base apropiada, en un disolvente inactivo para la reacción o sin usar un disolvente, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento preferentemente a temperatura ambiente o con calentamiento. Posteriormente, tanto el compuesto (7) del que un grupo hidroxilo se ha convertido en un grupo de eliminación, como el compuesto de amino cíclico (2) o compuesto de amino de cadena (3) que pueden estar sustituidos se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad en exceso y los compuestos se agitan generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en presencia de una base, en un disolvente inactivo para la reacción en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento a reflujo. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, sulfóxido de dimetilo, acetato de etilo, acetonitrilo y una mezcla de éstos. Los ejemplos de la base incluyen bases orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno, n-butillitio y similares, y bases inorgánicas tales como carbonato de sodio, carbonato de potasio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio y similares. A veces, es ventajoso realizar la reacción en presencia de un catalizador de transferencia de fase tal como cloruro de tetra-n-butilamonio.

[Documento]

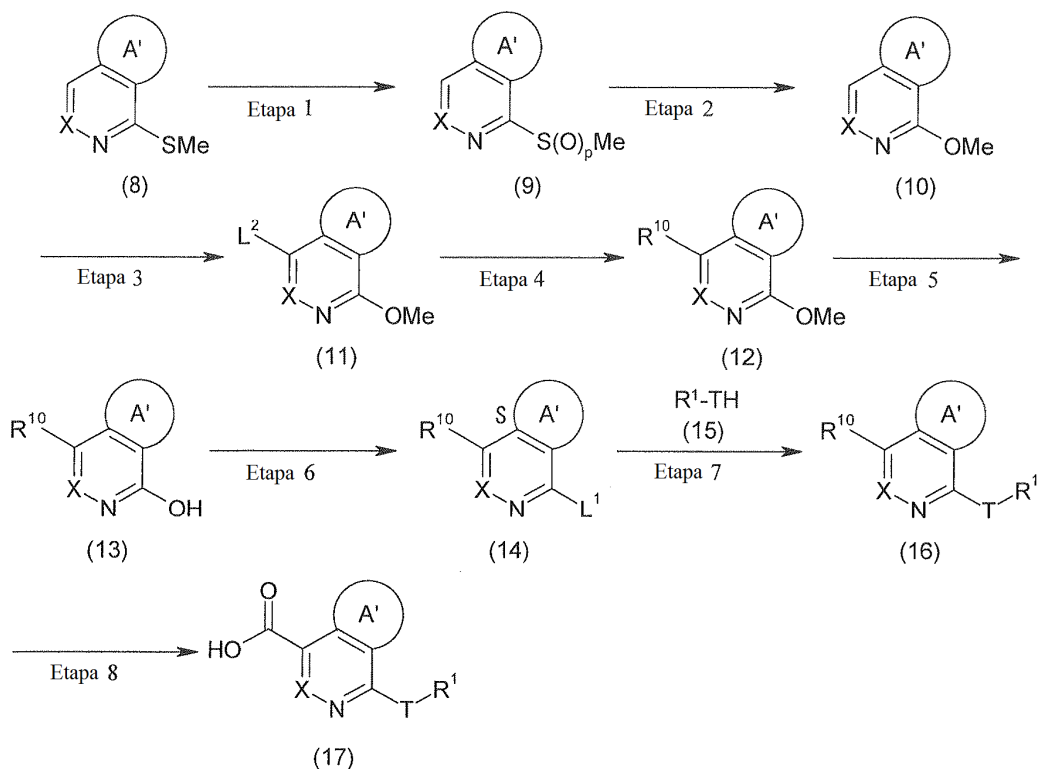
S. R. Sandler y W. Karo, "Organic Functional Group Preparations", 2ª edición, Vol. 1, Academic Press Inc., 1991

La Sociedad Química de Japón. "Jikken Kagaku Koza (Cursos de Química Experimental) (5ª edición)", vol. 14, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

(Síntesis de materiales de partida 1)

5

[Quím. 9]



(En la fórmula, la porción A' representa la Fórmula (II) o (III), T representa NH, -O- o -S-, L² representa halógeno y R¹⁰ representa ciano o -C(O)O-alquilo inferior)

10

Este proceso de preparación es un método de preparación de un compuesto (17) en el que la porción A está representada por la Fórmula (II) o (III), entre el compuesto (1) como compuesto de partida del Proceso de preparación 1.

15 (Etapa 1)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (9) mediante la oxidación del compuesto (8) que se prepara mediante el método descrito en *Tetrahedron*, 1992, 48(36), 7663-7678, o mediante un método basado en el método anterior.

20

Esta reacción puede realizarse mediante el mismo método que en el Proceso de preparación 2.

(Etapa 2)

25 Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (10) mediante la introducción de un grupo metoxi en el compuesto (9).

En esta reacción, se añade una base a una mezcla del compuesto (9) y metanol, y la mezcla resultante se agita generalmente durante de 0,1 horas a 3 días en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento. Los ejemplos de la base utilizada en el presente documento incluyen metóxido de sodio.

30

(Etapa 3)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (11) mediante la halogenación del compuesto (10).

35

En esta reacción, tanto el compuesto (10) como un agente de halogenación se usan en una cantidad equivalente o uno de ellos se usa en una cantidad en exceso. El compuesto y el agente se agitan generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente inactivo para la reacción en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento a reflujo, por lo que la reacción puede realizarse. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares. Además, como el agente de halogenación, pueden usarse N-bromosuccinimida, N-clorosuccinimida y similares.

(Etapa 4)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (12) mediante la cianuración o esterificación del compuesto (11).

En esta reacción, tanto el compuesto (11) como un compuesto ciano predeterminado se usan en una cantidad equivalente, o uno de los compuestos se usa en una cantidad en exceso. Una mezcla de éstos se agita generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de un catalizador de paladio con calentamiento a reflujo desde temperatura ambiente, por lo que la reacción puede realizarse. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona y una mezcla de éstos. Los ejemplos del compuesto ciano incluyen cianuro de cinc, cianuro de sodio, cianuro de potasio y similares. Los ejemplos del catalizador de paladio incluyen tris(dibencilidenacetona)dipaladio y similares. Además, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno como ligando adicional, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas. Además, a veces, es ventajoso realizar la reacción en presencia de polvo de metal, por ejemplo, polvo de cinc, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

Además, en lugar de cianuración, puede insertarse monóxido de carbono en el compuesto (11) y el compuesto se hace reaccionar posteriormente con alcohol en el sistema de reacción, por lo que puede prepararse el compuesto (12) como un derivado de éster.

En esta reacción, tanto el compuesto (11) como el monóxido de carbono se usan en una cantidad equivalente, o uno de ellos se usa en una cantidad en exceso. El compuesto y el monóxido de carbono se agitan generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en presencia de un catalizador de paladio y una base, en el siguiente disolvente en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento a reflujo, por lo que la reacción puede realizarse. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen N,N-dimetilformamida y similares, alcoholes tales como metanol etanol y similares y una mezcla de éstos. Además, como catalizador de paladio, por ejemplo, se usa acetato de paladio. Además, como base, se usa, por ejemplo, trietilamina. Por otra parte, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de un ligando, por ejemplo, difenilfosfinoferroceno, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

(Etapa 5)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (13) mediante la desmetilación del compuesto (12).

En esta reacción, tanto el compuesto (12) como, por ejemplo, cloruro de trimetilsililo se usan en una cantidad equivalente, o uno de ellos se usa en una cantidad en exceso. Una mezcla de éstos se agita generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente inactivo para la reacción con calentamiento a reflujo desde la temperatura ambiente, por lo que la reacción puede realizarse. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen acetonitrilo y similar. Además, en algunos casos es ventajoso realizar la reacción en presencia de yoduro de potasio, yoduro de sodio o similares, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

Además, en lugar de cloruro de trimetilsililo, puede usarse ácido clorhídrico concentrado o similar. En este caso, como disolvente, por ejemplo, pueden usarse dioxano, agua y una mezcla de éstos.

(Etapa 6)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (14) mediante la conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (13) en un grupo de eliminación predeterminado.

En esta reacción, un grupo hidroxilo del compuesto (13) se agita generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en presencia de un agente de halogenación o similar y una base apropiada, en un disolvente inactivo para la reacción o sin usar un disolvente, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento, preferentemente con calentamiento desde la temperatura ambiente, mediante las cuales un grupo hidroxilo del compuesto puede

convertirse en halógeno tal como cloro, bromo, yodo o similares o un grupo sulfoniloxi tal como metanosulfoniloxi, etanosulfoniloxi, bencenosulfoniloxi, 4-metilbencenosulfoniloxi o trifluorometanosulfoniloxi o similares o un grupo trifluorometoxi.

5 (Etapa 7)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (16) mediante una reacción entre el compuesto (14) y el compuesto (15).

10 Esta reacción puede realizarse mediante el método descrito en el Proceso de preparación 3.

Además, cuando T representa -S-, tanto el compuesto (14) como R¹-SH- se usan en una cantidad equivalente, o uno de ellos se usa en una cantidad en exceso. Una mezcla de éstos se agita generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en un disolvente inactivo para la reacción, en presencia de un catalizador de paladio con calentamiento a reflujo desde la temperatura ambiente, por lo que se realiza la reacción. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen dioxano y similares. Como el catalizador de paladio, por ejemplo, se usa acetato de paladio convenientemente. Además, en algunos casos es ventajoso realizar la reacción en presencia de un ligando, por ejemplo, bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

20 (Etapa 8)

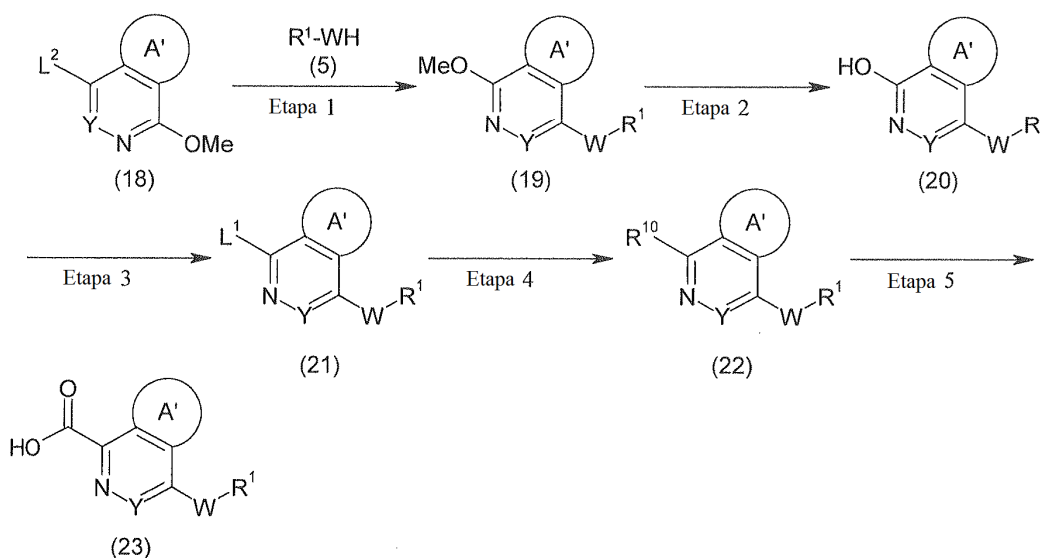
Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (17) provocando la hidrólisis del compuesto (16).

25 En esta reacción, cuando R¹⁰ en el compuesto representa ciano, el compuesto se agita generalmente durante de 0,1 horas a 5 días en el siguiente disolvente con calentamiento a reflujo desde la temperatura ambiente, preferentemente con calentamiento a reflujo, en condiciones ácidas o básicas. Los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, alcoholes tales como etanol metanol y similares, agua y una mezcla de éstos. Los ejemplos de un ácido utilizado cuando la reacción se realiza en condiciones ácidas incluyen ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y similares. Los ejemplos de una base utilizada cuando la reacción se realiza en condiciones básicas incluyen una solución acuosa de hidróxido de sodio, una solución acuosa de hidróxido de potasio y similares.

35 En el caso de un compuesto en el que R¹⁰ representa CO₂R¹¹, la reacción puede realizarse con referencia a Greene y Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 3ª edición, John Wiley & Sons Inc, 1999.

(Síntesis de materiales de partida 2)

[Quím. 10]



40 Este proceso de preparación es un método de preparación de un compuesto (23) en el que la porción A representa la Fórmula (II) o (III), entre los compuestos (1) como el compuesto de partida del Proceso de preparación 1.

(Etapa 1)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (19) mediante la aminación del compuesto (18).

5 Las condiciones de reacción son las mismas que en el Proceso de preparación 3.

(Etapa 2)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (20) mediante la desmetilación del compuesto (19).

10 Las condiciones de reacción son las mismas que en la Etapa 5 de la síntesis de materiales de partida 1.

(Etapa 3)

15 Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (21) mediante la conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (20) en un grupo de eliminación predeterminado.

Las condiciones de reacción son las mismas que en la Etapa 6 de la síntesis de materiales de partida 1.

20 (Etapa 4)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (22) mediante la cianuración o esterificación de un grupo de eliminación de L¹ del compuesto (21).

25 Las condiciones de reacción son las mismas que en la Etapa 4 de la síntesis de materiales de partida 1.

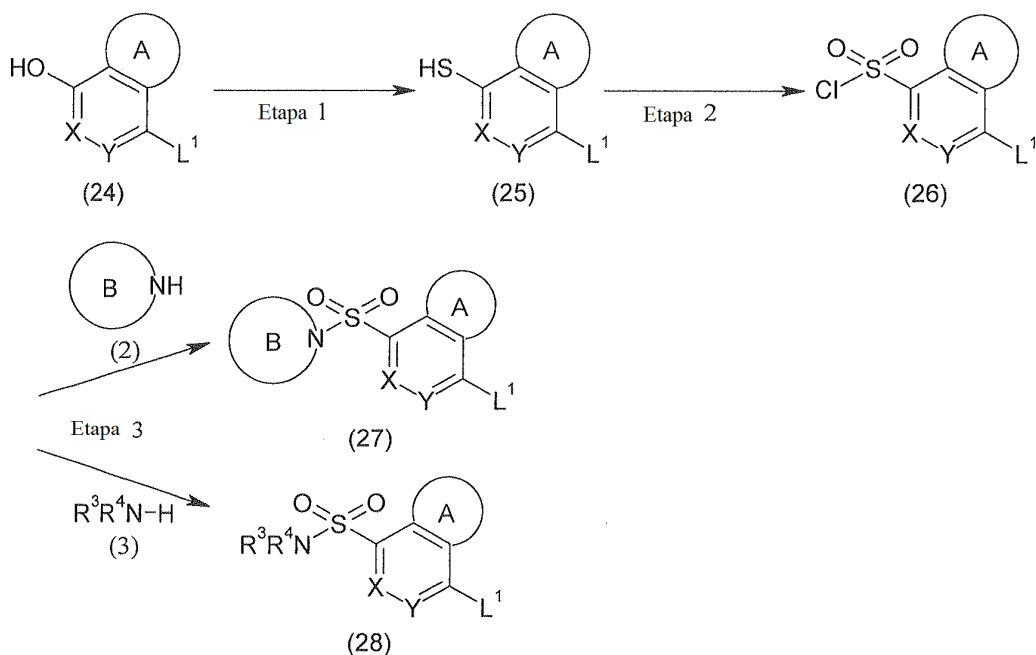
(Etapa 5)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (23) mediante la hidrólisis del compuesto (22).

30 Las condiciones de reacción son las mismas que en la Etapa 8 de la síntesis de materiales de partida 1.

(Síntesis de materiales de partida 3)

[Quím. 11]



35

Este proceso de preparación es un método de preparación de un compuesto (27) y un compuesto (28) en los que -Z- representado por R² representa -S(O)₂-, entre los compuestos (4) como compuesto de partida del Proceso de preparación 3.

(Etapa 1)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (25) mediante la conversión de un grupo hidroxilo del compuesto (24) en un grupo tiol.

5 En esta reacción, el compuesto (24) se trata con reactivo de Lawesson que se usa en una cantidad equivalente al compuesto o se usa en una cantidad en exceso en comparación con el compuesto, generalmente, durante de 0,1 horas a 3 días en un disolvente inactivo para la reacción en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares.

(Etapa 2)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (26) mediante la conversión de un grupo tiol del compuesto (25) en cloruro de sulfonilo.

15 En esta reacción, el compuesto (25) se trata con un oxidante que se usa en una cantidad equivalente al compuesto o se usa en una cantidad en exceso en comparación con el compuesto, generalmente, durante de 0,1 horas a 3 días en un disolvente inactivo para la reacción en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento, en condiciones ácidas. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen hidrocarburos halogenados tales como diclorometano, 1,2-dicloroetano, cloroformo y similares, agua y una mezcla de éstos. Como el oxidante, por ejemplo, se usa hipoclorito de sodio. Para crear condiciones ácidas, por ejemplo, se usa ácido clorhídrico concentrado.

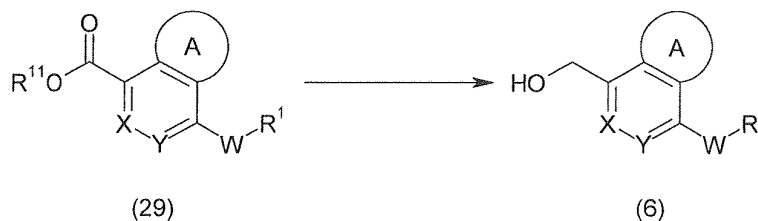
25 (Etapa 3)

Esta etapa es una etapa de obtención de un compuesto (27) o un compuesto (28) mediante la amidación del compuesto (26).

30 Esta reacción puede realizarse mediante el mismo método que en el Proceso de preparación 1.

(Síntesis de materiales de partida 4)

[Quím. 12]



35 (En la fórmula, R¹¹ representa alquilo inferior)

Este proceso de preparación es un método de preparación del compuesto (6) como compuesto de partida del Proceso de preparación 4.

40 El compuesto (6) puede prepararse mediante la reducción de un grupo éster de un compuesto (29).

45 En esta reacción, el compuesto (29) se trata con un agente reductor que se usa en una cantidad equivalente al compuesto o se usa en una cantidad en exceso en comparación con el compuesto, generalmente durante de 0,1 horas a 3 días en un disolvente inactivo para la reacción, en condiciones que varían del enfriamiento al calentamiento, preferentemente a -20 °C a 80 °C. Aunque no están particularmente limitados, los ejemplos del disolvente utilizado en el presente documento incluyen éteres tales como éter dietílico, tetrahidrofurano, dioxano, dimetoxietano y similares, alcoholes tales como metanol, etanol, 2-propanol y similares, hidrocarburos aromáticos tales como benceno, tolueno, xileno y similares, N,N-dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetato de etilo y una mezcla de éstos. Como agente reductor, se usan convenientemente un reductor de hidruro tal como borohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio o similares, reductores de metal tales como sodio, cinc, hierro o similares y otros agentes reductores que se desvelan en los siguientes documentos. Además, es ventajoso en algunos casos realizar la reacción en presencia de un aditivo, por ejemplo, cloruro de calcio, en términos de provocar que la reacción transcurra sin problemas.

55

[Documentos]

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

R. C. Larock, "*Comprehensive Organic Transformations*", 2ª edición, VCH Publishers, Inc. 1999

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

La Sociedad Química de Japón. "*Jikken Kagaku Koza (Cursos de Química Experimental) (5ª edición)*", vol. 14, (2005) (MARUZEN Co., Ltd.)

10 La actividad farmacológica del compuesto de Fórmula (I) se confirmó mediante los siguientes ensayos1:

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de inhibición de la producción de AMP cíclico (AMPc) mediada por CB2 humano

15 Este ensayo se realizó usando células CHO a las que se hizo expresar CB2 humano ("*Molecular Pharmacology*", 1995, Vol. 48, págs. 443-450).

20 Una suspensión de células CHO que expresaban CB2 humano ($2,5 \times 10^3$ /ml) y un medio de ensayo complementado con una sustancia de ensayo y forskolina (concentración final de $0,5 \mu\text{M}$) se mezclaron en cantidades iguales, seguido de incubación durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se añadió una solución de Triton X-100 al 0,6 % a los mismos, obteniéndose de este modo un lisado celular. Se midió la concentración de AMPc en el lisado celular usando un kit de AMPc (fabricado por Cisbio International). El medio de ensayo se obtuvo complementando α -MEM fabricado por Invitrogen con CHAPS al 0,02 %, isobutimetilxantina 1 mM y albúmina sérica bovina 0,5 mg/ml. La concentración de AMPc en una suspensión celular sin forskolina se consideró como un aumento de AMPc del 0 % y la concentración de AMPc en una suspensión celular con forskolina se consideró como un aumento de AMPc del 100 %, permitiendo de este modo el cálculo de la tasa de inhibición del aumento de AMPc intracelular en sustancia de ensayo 30 nM.

30 Los resultados obtenidos de varios compuestos típicos se muestran en la Tabla 1. En la tabla, Ej representa el número de ejemplo de un compuesto de ensayo que se describe más adelante e Inh representa la tasa de inhibición del aumento de AMPc.

[Tabla 1]

Ej	Inh (%)	Ej	Inh (%)
10	73	112	103
11	77	117-2	100
16	87	119-2	91
30	82	120-2	105
33	81	125	100
36	82	129	95
38	77	133-2	90
52	96	138	97
59	93	164	119
94-1	97	165	111
98	96	167	115
101	99	179	100

35 Ejemplo de ensayo 2: efecto de la inhibición de la distribución de peso de las patas traseras en rata con artritis inducida por adyuvante.

40 Para este ensayo, se usaron ratas Lewis hembras (de 7 a 8 semanas de edad). Se administraron 50 μl de *Mycobacterium tuberculosis* H37 Ra inactivado (fabricado por DIFCO MICROBIOLOGY) suspendidos en parafina líquida a una concentración de 10 mg/ml por vía subcutánea a la almohadilla plantar de la pata trasera derecha. Al día siguiente, la sustancia de ensayo se administró por vía oral y después de algún tiempo, se midió la carga en las patas traseras izquierda y derecha usando un aparato de ensayo de Incapacidad (fabricado por Linton Instruments), calculando de este modo una diferencia de la carga entre izquierda y derecha. La diferencia de carga de un grupo al que se administró vehículo se consideró como una tasa de inhibición del 0 % y la diferencia de carga de un grupo Normal se consideró como una tasa de inhibición del 100 %, permitiendo de este modo el cálculo de la tasa de inhibición de la sustancia de ensayo.

50 Los resultados obtenidos de varios compuestos típicos se muestran en la Tabla 2. En la tabla, Ej representa un número de ejemplo de un compuesto de ensayo que se describe más adelante y los valores en los paréntesis indican una dosis.

[Tabla 2]

Ej	Tasa de inhibición (%)
10	30 (0,1 mg/kg)
16	29 (0,1 mg/kg)
30	17 (0,1 mg/kg)
36	49 (0,1 mg/kg)
119-2	49 (0,3 mg/kg)
120-2	34 (0,3 mg/kg)
133-2	39 (0,3 mg/kg)
138	54 (0,3 mg/kg)

5 Como se muestra en el ensayo anterior, varios compuestos típicos tienen una excelente acción agonista de CB2 y esto demuestra que los compuestos pueden usarse para prevenir y/o tratar las siguientes enfermedades relacionados con el CB2.

10 Enfermedades inflamatorias, por ejemplo, enfermedades tales como dermatitis, dermatitis de contacto, dermatitis alérgica, dermatitis atópica, dermatitis tal como envenenamiento por laca y erupción por cosméticos, rinitis alérgica, rinitis alérgica estacional, bronquitis crónica, bronquitis, neumonía, neumonía intersticial repentina, esofagitis por reflujo, gastritis, gastritis atópica, pancreatitis, miocarditis, pericarditis, endocarditis, hepatitis, enfermedades inflamatorias intestinales, colitis, enfermedades intestinales intratables, colitis ulcerosa, enteritis inflamatoria, ileitis localizada, nefritis, glomerulonefritis, síndrome nefrítico, angitis, angitis granulomatosa alérgica, angitis ulcerosa, vasculitis, espondilitis reumatoide, artritis, osteoartritis, artritis psoriásica, artritis gotosa, artritis juvenil, artritis reactiva, espondiloartritis indiferenciada, retinitis, uveítis, coroiditis del tracto uveal, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, queratoconjuntivitis, conjuntivitis infecciosa, periarteritis nodosa, tiroiditis, polimiositis, ulitis, pirexia, tendinitis, bursitis, cistitis, espondilitis anquilosante, encefalitis, meningitis, meningitis maligna, encefalomeningitis bacteriana, meningitis por citomegalovirus, neuritis, quemaduras solares, quemaduras, fiebre reumática, vestibulitis vulvar, estomatitis, vaginitis aguda, balanitis, balanopostitis, inflamación crónica de la mucosa, dermatomiositis, tiroiditis de Hashimoto y enfermedades inflamatorias crónicas (dolor que acompaña a la artritis reumatoide, artrosis deformante, espondilitis reumatoide, artritis gotosa, artritis juvenil y esclerosis múltiple).

25 Dolor, por ejemplo, dolor de la artritis reumatoide, dolor de la artrosis deformante, dolor crónico, dolor inflamatorio crónico, dolor agudo, dolor periférico agudo, lumbalgia, lumbalgia crónica, dolor de espalda, dolor de cabeza, migraña, dolor de muelas, dolor inflamatorio, dolor nociceptivo, dolor neurogénico, dolor neuropático, mialgia, fibromialgia, visceralgia, dolor pélvico, neuralgia, neuralgia ciática, neuralgia postherpética, dolor diabético, dolor relacionado con el VIH, dolor por cáncer, neuralgia del trigémino central, lumbalgia neurogénica, dolor fibromuscular y esquelético, dolor psicogénico, dismenorrea, paralgia, hiperpatía, hipoalgia, dolor de muelas, dolor de cuello, dolor que acompaña la infección vírica, dolor que acompaña la infección por virus de la gripe, dolor abdominal funcional (trastornos gastrointestinales no ulcerativos, dolor no cardíaco, síndrome del intestino irritable y similares), dolor que acompaña la isquemia miocárdica, dolor resultado de traumatismo y toxina, alodinia y dolor inducido por ictus, y enfermedades tales como esguince y distensión muscular.

35 Cáncer y tumores, por ejemplo, enfermedades tales como el cáncer del sistema inmunitario, cáncer de pulmón, cáncer colorrectal, tumor cerebral maligno, cáncer de piel, cáncer de útero, cáncer de mama, cáncer de próstata, leucemia, neoplasia benigna cutánea, tumor canceroso, papiloma, cáncer de pulmón microcítico, glioblastoma, meduloepitelioma, meduloblastoma, neuroblastoma, tumor embrionario, astrocitoma, astroblastoma, ependimoma, oligodendroglioma, tumor del plexo, neuroepitelioma, tumor epifisario, ependimoblastoma, tumor neuroectodérmico, sarcomatosis, melanoma maligno, schwannoma, linfoma, neuroglioma, epitelioma tiroideo, neuroblastoma, linfoma cutáneo de linfocitos T, neuroglioma, tumores, tumor pineal y mieloma maligno.

45 Enfermedades respiratorias, por ejemplo, enfermedades tales como el síndrome de dificultad respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria aguda, tuberculosis pulmonar, enfermedades con tos, asma bronquial, tos resultado de una hipersensibilidad potenciada de las vías respiratorias (bronquitis, infección respiratoria superior, asma, enfermedad pulmonar obstructiva y similares), síndrome del resfriado, efecto antitusígeno, hipersensibilidad de las vías respiratorias, lesión por tuberculosis, asma (infiltración celular inflamatoria en las vías respiratorias, hipersensibilidad potenciada de las vías respiratorias, broncoconstricción, hipersecreción de moco y similares), enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfisema, fibrosis pulmonar idiopática, tos, obstrucción de las vías respiratorias reversible, síndrome de enfermedad respiratoria en adultos, neumopatía de los avicultores, pulmón de granjero, displasia broncopulmonar, trastorno de las vías respiratorias y neumatosis.

Enfermedades hepáticas, por ejemplo, enfermedades tales como fibrosis hepática, infarto hepático y cirrosis hepática crónica.

55 Enfermedades cerebrales, por ejemplo, enfermedades tales como lesión cerebral, infarto cerebral, ictus, un agente para tratar tumores cerebrales, isquemia cerebral, isquemia cerebral aguda e isquemia cerebrovascular.

Enfermedades oculares, por ejemplo, enfermedades tales como hipertensión ocular, cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina, retinosis, enfermedades de la retina, trastorno del globo ocular y queratohelcosis.

5 Enfermedades cutáneas, por ejemplo, enfermedades tales como prurito, paquidermia, xerodermia senil y esclerodermia.

10 Enfermedades circulatorias, por ejemplo, enfermedades tales como angina de pecho, angina inestable, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, esclerosis múltiple, arterioesclerosis, aterosclerosis, arritmias, síndrome de hipertensión, enfermedad cardíaca isquémica, crisis cardíaca, isquemia cardíaca, cardioplejía, vasodilatación periférica, hipertensión, hipotensión, reestenosis después de la colocación de una endoprótesis vascular coronaria, trombosis, enfermedades vasculares y síntomas de enfermedades cardiovasculares que acompañan la remodelación vascular.

15 Enfermedades alérgicas, por ejemplo, enfermedades tales como anafilaxia, alergia del tracto digestivo, enfermedades gastrointestinales alérgicas, asma alérgica, asma atópica, aspergilosis broncopulmonar alérgica, alergia al polen y alergias a fármacos.

20 Enfermedades digestivas, por ejemplo, enfermedades tales como estreñimiento, diarrea, diarrea secretora, vómitos (vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer), náuseas, en particular, náuseas que acompañan la quimioterapia, náuseas que acompañan el síndrome de demacración por SIDA, enfermedad por reflujo gastroesofágico, úlcera péptica, síndrome del intestino irritable, perturbación gastrointestinal funcional, enfermedad intestinal inflamatoria y colitis ulcerosa.

25 Enfermedades urogenitales, por ejemplo, enfermedades tales como la dismenorrea.

Enfermedades inmunitarias, por ejemplo, enfermedades tales como incompetencia inmunitaria, inmunorregulación, enfermedades autoinmunes, linfoma de linfocitos T, psoriasis, psoriasis vulgar, artritis reumatoide, osteoporosis, sepsis, choque séptico, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune y SIDA.

30 Complicaciones que acompañan el trasplante, por ejemplo, enfermedades tales como el rechazo después del trasplante de órganos y enfermedad de injerto contra hospedador.

35 Enfermedades neurogénicas, por ejemplo, enfermedades tales como enfermedades neurodegenerativas, depresión, depresión maníaca, náuseas, vértigo, miembro fantasma, trastorno nervioso, trastorno del nervio periférico, lesión nerviosa, neurosis traumática, demencia, demencia senil, demencia, demencia senil, enfermedad de Alzheimer, psicosis, esquizofrenia, enfermedad de Pick, corea de Huntington, corea, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades del nervio motor, demencia resultado del infarto cerebral múltiple, anoxia, avitaminosis, trastorno de la memoria que acompaña al envejecimiento, desorden esquizofrénico, depresión, ansiedad, trastorno de pánico, agorafobia, fobia social, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés posttraumático, trastorno de la memoria, amnesia, regulación del apetito, falta de apetito, anorexia, bulimia nerviosa, trastorno funcional, disritmia circadiana, trastornos del sueño, disomnía, insomnio, hipersomnía, apnea del sueño, dependencia de fármacos, dispepsia, disfagia, hipersensibilidad pélvica, neurodegeneración (que acompaña la apoplejía, paro cardíaco, trastorno cerebral traumático y mielopatía), discinesia, convulsiones, calambres musculares, temblores, parestesia e hiperestesia.

45 Otras enfermedades tales como el síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Paget, debilidad crónica, aversión, miastenia grave, diabetes, diabetes mellitus de tipo I, afección isquémica, neumotórax espontáneo, síndrome neurodegenerativo, urticaria, síndrome de Sjogren, lesión de la médula espinal, lesión del cartílago traumática, epilepsia, crisis isquémica cerebral transitoria, infecciones oportunistas (VIH y similares), liquen plano, pénfigo, epidermolisis ampollar, cicatrices hipertróficas, queloides, artrosis, trastorno isquémico cardíaco, infarto, enfermedad del suero, isquemia renal, úlcera aftosa, enfermedad de Crohn, enfermedad celiaca, anemia aplásica, enfermedad de Hodgkin, síndrome nefrótico, choque endotóxico, choque hipotensivo, reducción de la fertilidad, síndrome de Tourette, inhibición de la memoria, eczema, sarcoidosis, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, enfermedad de la arteria coronaria, melanoma, enfermedad de Graves, síndrome de Goodpasture, amilosis, enfermedades que afectan a la estirpe celular plasmática, hipersensibilidad retrasada o inmediata, infección parasitaria, vírica o bacteriana, lesión medular, mareos, obesidad, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades que afectan al sistema hematopoyético linfático, esclerosis lateral amiotrófica, calambres musculares complicados, síndrome de caquexia complicado y meningitis bacteriana.

60 La composición farmacéutica que contiene uno o dos o más clases del compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo como principio activo, puede prepararse usando excipientes utilizados generalmente en la técnica relacionada, es decir, usando excipientes o vehículos para medicamentos, mediante métodos generalmente utilizados.

65 La composición puede administrarse en cualquier forma tal como la administración oral mediante el uso de un comprimido, una píldora, una cápsula, gránulos, polvo o líquido, y la administración parenteral mediante el uso de

una preparación para inyección tal como la inyección intrarticular, la inyección intravenosa y la inyección intramuscular, un supositorio, un colirio, una pomada ocular, un líquido transdérmico, una pomada, un parche transdérmico, un líquido transmucosa, un parche transmucosa o una inhalación.

5 Como composición sólida para la administración oral, se usan un comprimido, polvo, gránulos y similares. En una composición sólida de este tipo, una o dos o más clases de principios activos se mezclan con al menos un tipo de excipiente inactivo. La composición puede contener aditivos inactivos, por ejemplo, un lubricante, un agente disgregante, un estabilizante y un adyuvante de disolución de acuerdo con métodos habituales. El comprimido o la pildora pueden estar opcionalmente recubiertos con azúcar o con una película de un material gástrico o entérico.

10 Una composición líquida para la administración oral incluye un opacificante, solución, suspensión, jarabe, elixir o similares farmacéuticamente aceptables y contiene un diluyente inactivo de uso generalizado, por ejemplo, agua o etanol purificado. La composición líquida puede contener un agente auxiliar tal como un solubilizante, un humectante o una suspensión, un edulcorante, un aromatizante, un aroma y un conservante, además del diluyente inactivo.

15 La preparación de inyección para la administración parenteral contiene un disolvente acuoso o no acuoso estéril, una suspensión o un opacificante. Los ejemplos del disolvente acuoso incluyen agua destilada para inyección y solución salina fisiológica. Los ejemplos del disolvente no acuoso incluyen alcoholes tales como etanol. Estas composiciones pueden contener adicionalmente un agente de tonicidad, un conservante, un humectante, un emulsionante, un dispersante, un estabilizante o un solubilizante. Estos se esterilizan, por ejemplo, mediante filtración en la que se filtran a través de un filtro de retención de bacterias, mediante la mezcla con un germicida o mediante irradiación. Además, éstos pueden usarse preparándolos como una composición sólida estéril y disolviéndolos y suspendiéndolos en agua estéril o un vehículo estéril para inyección antes de su uso.

20 Ejemplos de agentes para el uso externo incluyen una pomada, un emplasto, una crema, una gelatina, una cataplasma, una pulverización, una crema, un colirio, una pomada ocular, y similar. El agente para su uso externo contiene sustratos de uso generalizado de pomadas y lociones, una formulación líquida acuosa o no acuosa, una suspensión, una emulsión y similares.

25 Se usan agentes transmucosa tales como una inhalación y un agente transnasal en forma de un líquido o un semisólido, y pueden prepararse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica relacionada. Por ejemplo, pueden añadirse adecuadamente a los mismos un excipiente conocido, un ajustador de pH, un conservante, un tensioactivo, un lubricante, un estabilizante, un espesante o similares. Para la administración, pueden usarse dispositivos adecuados para la inhalación o la insuflación. Por ejemplo, mediante el uso de un dispositivo conocido tal como un inhalador de dosis medida o un atomizador, el compuesto puede administrarse solo o administrarse en forma de polvo de una mezcla formulada o en forma de una solución o suspensión que es una combinación del compuesto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un inhalador de polvo seco y similar puede ser para una administración única o para la administración múltiple y pueden usarse polvo seco o cápsulas que contienen polvo. Como alternativa, el compuesto puede administrarse en forma de una pulverización de aerosol presurizado usando un agente de eyección apropiado, por ejemplo, un gas adecuado tal como un clorofluoroalcano, hidrofluoroalcano o dióxido de carbono.

30 En general, en el caso de la administración oral, una diaria apropiada dosis es de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal, preferentemente de 0,1 mg/kg a 30 mg/kg y más preferentemente de 0,1 mg/kg a 10 mg/kg, que se administra una o de dos a cuatro veces en dosis separadas. En el caso de la administración intravenosa, una dosis diaria apropiada es de aproximadamente 0,0001 mg/kg a 10 mg/kg en términos de peso corporal, que se administra una vez o una pluralidad de veces al día en dosis separadas. Además, el agente transmucosa se administra una vez un día o una pluralidad de veces al día en dosis separadas, en una dosis de aproximadamente 0,001 mg/kg a 100 mg/kg en términos de peso corporal. La dosis se determina apropiadamente caso por caso considerando los síntomas, la edad, el género y similares.

35 La composición farmacéutica de la presente invención contiene uno o más tipos del compuesto de Fórmula (I) y una sal del mismo como principio activo, en una cantidad del 0,01 % en peso al 100 % en peso y del 0,01 % en peso al 50 % en peso como una realización, aunque la cantidad varía con la vía de administración, las formas de dosificación, el sitio de administración y el tipo de excipiente o aditivo.

40 El compuesto de Fórmula (I) puede usarse simultáneamente con un agente para tratar o prevenir diversas enfermedades que se consideran enfermedades para las que el compuesto de Fórmula (I) es eficaz. En el uso simultáneo, el compuesto y el agente pueden administrarse simultáneamente, administrarse secuencialmente uno a la vez o administrarse en un intervalo de tiempo deseado. La preparación para la administración simultánea puede hacerse en una preparación individual o una composición farmacéutica que contiene diversos agentes para tratar o prevenir enfermedades que se consideran enfermedades para las que el compuesto de Fórmula (I) es eficaz y el compuesto de Fórmula (I).

65

Ejemplos

En lo sucesivo en el presente documento, el proceso de preparación del compuesto de Fórmula (I) se describirá en detalle basándose en ejemplos, pero la presente invención no se limita al compuesto descrito en los siguientes ejemplos. Además, el proceso de preparación de los compuestos de partida se mostrará respectivamente en los ejemplos de preparación. El proceso de preparación del compuesto de Fórmula (I) no se limita a los procesos de preparación de los ejemplos específicos que se muestran a continuación. El compuesto de Fórmula (I) puede prepararse mediante la combinación de los procesos de preparación o mediante un método que se conoce claramente por un experto en la materia.

En los ejemplos de preparación, los ejemplos y las tablas que se describen más adelante, se usarán las siguientes abreviaturas en algunos casos.

Ej de P: un número de ejemplo de preparación (cuando los números de ejemplo de preparación son, por ejemplo, 39-1 y 39-2, esto indica que éstos son compuestos en relación de enantiómeros), Ej: un número de ejemplo (cuando los números de ejemplo son, por ejemplo, 5-1 y 5-2, esto indica que éstos son compuestos en relación de enantiómeros), Estr: fórmula estructural química, Sí de P: método de preparación (que indica que el correspondiente compuesto se prepara mediante el mismo proceso de preparación que el compuesto marcado con un número de ejemplo de preparación descrito en la columna), Sí: método de preparación (que indica que el compuesto correspondiente se preparó mediante el mismo proceso de preparación que el compuesto marcado con un número de ejemplo descrito en la columna), Datos: datos fisicoquímicos, RMN1: δ (ppm) de un pico característico en RMN-¹H en DMSO-d₆, IEN+: un valor de m/z en la espectrometría de masas (ionización IEN, (M+H)⁺ a menos que se especifique lo contrario), IEN-: indica un valor de m/z (ionización IEN, (M-H)⁻ a menos que se especifique lo contrario). Además, un compuesto que tiene un símbolo de * en la estructura del mismo representa un solo enantiómero. [M] en el ejemplo de preparación y el ejemplo indica [mol/l]. $[\alpha]_D$ indica la rotación óptica y c indica una concentración en el momento en el que se mide la rotación óptica. Además, Temp en la tabla indica una temperatura de partida de extrapolación (°C) en calorimetría diferencial de barrido (CDB).

Ejemplo de preparación 1

Una suspensión de N,N-dimetilformamida (25 ml) que contenía 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (2,13 g), polvo de cinc (115 mg), cianuro de cinc (2,07 g), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (201 mg) y 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (244 mg) se agitó durante 2 horas a 120 °C en una atmósfera de nitrógeno, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió acetato de etilo a la misma, el material insoluble se retiró mediante filtración con celite y el material resultante se lavó con acetato de etilo. El filtrado se lavó con amoníaco acuoso diluido, agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (992 mg) en forma de un polvo de color marrón pálido.

Ejemplo de preparación 2

Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,564 ml) a una suspensión de acetonitrilo (10 ml) que contenía 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (420 mg) y yoduro de potasio (741 mg) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a 70 °C seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se suspendió en cloroformo. Los sólidos insolubles se recogieron mediante filtración, obteniéndose de este modo 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (74 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido. El filtrado se concentró y el residuo se suspendió en acetato de etilo. Los sólidos insolubles se recogieron mediante filtración, obteniéndose de este modo 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (201 mg) en forma de un polvo de color rojo. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniéndose de este modo 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (15 mg) en forma un polvo de color marrón pálido.

Ejemplo de preparación 3

Una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (290 mg) y oxiclóruo de fósforo (8,23 g) se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró y se añadió agua al residuo seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (320 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

Ejemplo de preparación 4

Una mezcla de 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (315 mg), 3-cloroanilina (1 g) y N-metilpirrolidona se agitó durante 4 horas a 180 °C seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (225 mg) en forma de un polvo de color marrón pálido.

Ejemplo de preparación 5

Una mezcla de 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carbonitrilo (125 mg) y solución acuosa de ácido sulfúrico al 50 % (4 ml) se calentó a reflujo durante 7 horas, seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron agua y cloroformo a la misma, seguido de agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. El material insoluble se recogió mediante filtración y se lavó con agua y cloroformo, obteniéndose de este modo ácido 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (59,3 mg) en forma de sólidos de color marrón pálido. La capa acuosa del filtrado se separó y se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio para ajustar el pH a 3 a 4 seguido de extracción con cloroformo/metanol (20:1), secado sobre sulfato de magnesio anhidro y filtración. El filtrado obtenido se concentró y se añadió una pequeña cantidad de cloroformo. Los sólidos insolubles se recogieron mediante filtración y se lavaron con éter diisopropílico, obteniéndose de este modo ácido 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (39,4 mg) en forma de sólidos de color marrón pálido. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo-metanol), obteniéndose de este modo ácido 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (3 mg) en forma de un polvo de color marrón pálido.

Ejemplo de preparación 6

Se añadieron acetato de paladio (76,8 mg), difenilfosfinoferroceno (189 mg) y trietilamina (3 ml) a una mezcla de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-ona (1,56 g), etanol (15,6 ml) y N,N-dimetilformamida (31,2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a 100 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió agua a la mezcla de reacción y el material insoluble se separó mediante filtración seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (964 mg) en forma de sólidos de color marrón.

Ejemplo de preparación 7

Una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (531 mg) y oxiclورو de fósforo (7,1 ml) se agitó durante 2 horas a 100 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadieron hielo y una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al residuo seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (574 mg) en forma de sólidos de color marrón.

Ejemplo de preparación 8

Se añadió 3-(trifluorometil)fenol (340 µl) a una mezcla de hidruro de sodio al 60 % (120 mg) y N,N-dimetilformamida (31,2 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (565 mg), seguido de agitación durante 120 horas a 80 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción con enfriamiento con hielo seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(3-trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (193 mg) en forma de sólidos de color marrón.

Ejemplo de preparación 9

Se añadieron 2-oxociclopentano carboxilato de metilo (3,41 g) y metóxido de sodio (1,77 g) a una suspensión de etanol (40 ml) que contenía clorhidrato de 3-amino-3-iminopropanamida (3,00 g) seguido de calentamiento a reflujo durante 4,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua seguido de neutralización con ácido acético. El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con etanol, obteniéndose de este modo 3-amino-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carboxamida (1,66 g) en forma de sólidos incoloros.

Ejemplo de preparación 10

Una mezcla de 3-amino-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carboxamida (1,65 g) y oxiclورو de fósforo (8 ml) se calentó a reflujo durante 3 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se añadió a agua con hielo seguido de neutralización con carbonato de sodio y extracción con cloroformo. La capa orgánica se concentró a presión reducida y después el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 10:1), obteniéndose de este modo 3-amino-1-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (725 mg) en forma de sólidos de color amarillo pálido.

10 Ejemplo de preparación 11

Se añadió polvo de cobre a una mezcla de nitrito de N-amilo y tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente y se añadió adicionalmente una mezcla de 3-amino-1-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (598 mg), tetrahidrofurano (15 ml) y N,N-dimetilformamida (15 ml) a la misma gota a gota. 15 minutos más tarde, la mezcla resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 4 horas a la misma temperatura. Se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo = 3:1), obteniéndose de este modo 1-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (394 mg) en forma de sólidos de color blanco.

20 Ejemplo de preparación 12

Una mezcla de 1-cloro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridina-4-carbonitrilo (452 mg), 3-cloroanilina (1,45 g) y 1-metil-2-pirrolidona (7 ml) se agitó durante 4 horas a 180 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción, seguido de agitación durante una hora. Posteriormente, los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua y posteriormente con una mezcla de hexano:acetato de etilo (4:1), seguido de secado a presión reducida, obteniéndose de este modo 1-[(3-clorofenil)amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (633 mg) en forma de sólidos de color marrón pálido.

30 Ejemplo de preparación 13

Una mezcla de 1-[(3-clorofenil)amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carbonitrilo (633 mg), ácido sulfúrico (6 ml) y agua (6 ml) se agitó durante 10 horas a 120 °C. Después de que la mezcla de reacción se dejara enfriar, se añadió agua con hielo a la misma seguido de neutralización con una solución acuosa de hidróxido de sodio y agitación durante una hora a temperatura ambiente. Los sólidos precipitados se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua y posteriormente con una mezcla de hexano:acetato de etilo (3:1), seguido de secado a presión reducida, obteniéndose de este modo ácido 1-[(3-clorofenil)amino]-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-4-carboxílico (633 mg) en forma de sólidos de color gris pálido.

40 Ejemplo de preparación 14

Una mezcla de 1-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (280 mg) y cloroformo (5 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de ácido 3-cloroperbenzoico (340 mg) y cloroformo (10 ml) con enfriamiento con hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y después se añadió una solución acuosa saturada de carbonato de sodio a la misma. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración y concentración, obteniéndose de este modo 1-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (303 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

50 Ejemplo de preparación 15

Se añadió metóxido de sodio (4 ml) a una mezcla de 1-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (303 mg) y metanol (2 ml) y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (363 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 16

Se añadió N-bromosuccinimida (286 mg) a una mezcla de 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (256 mg) y cloroformo (4 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 36 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (286 mg) en forma de un aceite incoloro.

65

Ejemplo de preparación 17

Se añadieron acetato de paladio (13 mg), difenilfosfinoferroceno (31 mg) y trietilamina (470 µl) a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (286 mg), etanol (3 ml) y N,N-dimetilformamida (6 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 15 horas a 100 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (140 mg) en forma de un aceite incoloro.

Ejemplo de preparación 18

Se añadieron yoduro de sodio (96 mg) y cloruro de trimetilsililo (81 µl) a una mezcla de 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (140 mg) y acetonitrilo (4 ml) seguido de agitación durante 4 horas a temperatura ambiente y durante 15 horas a 50 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (134 mg) en forma de sólidos de color marrón.

Ejemplo de preparación 19

Una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (2,04 g) y oxiclóruo de fósforo (12 ml) se agitó durante una hora a 100 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (1,75 g) en forma de sólidos de color marrón.

Ejemplo de preparación 20

Una mezcla de 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (674 mg), 3-(trifluorometil)anilina (1 ml) y 1-metil-2-pirrolidona (3,4 ml) se agitó durante 12 horas a 180 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (1,0 g) en forma de sólidos de color amarillo.

Ejemplo de preparación 21

Una mezcla de 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (700 mg), 3-cloro-4-fluoroanilina (486 mg), una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (139 µl) y N-metilpirrolidona (3,5 ml) se agitó durante 48 horas a 120 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[[3-(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (878 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo de preparación 22

Una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 M (6 ml) se añadió a una mezcla de 1-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (1,0 g), etanol (5 ml) y tetrahydrofurano (5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y el producto resultante se lavó con éter. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa hasta que el pH llegó a 1 seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se lavó con hexano-acetato de etilo (4:1), obteniéndose de este modo ácido 1-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxílico (659 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

Ejemplo de preparación 23

Se añadió biciclo[2.2.2]octa-2-eno (25 g) a una mezcla de 3-(metilsulfanil)-1,2,4-triazina (16,6 g) y tolueno (16,6 ml) seguido de agitación durante 18 horas a 180 °C en un tubo sellado. La mezcla de reacción obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (10,4 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 24

Se añadió peryodato de sodio (12 g) a una mezcla de 1-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolina (10,4 g), tetrahidrofurano (40 ml), metanol (40 ml) y agua (40 ml) con enfriamiento con hielo seguido de agitación durante 15 horas a 50 °C. Después de que el material insoluble se separara mediante filtración, el disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y la capa acuosa restante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-(metilsulfanil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolina (8,05 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 25

Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (205 mg), terc-butóxido de sodio (794 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (76 mg) a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (1 g), 3-cloroanilina (518 µl) y tolueno (15 ml) seguido de agitación durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de argón. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo N-(3-clorofenil)-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina (1,02 g) en forma de un aceite de color marrón rojizo.

Ejemplo de preparación 26

Se añadieron yoduro de potasio (1,76 g) y cloruro de trimetilsililo (1,34 ml) a una mezcla de N-(3-clorofenil)-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina (1,02 g) y acetonitrilo (10 ml) seguido de agitación durante 18 horas a 70 °C. Se añadió agua a la solución de reacción y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con acetato de etilo. Posteriormente, el producto resultante se secó a presión reducida, obteniéndose de este modo 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-ona en forma de sólidos de color blanco. El filtrado se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo) y se mezcló con los sólidos obtenidos previamente, obteniéndose de este modo 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-ona (792 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo de preparación 27

Una mezcla de 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-ona (792 mg) y oxiclورو de fósforo (3 ml) se agitó durante 20 horas a 120 °C. Después de que la solución de reacción se concentrara, se añadió agua al residuo seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-cloro-N-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina (187 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo de preparación 28

Se añadieron cianuro de cinc (150 mg), difenilfosfinoferroceno (18 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (15 mg) a una mezcla de 1-cloro-N-(3-clorofenil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina (187 mg) y N-metilpirrolidona (3 ml) seguido de agitación durante 18 horas a 120 °C en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la solución de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-carbonitrilo (99 mg) en forma de sólidos de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 29

Una solución de hidróxido de sodio acuoso (15 % en peso, 3 ml) se añadió a una mezcla de 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-carbonitrilo (98 mg) y etanol (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 2 días a 80 °C. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma hasta que el pH llegó a 3. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con agua y después se secaron a presión reducida, obteniéndose de este modo ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-carboxílico (80 mg) en forma de sólidos de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 30

Se añadieron carbonato de cesio (2,02 g), N,N-dimetilglicina (160 mg) y yoduro de cobre (98 mg) a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (500 mg), 3-(trifluorometil)fenol (369 µl) y dioxano (7,5 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a 100 °C en una atmósfera de argón. Se añadió agua a la solución de reacción

seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (278 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5

Ejemplo de preparación 31

En una atmósfera de argón, una mezcla de 3-clorobenceno tiol (480 µl) y dioxano (2 ml) se añadió a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (1 g), terc-butóxido de sodio (595 mg), bis[2-(difenilfosfino)fenil]éter (133 mg), acetato de paladio (46 mg) y dioxano (8 ml) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 24 horas a 100 °C. Se añadió agua a la solución de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 4-[3-(clorofenil)sulfanil]-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (628 mg) en forma de un aceite incoloro.

10

15

Ejemplo de preparación 32

Se añadió reactivo de Lawesson (620 mg) a una mezcla de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-ona (500 mg) y tolueno (20 ml) seguido de agitación durante 4 horas a 130 °C en una atmósfera de argón. Después de que la solución de reacción se concentrara, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y se lavó adicionalmente con acetato de etilo-hexano (1:1), obteniéndose de este modo 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1(2H)-tionea (314 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

20

25

Ejemplo de preparación 33

Una solución de hipoclorito de sodio acuoso al 10 % (2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-1(2H)-tionea (150 mg), diclorometano (2 ml), agua (2 ml) y ácido clorhídrico concentrado (600 µl) durante 5 minutos con enfriamiento con hielo y agitación vigorosa seguido de agitación durante otros 45 minutos. La solución de reacción se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo un producto en bruto de cloruro de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-sulfonilo. Una mezcla del producto en bruto obtenido de cloruro de 4-bromo-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-sulfonilo y diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota a una mezcla de morfolina (80 µl), trietilamina (257 µl) y diclorometano (2 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 4-bromo-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (131 mg) en forma de sólidos de color blanco.

30

35

40

Ejemplo de preparación 34

Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (126 mg), terc-butóxido de sodio (486 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (46 mg) a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (642 mg), 3-(trifluorometoxi)anilina (388 µl) y tolueno (10 ml) seguido de agitación durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de argón. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-amina (839 mg) en forma de un aceite de color marrón rojizo.

45

50

Ejemplo de preparación 35

Se añadieron yoduro de sodio (896 mg) y cloruro de trimetilsililo (756 µl) a una mezcla de 1-metoxi-N-[3-(trifluorometoxi)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-amina (838 mg) y acetonitrilo (10 ml) y la mezcla resultante se agitó durante la noche a 60 °C. Una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol-cloroformo), obteniéndose de este modo 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1(2H)-ona (613 mg) en forma de sólidos de color blanco.

55

60

65

Ejemplo de preparación 36

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (337 µl) a una mezcla de 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1(2H)-ona (613 mg), piridina (2 ml) y diclorometano (6 ml) con enfriamiento con hielo seguido de agitación durante una hora. La solución de reacción se concentró y se añadieron acetato de etilo y una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al residuo seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. Se añadió tolueno al filtrado obtenido y el filtrado se concentró. Esta operación se repitió tres veces, obteniéndose de este modo trifluorometanosulfonato de 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1-ilo (850 mg) en forma de un aceite de color marrón.

Ejemplo de preparación 37

Se añadieron acetato de paladio (20 mg), difenilfosfinoferroceno (50 mg) y trietilamina (759 µl) a una mezcla de trifluorometanosulfonato de 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1-ilo (850 mg), etanol (4 ml) y N,N-dimetilformamida (8 ml) seguido de agitación durante 14 horas a 100 °C en una atmósfera de monóxido de carbono. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1-carboxilato de etilo (665 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo de preparación 38

Una solución acuosa de hidróxido de sodio (15 % en peso, 3 ml) se añadió a una mezcla de 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1-carboxilato de etilo (660 mg) y etanol (8 ml) seguido de agitación durante 3 horas a 60 °C. Después de que se evaporara el etanol de la solución de reacción, la solución acuosa restante se enfrió a 0 °C y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma hasta que el pH llegó a 3. Después se añadió cloruro de sodio a la misma para saturar la solución seguido de la extracción con una mezcla de metanol-cloroformo (1:10). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración y concentración, obteniéndose de este modo ácido 4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1-carboxílico (605 mg) en forma de sólidos de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 39

Se añadió ácido clorhídrico concentrado (3 ml) a una mezcla de 1-metoxi-N-(3-metoxifenil)-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-amina (526 mg), dioxano (1 ml) y agua (1 ml) seguido de agitación durante 36 horas a 100 °C. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso (15 % en peso) a la solución de reacción hasta que el pH llegó a 9 y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se lavaron con agua y acetato de etilo, obteniéndose de este modo 4-[[3-(metoxifenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1(2H)-ona (407 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo de preparación 40

Una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (171 mg) y oxiclورو de fósforo (1,3 ml) se agitó durante 3 horas a 110 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió tolueno (10 ml) al residuo y la operación azeotrópica se repitió tres veces. Una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió al residuo seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración y concentración. Se añadieron 3-cloruroanilina (77 µl) y N-metilpirrolidona (1,5 ml) al aceite de color amarillo obtenido seguido de agitación durante 7 horas a 180 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[[3-clorofenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (262 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 41

Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (118 mg), terc-butóxido de sodio (459 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (43 mg) a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (599 mg), 3-(trifluorometil)anilina (330 µl) y tolueno (2 ml) seguido de agitación durante 30 minutos a 150 °C irradiándose con microondas en una atmósfera de argón. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-N-[3-(trifluorometil)fenil]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-amina

(818 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

Ejemplo de preparación 42

5 Se añadieron clorhidrato de 1,3-bis(2,6-diisopropilfenil)-1H-imidazol-3-io (459 mg), acetato de paladio (II) (113 mg) y terc-butóxido de sodio (809 mg) a una mezcla de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina (1,5 g), acetato de 3-aminoadamantan-1-ilo (1,40 g) y tolueno (10 ml) seguido de agitación durante 30 minutos a 150 °C irradiándose con microondas en una atmósfera de argón. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La
10 capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo acetato de 3-[(1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il)amino]adamantan-1-ilo (776 mg) en forma de una espuma de color marrón.

15 Ejemplo de preparación 43

Se añadió borohidruro de sodio (43,6 mg) a una mezcla de 4-[(3,5-difluoroadamantan-1-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-carboxilato de etilo (150 mg), cloruro de calcio (128 mg) y etanol (3 ml) con enfriamiento con hielo y la mezcla resultante se agitó durante 3 días a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción
20 seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo {4-[(3,5-difluoroadamantan-1-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il}metanol (133 mg) en forma de sólidos de color blanco.

25 Ejemplo de preparación 44

Una mezcla de 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (455 mg), 3-(trifluorometoxi)anilina (1,0 g) y 1-metil-2-pirrolidona (2 ml) se agitó durante una hora a 180 °C irradiándose con microondas. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se
30 secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(3-(trifluorometoxi)fenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (269 mg) en forma de sólidos de color blanco.

35 Ejemplo de preparación 45

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (750 µl) a una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (800 mg), trietilamina (1,5 ml) y diclorometano (16 ml) con enfriamiento con hielo seguido de agitación durante una hora. Una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó
40 sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (1,06 g) en forma de un aceite de color amarillo.

45 Ejemplo de preparación 46

Una mezcla de 1-[(trifluorometil)sulfonil]oxi]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (1,01 g), clorhidrato de 3,3-dimetilciclohexilamina (702 mg), diisopropiletilamina (1,5 ml), tamices moleculares de 4A (5,05 g) y N-metilpirrolidona (15 ml) se agitó durante 5,5 horas a 180 °C. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se lavó con agua. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(3,3-dimetilciclohexil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxilato de etilo (915 mg) en forma de un
55 aceite de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 47

Se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (640 µl) a una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (740 mg), trietilamina (1,3 ml) y diclorometano (15 ml) con enfriamiento con hielo, seguido de agitación durante 1,5 horas. Una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración y concentración. Se añadieron 3-aminoadamantan-1-ol (796 mg), diisopropiletilamina (1,63 ml), tamices moleculares de A4 (5 g) y N-metilpirrolidona (5 ml) al aceite de color marrón obtenido seguido de agitación durante 16 horas a 180 °C. Se añadió acetato de etilo a la mezcla de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se lavó con agua. La

capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (393 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

5

Ejemplo de preparación 48 (Ejemplo de referencia)

Se suspendió (5S, 8s)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazin-1-carbonitrilo (730 mg) en 1,4-dioxano (12 ml), se añadió 3-cloroanilina (1,27 g) y una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (0,83 ml) a los mismos seguido de la reacción durante una hora a 150 °C irradiándose con microondas. Después de que la solución de reacción se enfriara, se añadieron acetato de etilo y una solución acuosa de cloruro de hidrógeno de sodio a la misma para realizar la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido mediante filtración y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazin-1-carbonitrilo (550 mg) en forma de un polvo de color marrón pardo.

10

15

Ejemplo de preparación 49 (Ejemplo de referencia)

Una mezcla de 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazine-1-carbonitrilo (649 mg), 1,4-dioxano (3 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio 5 M (2,1 ml) se calentó a reflujo durante 8 horas seguido de enfriamiento a temperatura ambiente. Se añadieron acetato de etilo y agua a la misma y el pH de la misma se ajustó a 2 usando ácido clorhídrico 6 M, seguido de separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazin-1-carboxílico (140 mg) en forma de un polvo de color marrón pálido.

20

25

Ejemplo de preparación 50

30

Una mezcla de 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de etilo (2,75 g), etanol (25 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (15 % en peso, 17 ml) se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el residuo se disolvió en agua y se añadió ácido clorhídrico 1 M a la misma hasta que el pH llegó a 1. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniéndose de este modo ácido 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxílico (2,35 g) en forma de sólidos de color blanco.

35

Ejemplo de preparación 51

Una mezcla de ácido 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxílico (2,49 g), (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexanol (1,95 g), clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (2,61 g), N,N-dimetilaminopiridina (1,66 g) y diclorometano (25 ml) se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo (3,9 g) en forma de un aceite incoloro. El 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (4,22 g) en forma de una mezcla de diastereómeros se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-tolueno), obteniéndose de este modo un diastereómero de baja polaridad (1,53 g) de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexil-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato en forma de un aceite incoloro.

45

50

Ejemplo de preparación 52

Se añadieron yoduro de sodio (784 mg) y cloruro de trimetilsililo (635 µl) a una mezcla del diastereómero de baja polaridad (1,53 g) de 1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo y acetonitrilo (30 ml) seguido de agitación durante una hora a 100 °C y enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo (1,41 g) en forma de sólidos de color marrón.

60

Ejemplo de preparación 53

Una mezcla de 1-oxo-1,2,5,6,7,8-hexahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (1,4 g) y oxiclorigenol (9 ml) se agitó durante 1,5 horas a 100 °C. La solución de reacción se

65

concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al residuo, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró, obteniéndose de este modo 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (1,47 g) en forma de sólidos de color marrón.

Ejemplo de preparación 54

Una mezcla de 1-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (755 mg), 3-cloroanilina (660 µl) y 1-metil-2-pirrolidona (4 ml) se agitó durante 12 horas a 180 °C. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexilo (899 mg) en forma de sólidos de color amarillo.

Ejemplo de preparación 55

Una mezcla de 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxilato de (1R, 2S, 5R)-2-isopropil-5-metilciclohexilo (890 mg), etanol (6 ml), tetrahidrofurano (6 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio (15 % en peso, 4 ml) se agitaron durante 5 días a 60 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo seguido de lavado con una mezcla de éter y hexano. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa hasta que el pH llegó a 1 seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración y concentración, obteniéndose de este modo ácido 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-carboxílico (584 mg) en forma de sólidos de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 56 (Ejemplo de referencia)

Se añadieron yoduro de sodio y ácido yodhídrico al 57 % (3,3 ml) a 1,4-dicloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazina (1,15 g) y la mezcla resultante se hizo reaccionar durante 40 minutos a 120 °C mediante el uso de un reactor de microondas. Después de enfriarse, la solución de reacción se suspendió en una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % junto con acetato de etilo y el material insoluble se separó mediante filtración con celite. Se realizó una separación de líquidos y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo hexano), obteniéndose de este modo (5S, 8s)-1-cloro-4-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazina (1,37 g) en forma de un polvo de color amarillo.

Ejemplo de preparación 57 (Ejemplo de referencia)

Se añadió cianuro de cobre (I) (754 mg) a una mezcla de (5S, 8s)-1-cloro-4-yodo-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazina (1,35 g) y acetonitrilo (13 ml) seguido de agitación durante 40 minutos a 160 °C mediante el uso de un reactor de microondas y el enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para disolver la sustancia objetivo y el material insoluble se separó mediante filtración con celite. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. Después de eso, el disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo (5S, 8s)-4-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazin-1-carbonitrilo (750 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Ejemplo de preparación 58

A partir de 4-bromo-1-metoxi-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina preparada en el ejemplo de preparación 16, se fraccionaron los componentes necesarios mediante un colector de fracciones (columna: CHIRALPAK AD-H, tamaño: 10 cm D.I. x25°cm L, fase móvil: 100 % de metanol, caudal: 142 ml/min, longitud de onda de la medición: 280 nm, temperatura: 25 °C), basándose en el cromatograma de detección de un detector de UV. Las fracciones se concentraron a presión reducida y se secaron al vacío, respectivamente, obteniéndose de este modo un primer pico (Ejemplo de preparación 58-1) y un segundo pico (Ejemplo de preparación 58-2), respectivamente, como un único enantiómero.

Ejemplo 1

Se añadieron morfolina (23 mg), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]-N-metilmetanaminio (136 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (51 mg) a una mezcla de ácido 1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (54 mg) y N,N-dimetilformamida (2 ml) seguido de agitación durante 15 horas a 30 °C. Posteriormente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro,

seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Los sólidos obtenidos se disolvieron en cloroformo y se añadió éter diisopropílico a los mismos con agitación. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron, obteniéndose de este modo N-(3-clorofenil)-4-(morfolin-4-ilcarbonil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-amina (45,3 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 2

Se añadieron 2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo (9 mg), terc-butóxido de sodio (35 mg) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (3 mg) a una mezcla de 4-bromo-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (65 mg), 3-cloroanilina (23 µl) y tolueno (3 ml) seguido de agitación durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de argón. Se añadió salmuera saturada a la solución de reacción, el material insoluble se separó mediante filtración y después el filtrado se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y después se lavó con éter diisopropílico, obteniéndose de este modo N-(3-clorofenil)-1-(morfolin-4-ilsulfonil)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-amina (23 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 3

Se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (102 mg) a una mezcla de {4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il}(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (84 mg) y diclorometano (3 ml) con enfriamiento con hielo seguido de agitación durante 4 horas. Una solución saturada acuosa de hidrogenocarbonato de sodio se añadió a la solución de reacción seguido de extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo) y después se recristalizó en acetato de etilo-éter diisopropílico, obteniéndose de ese modo {4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il}(4,4-difluoropiperidin-1-il)metanona (69 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 4

Se añadieron morfolina (19 mg), hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metilén]-N-metilmetan-aminio (113 mg) y N-etil-N-isopropilpropan-2-amina (48 mg) a una mezcla de ácido 1-(ciclooctilamino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-carboxílico (45 mg) y N,N-dimetilformamida (1 ml) seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió agua a la misma, seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Los sólidos obtenidos se disolvieron en etanol (2 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (1 ml) a los mismos seguido de calentamiento durante 30 minutos a 70 °C. Después, el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en una solución mixta que incluía acetato de etilo y metanol y se añadió éter diisopropílico a la misma con agitación. Los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, se lavaron con éter diisopropílico y se secaron, obteniéndose de este modo monoclhidrato de [1-(ciclooctilamino)-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il](morfolin-4-il)metanona (31 mg) en forma de un polvo de color blanco.

Ejemplo 5

Se separó {4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona (120 mg) en forma de una mezcla racémica mediante CHIRALPAK AD-H (0,46°cm φ x 25°cm L, hexano-etanol-dietilamina), obteniéndose de este modo un enantiómero de baja polaridad y un enantiómero de alta polaridad. Los dos componentes obtenidos se disolvieron respectivamente en metanol (1 ml), se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/acetato de etilo (0,1 ml) y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en acetato de etilo-etanol y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, obteniéndose de este modo, respectivamente, un enantiómero de baja polaridad (54 mg, Ejemplo n.º 5-1) y un enantiómero de alta polaridad (53 mg, Ejemplo n.º 5-2) de monoclhidrato de {4-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metainoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona, en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 6

Se añadió N,N-diisopropiletilamina (71 mg) a una mezcla de ácido 4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanofalazin-1-carboxílico (120 mg), morfolina (38 mg), hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (166 mg) y N,N-dimetilimidazolidinona (5 ml) a temperatura ambiente seguido de agitación durante 16 horas a 100 °C en una atmósfera de nitrógeno y enfriamiento a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadieron acetato de etilo y agua a la misma para realizar la separación de líquidos. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y después se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice

(hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo {4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoftalazina-1-il}(morfolina-4-il)metanona (15 mg) en forma de polvo de color marrón pálido.

Ejemplo 7

5 Se añadió hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metileno]-N-metilmetanaminio (397 mg) a una mezcla de ácido 4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina-1-carboxílico (300 mg), dióxido de tiomorfolina (167 mg), diisopropiletilamina (405 µl) y N,N-dimetilformamida (12 ml) con enfriamiento con hielo seguido de agitación durante 15 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera saturada y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano-acetato de etilo). La mezcla racémica obtenida se separó mediante CHIRALPAK AD-H (0,46° cm φ x 25° cm L, hexano-etanol-dietilamina), obteniéndose de este modo un enantiómero de polaridad baja y un enantiómero de alta polaridad. Los dos componentes obtenidos se disolvieron respectivamente en metanol (1 ml), se añadió una solución de ácido clorhídrico 4 M/acetato de etilo (0,1 ml) a los mismos y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se agitó en acetato de etilo-etanol y los sólidos resultantes se recogieron mediante filtración, obteniéndose de este modo, respectivamente, un enantiómero de baja polaridad (107 mg, Ejemplo n.º 7-1) y un enantiómero de alta polaridad (156 mg, Ejemplo n.º 7-2) de monoclóhidrato de {4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolina-1-il}(1,1-dioxidotiomorfolina-4-il)metanona, en forma de sólidos de color blanco.

Ejemplo 8

25 Una solución acuosa de hidróxido de sodio (15 % en peso, 3 ml) se añadió a una mezcla de 1-[(3-acetoxiadamantan-1-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-carboxilato de etilo (250 mg), etanol (3 ml) y tetrahydrofurano (2 ml) y la mezcla resultante se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y durante 24 horas a 40 °C. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua al residuo y el residuo se lavó con éter. Se añadió ácido clorhídrico 1 M a la capa acuosa hasta que el pH llegó a 1 seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró. Se añadieron N,N-dimetilformamida (4,3 ml), dióxido de tiomorfolina (127 mg), 1H-benzotriazol-1-ol (101 mg) y clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (144 mg) a los sólidos de color amarillo obtenidos y la mezcla resultante se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua a la solución de reacción y la extracción se realizó con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo). Los sólidos obtenidos se disolvieron en acetato de etilo (2 ml) y se añadió una solución de cloruro de hidrógeno 4 M/dioxano (0,2 ml) a los mismos. La mezcla resultante se agitó durante una hora a temperatura ambiente y después el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en una solución mixta que incluía acetato de etilo y hexano, los sólidos se recogieron mediante filtración y se secaron, obteniéndose de este modo monoclóhidrato de (1,1-dioxidotiomorfolina-4-il){1-[(3-hidroxiadamantan-1-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-il}metanona (66 mg) en forma de un polvo de color amarillo pálido.

Ejemplo 9

45 Se añadió cloruro de metanosulfonilo (22 µl) a una mezcla de {4-[(3,5-difluoroadamantan-1-il)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-1-il}metanol (67 mg), trietilamina (80 µl) y acetato de etilo (3 ml) con enfriamiento con hielo seguido de agitación durante una hora. Una solución saturada de hidrógeno carbonato de sodio acuoso se añadió a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml), carbonato de potasio (80 mg) y dióxido de tiomorfolina (52 mg) se añadieron a temperatura ambiente seguido de agitación durante la noche. Se añadió agua a la mezcla de reacción seguido de extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, seguido de filtración. El filtrado obtenido se concentró y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano-acetato de etilo), obteniéndose de este modo N-(3,5-difluoroadamantan-1-il)-1-[(1,1-dioxidotiomorfolina-4-il)metil]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina-4-amina (3,5 mg) en forma de sólidos de color blanco.

Los compuestos que se muestran en las siguientes tablas se prepararon de la misma manera que en los ejemplos de preparación y los ejemplos descritos anteriormente.

60 Además, los compuestos de la presente invención que se obtienen mediante el método descrito en los ejemplos anteriores o mediante un método similar también pueden obtenerse en forma de cristales según se desee, a través de una etapa de cristalización conocida para un experto en la técnica relacionada. Por ejemplo, el compuesto del Ej. 120-2 que se describe en la siguiente Tabla 70 se obtuvo en forma de cristales de color blanco (63 mg) mediante un método en el que los sólidos de color blanco (75 mg) obtenidos mediante el mismo método que en el Ejemplo 4 se suspendieron en una mezcla (2 ml) incluyendo acetona y agua (20:1) y la mezcla resultante se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente, se recogió mediante filtración, se lavó con acetona y después se secó durante 12

horas a temperatura ambiente a presión reducida.

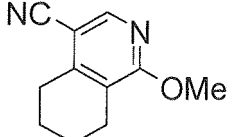
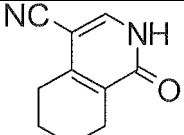
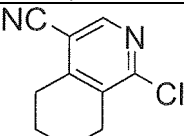
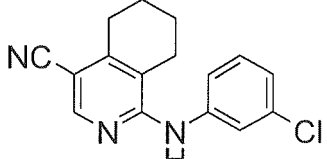
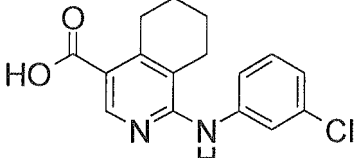
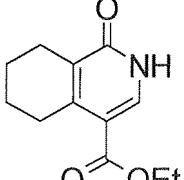
Los compuestos de los Ejemplos n.º 10, 16, 30, 36, 52, 98, 101, 112, 117-2, 119-2, 125, 127, 133-2, 138, 164, 165, 167 y 179 que se muestran en las tablas siguientes se obtuvieron en forma de cristales a través de la misma etapa de cristalización como se ha descrito anteriormente. Para estos cristales, se midió una temperatura de partida de extrapolación mediante el siguiente método de medición mediante el uso de calorimetría diferencial de barrido (CDB).

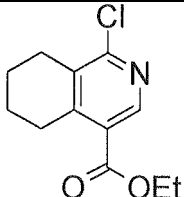
Calorimetría diferencial de barrido (CDB)

Los cristales (3 mg) se cargaron en un recipiente de muestras dedicado de aluminio, el cambio en calorías provocado entre la muestra y una referencia (recipiente de muestras vacío de aluminio) se midió de forma consecutiva en una atmósfera de nitrógeno (50 ml/min) a una tasa de aumento de temperatura de 10 °C/min, en un intervalo de medición de la temperatura ambiente a 300 °C y los resultados se registraron. Además, la manipulación del instrumento incluyendo el procesamiento de los datos se basó en el método y el orden indicado en los respectivos instrumentos (Instrumentos: CDB Hi-Res 2910 y CDB Q20 fabricado por TA Instruments).

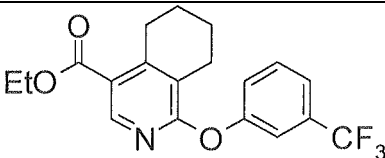
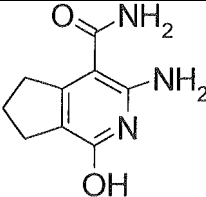
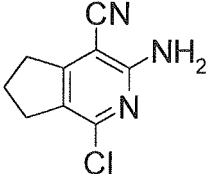
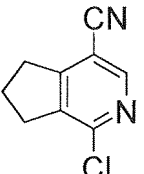
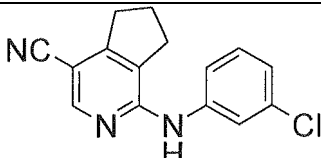
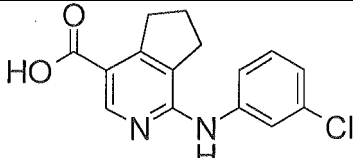
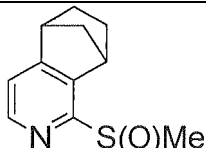
La fórmula química estructural, el método de preparación y los datos fisicoquímicos de los compuestos de los Ejemplos de preparación se muestran en las siguientes Tablas 3 a 60. Además, las siguientes Tablas 61 a 88 muestran la fórmula estructural química de los compuestos de los ejemplos y en las Tablas 89 a 107 muestran los métodos de preparación y datos fisicoquímicos de los compuestos de los ejemplos.

[Tabla 3]

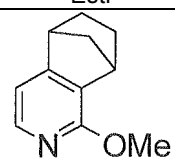
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
1	1		IEN+: 211
2	2		IEN+: 197
3	3		RMN1: 1,72-1,85 (4H, m), 2,71 (2H, t, J = 5,8 Hz), 2,89 (2H, t, J = 5,8 Hz), 8,66 (1H, s)
4	4		IEN+: 284
5	5		IEN-: 301
6	6		IEN+: 222

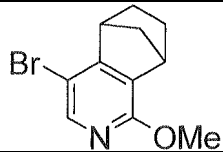
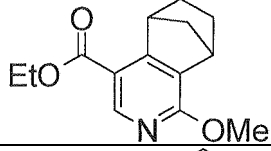
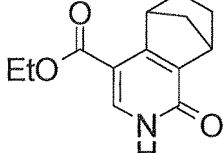
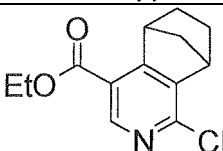
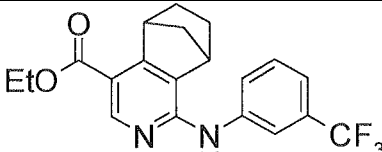
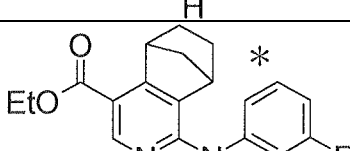
7	7		IEN+: 240
---	---	---	-----------

[Tabla 4]

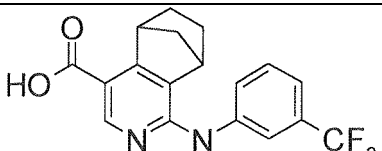
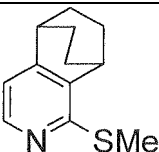
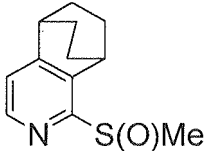
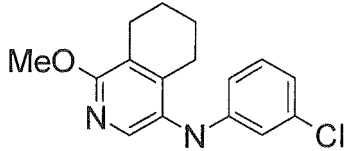
Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
8	8		IEN+: 366
9	9		IEN+: 194
10	10		IEN: 194/196
11	11		IEN+: 179/181
12	12		IEN+: 270/272
13	13		IEN: 289/291
14	14		IEN+: 208

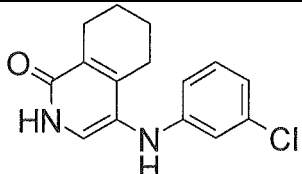
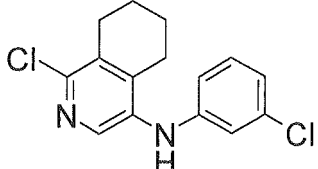
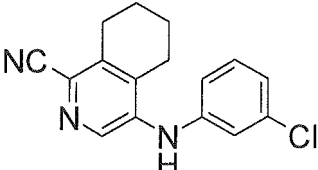
[Tabla 5]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
15	15		IEN+: 176

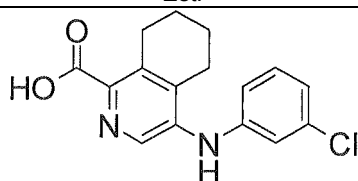
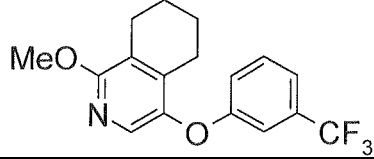
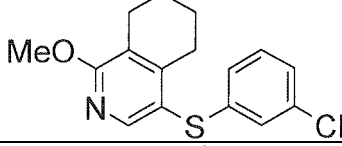
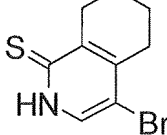
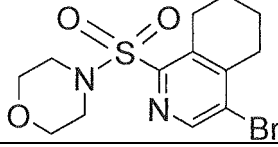
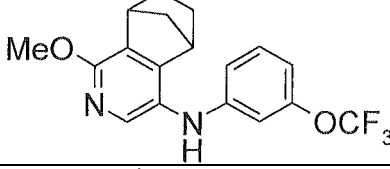
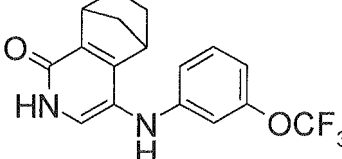
16	16		IEN-: 254/256
17	17		IEN+: 248
18	18		IEN+: 234
19	19		IEN+: 252
20	20		IEN+: 377
21	21		IEN+: 327

[Tabla 6]

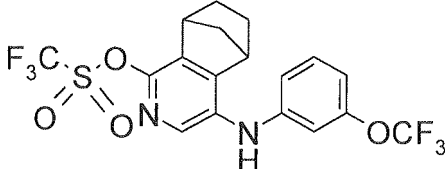
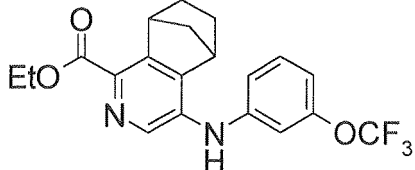
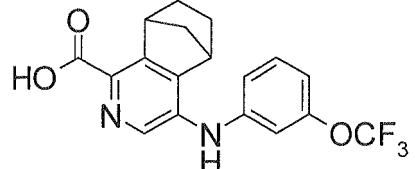
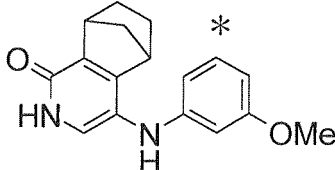
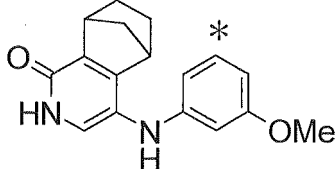
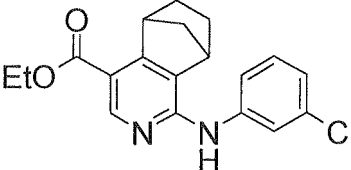
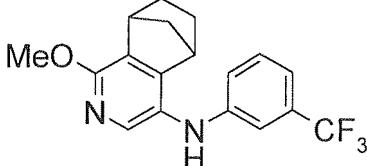
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
22	22		IEN+: 349
23	23		IEN+: 206
24	24		IEN+: 222
25	25		IEN+: 289

26	26		IEN+: 275
27	27		IEN+: 293
28	28		IEN+: 284

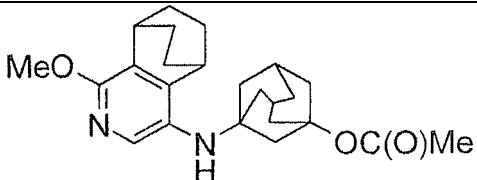
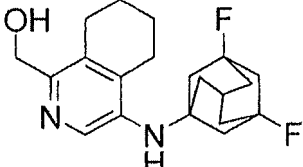
[Tabla 7]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
29	29		IEN+: 303
30	30		IEN+: 324
31	31		IEN+: 306
32	32		IEN+: 244
33	33		IEN+: 361
34	34		IEN+: 351
35	35		IEN+: 337

[Tabla 8]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
36	36		IEN+: 469
37	37		IEN+: 393
38	38		IEN+: 365
39-1	39		IEN+: 283
39-2	39		IEN+: 283
40	40		IEN+: 343
41	41		IEN+: 335

[Tabla 9]

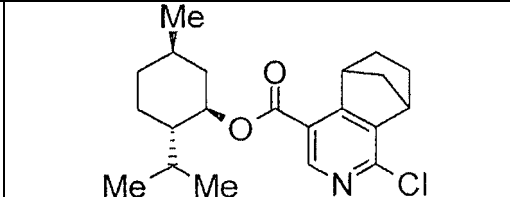
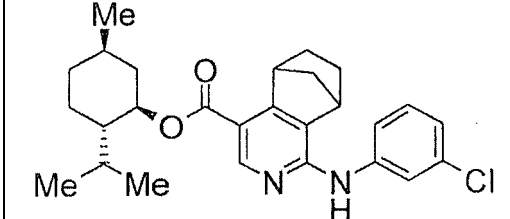
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
42	42		IEN+: 397
43	43		IEN+: 349

44	44		IEN+: 381
45	45		IEN+: 354
46	46		IEN+: 331
47	47		IEN+: 383
48*	48		IEN+: 311

* Ejemplo de referencia

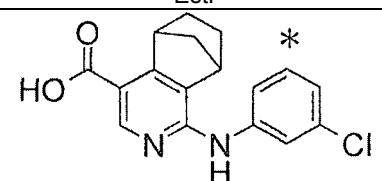
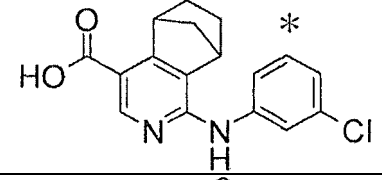
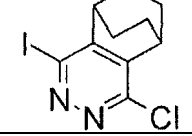
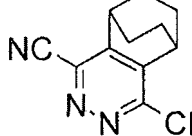
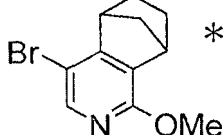
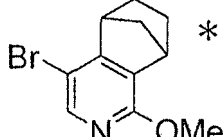
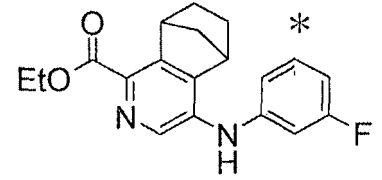
[Tabla 10]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
49*	49		IEN+: 329
50	50		IEN+: 220
51	51		IEN+: 358
52	52		IEN+: 344

53	53		IEN+: 362
54	54		IEN+: 453

* Ejemplo de Referencia

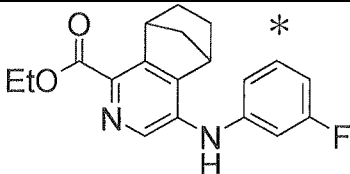
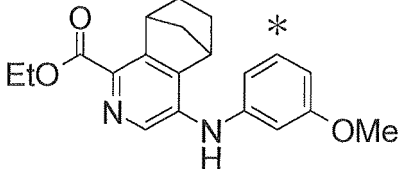
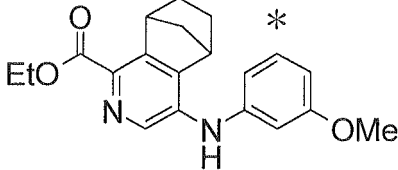
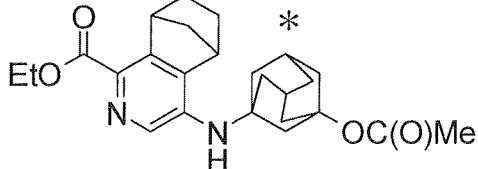
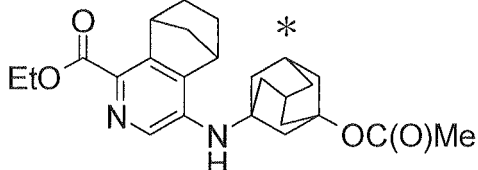
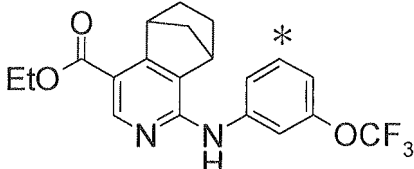
[Tabla 11]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
55-1	55		IEN+: 315
55-2	22		IEN+: 315
56*	56		IEN+: 320
57*	57		IEN+: 220
58-1	58		IEN-: 254/256 [α]D: -25,8 (c = 1,415, EtOH)
58-2	58		IEN-: 254/256 [α]D: +26,1 (c = 1,265, EtOH)
59-1	37		IEN+: 327

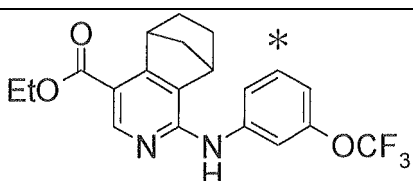
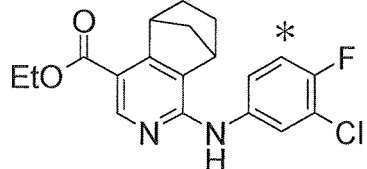
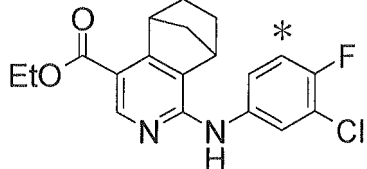
* Ejemplo de Referencia

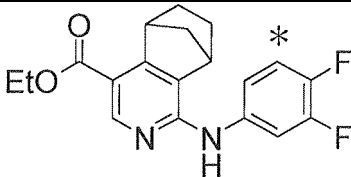
[Tabla 12]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
---------	----------	------	-------

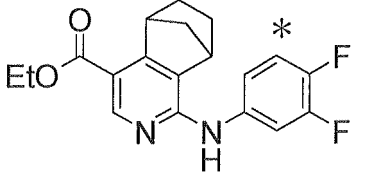
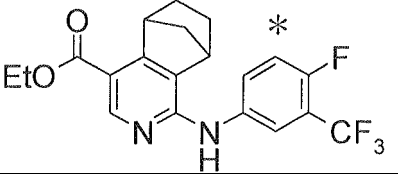
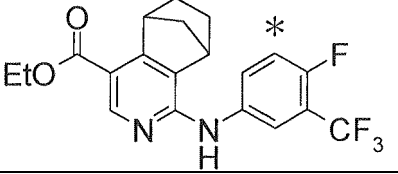
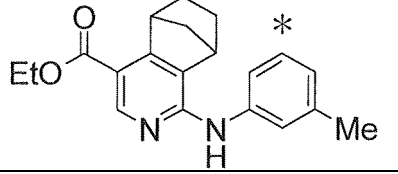
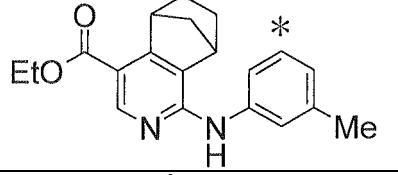
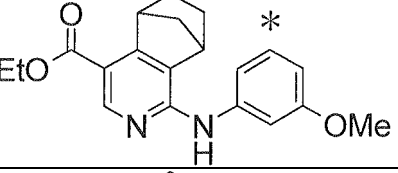
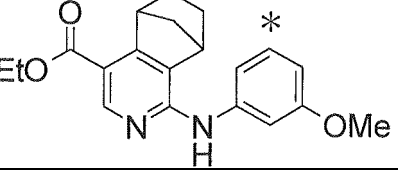
59-2	37		IEN+: 327
60-1	37		IEN+: 339
60-2	37		IEN+: 339
61-1	37		IEN+: 425
61-2	37		IEN+: 425
62-1	40		IEN+: 393

[Tabla 13]

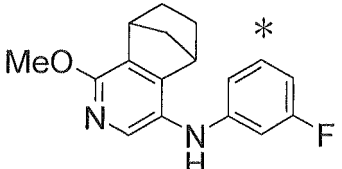
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
62-2	20		RMN1: 1,15-1,27 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,77 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,07 (2H, m), 3,35 (1H, s), 4,23 (1H, s), 4,37(2H, c, J = 7,0 Hz), 6,46 (1H, s), 7,87 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,71 (1H, s), 8,72 (1H, s)
63-1	40		IEN+: 361
63-2	20		RMN1: 1,15-1,25 (2H, m), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,75 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,91-2,07 (2H, m), 3,31 (1H, s), 4,22 (1H, s), 4,36 (2H, c, J = 7,1 Hz), 6,32 (1H, s), 7,09 (1H, m), 7,39 (1H, m), 7,81 (1H, dd, J = 2,6, 6,5 Hz), 8,68 (1H, s)

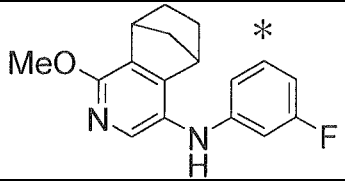
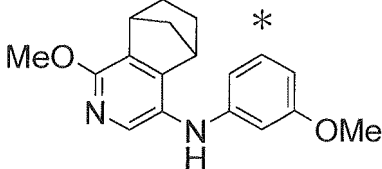
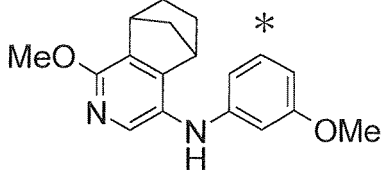
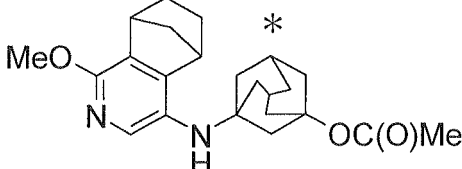
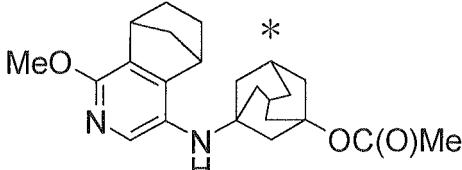
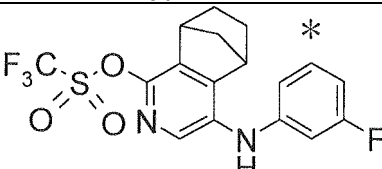
64-1	40		IEN+: 345
------	----	---	-----------

[Tabla 14]

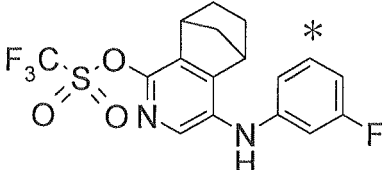
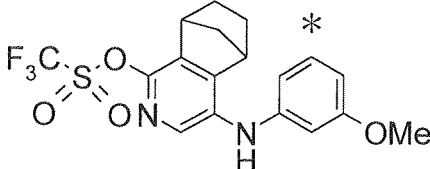
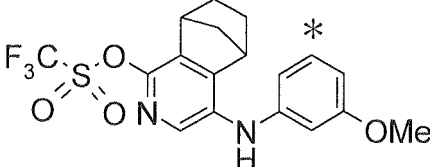
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
64-2	20		IEN+: 345
65-1	40		IEN+: 395
65-2	20		IEN+: 395
66-1	40		IEN+: 323
66-2	20		IEN+: 323
67-1	40		IEN+: 339
67-2	20		IEN+: 339

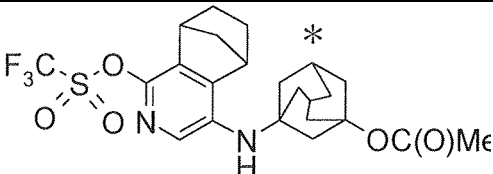
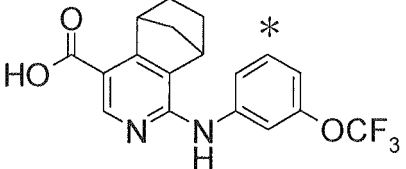
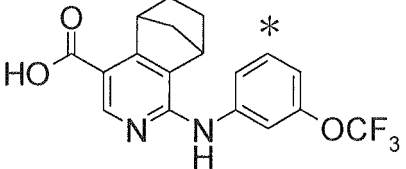
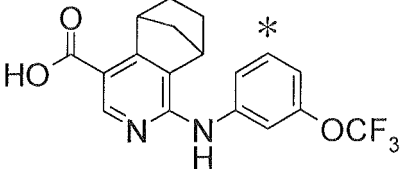
[Tabla 15]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
68-1	41		IEN+: 285

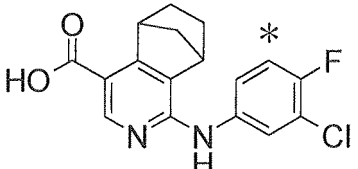
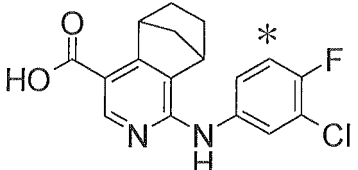
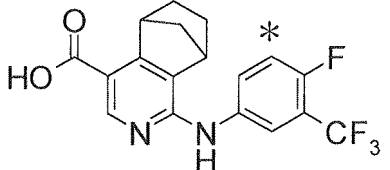
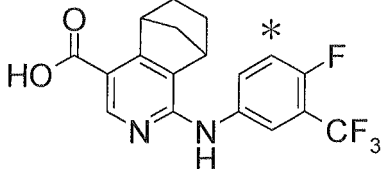
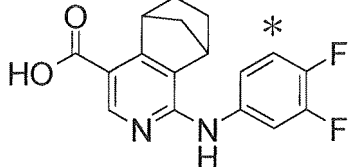
68-2	41		IEN+: 285
69-1	41		IEN+: 297
69-2	41		IEN+: 297
70-1	42		IEN+: 383
70-2	42		IEN+: 383
71-1	36		IEN+: 403

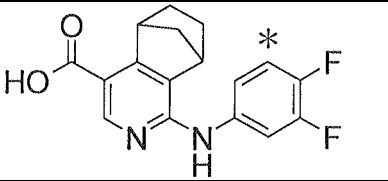
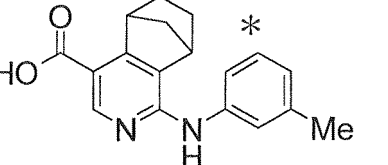
[Tabla 16]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
71-2	36		IEN+: 403
72-1	36		IEN+: 415
72-2	36		IEN+: 415

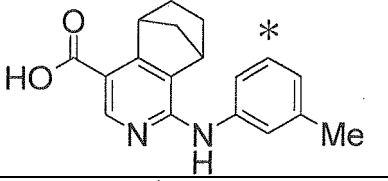
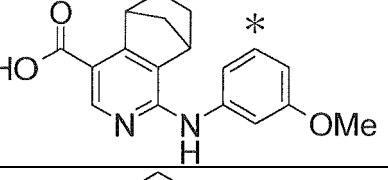
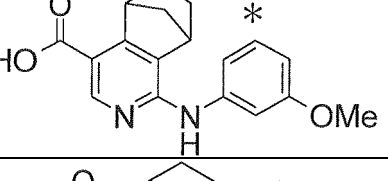
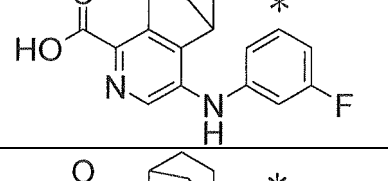
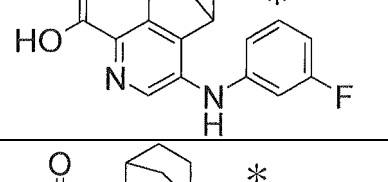
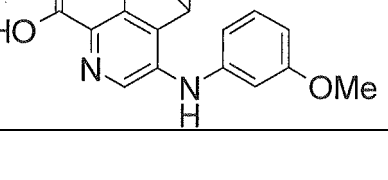
73-1	36		IEN+: 501
73-2	36		IEN+: 501
74-1	22		IEN+: 365
74-2	22		IEN+: 365

[Tabla 17]

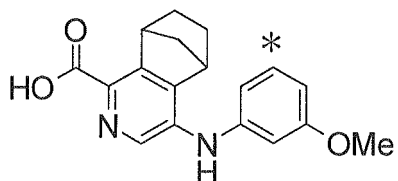
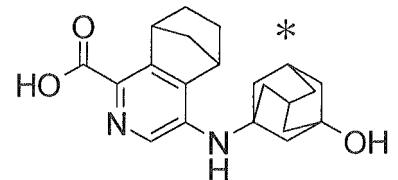
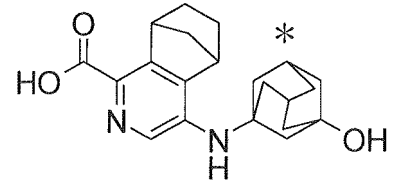
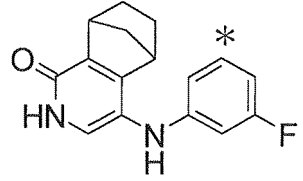
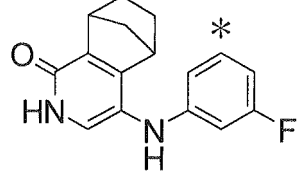
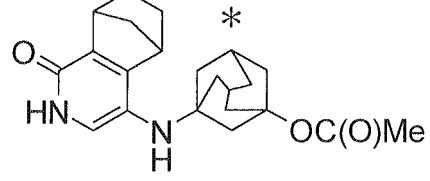
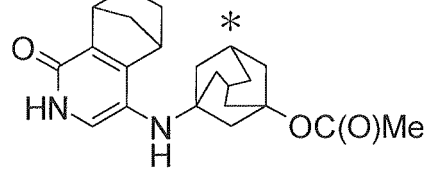
Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
75-1	22		IEN+: 333
75-2	22		IEN+: 333
76-1	22		IEN+: 367
76-2	22		IEN+: 367
77-1	22		IEN+: 317

77-2	22		IEN+: 317
78-1	22		IEN+: 295

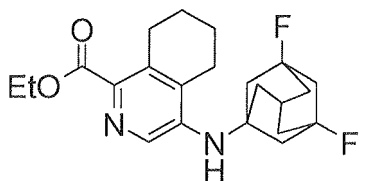
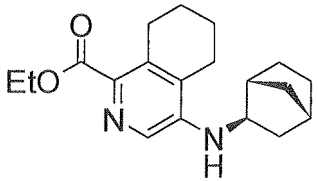
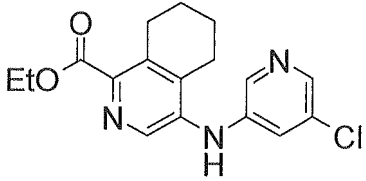
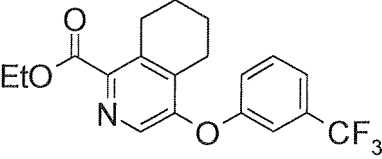
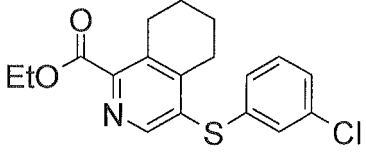
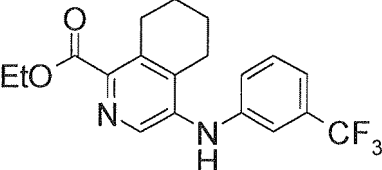
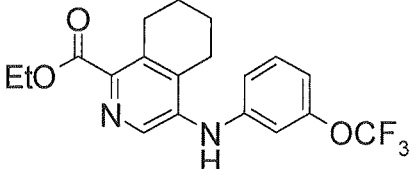
[Tabla 18]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
78-2	22		IEN+: 295
79-1	22		RMN1: 1,21-1,42 (3H, m), 1,70-1,90 (3H, m), 3,64 (1H, s), 3,78(3H, s), 4,29 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 6,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,1, 8,1 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,44 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,59 (1H, s), 12,58 (1H, s a)
79-2	22		IEN+: 311
80-1	38		IEN+: 299
80-2	38		IEN+: 299
81-1	38		IEN+: 311

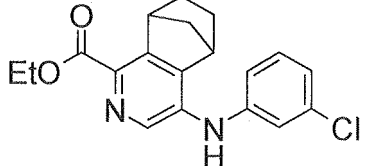
[Tabla 19]

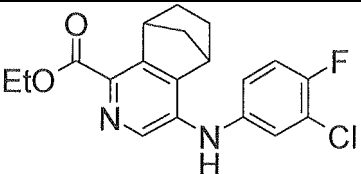
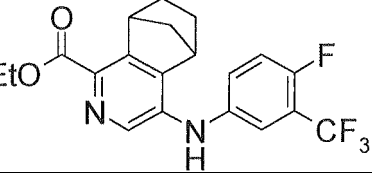
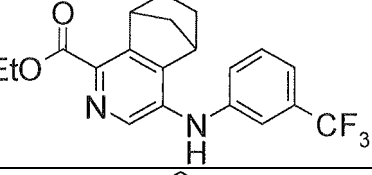
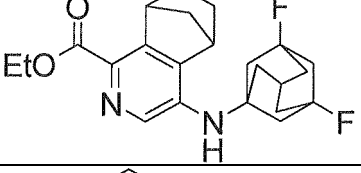
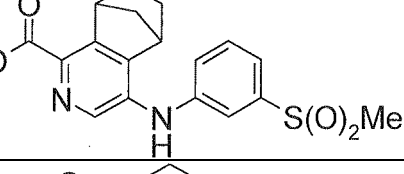
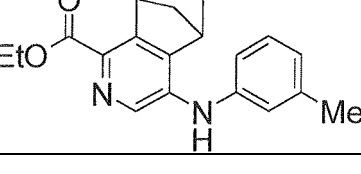
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
81-2	38		IEN+: 311
82-1	38		IEN+: 355
82-2	38		IEN+: 355
83-1	35		IEN+: 271
83-2	35		IEN+: 271
84-1	35		IEN+: 369
84-2	35		IEN+: 369

[Tabla 20]

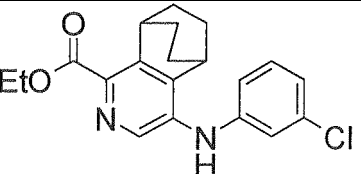
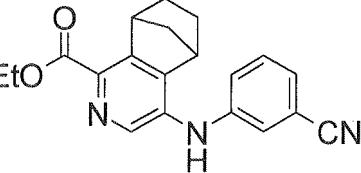
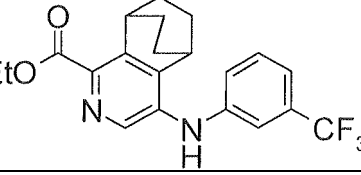
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
85	37		IEN+: 391
86	37		IEN+: 315
87	37		IEN+: 332
88	37		IEN+: 366
89	37		IEN+: 348
90	37		IEN+: 365
91	37		IEN+: 381

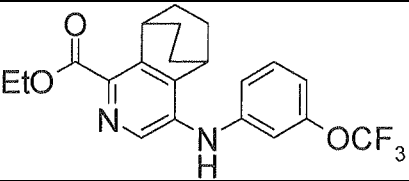
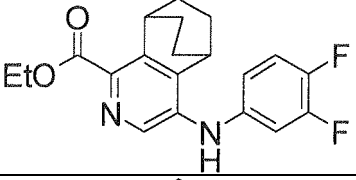
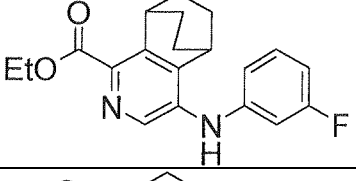
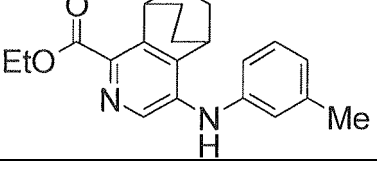
[Tabla 21]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
92	37		IEN+: 343

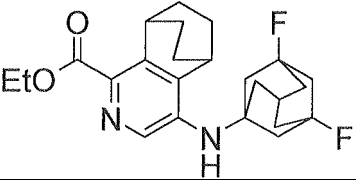
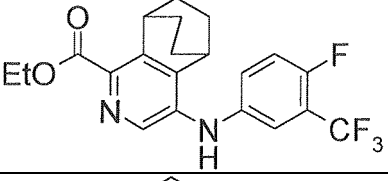
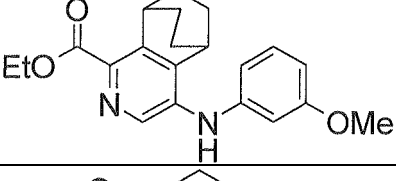
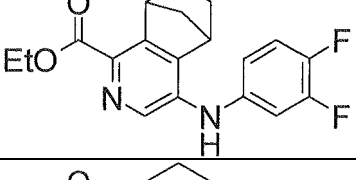
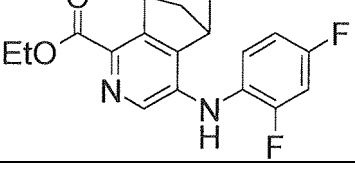
93	37		IEN+: 361/363
94	37		IEN+: 395
95	37		IEN+: 377
96	37		IEN+: 403
97	37		IEN+: 387
98	37		IEN+: 323

[Tabla 22]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
99	37		IEN+: 357
100	37		IEN+: 334
101	37		IEN+: 391

102	37		IEN+: 407
103	37		IEN+: 359
104	37		IEN+: 341
105	37		IEN+: 337

[Tabla 23]

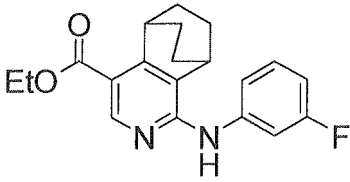
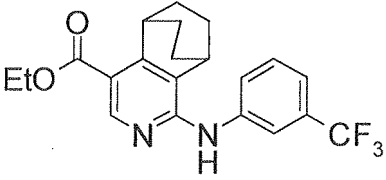
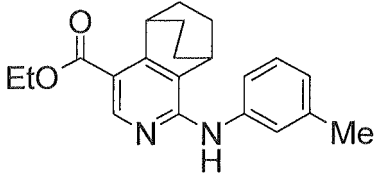
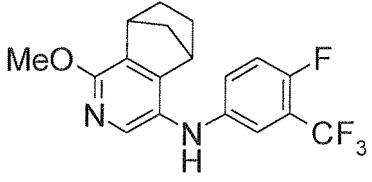
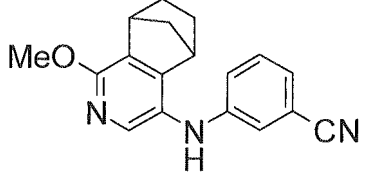
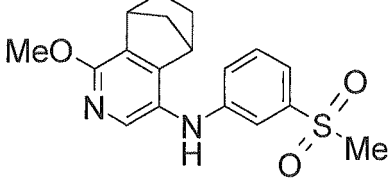
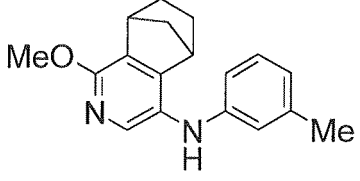
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
106	37		IEN+: 417
107	37		IEN+: 409
108	37		IEN+: 353
109	37		IEN+: 345
110	37		IEN+: 345

111	37		IEN+: 439
112	25		IEN+: 391

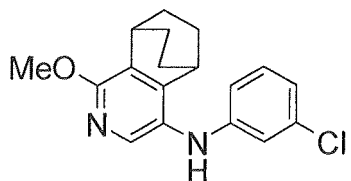
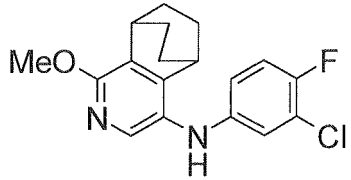
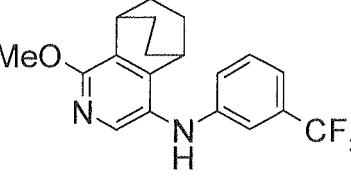
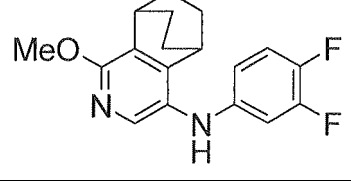
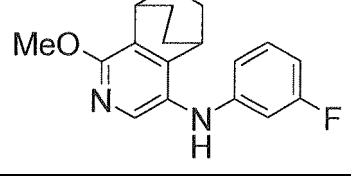
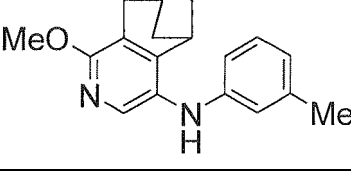
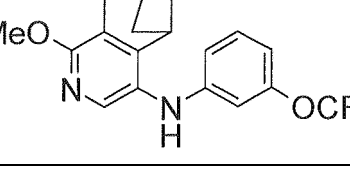
[Tabla 24]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
113	25		IEN+: 315
114	25		IEN+: 290
115	25		IEN+: 323
116	25		IEN+: 339
117	34		IEN+: 301
118	34		IEN+: 319/321
119	34		IEN+: 361

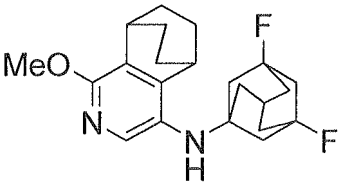
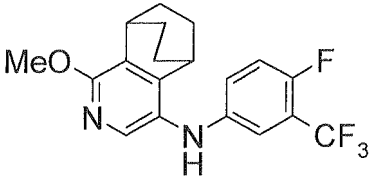
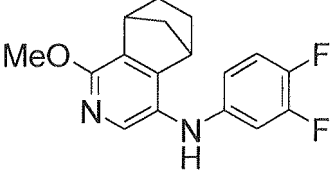
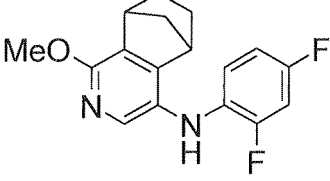
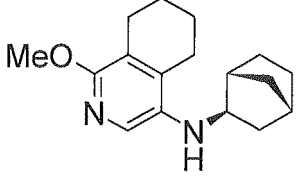
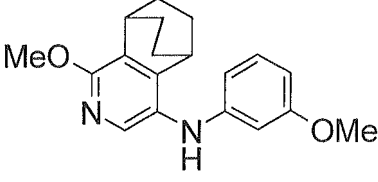
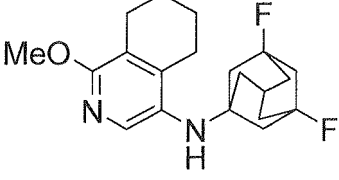
[Tabla 25]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
120	40		IEN+: 341
121	40		IEN+: 391
122	40		IEN+: 337
123	41		IEN+: 353
124	41		IEN+: 292
125	41		IEN+: 345
126	41		IEN+: 281

[Tabla 26]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
127	41		IEN+: 315
128	41		IEN+: 333/335
129	41		IEN+: 349
130	41		IEN+: 317
131	41		IEN+: 299
132	41		IEN+: 295
133	41		IEN+: 365

[Tabla 27]

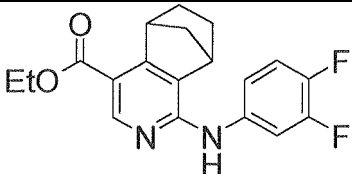
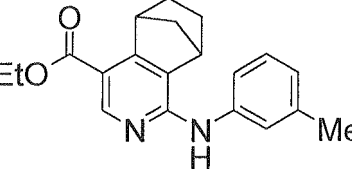
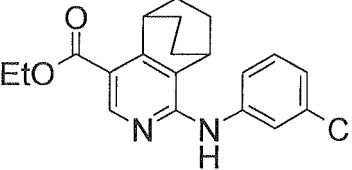
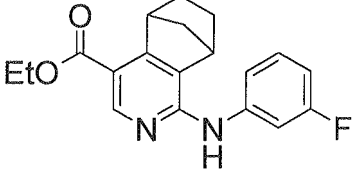
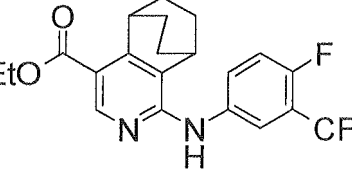
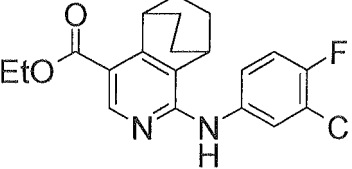
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
134	41		IEN+: 375
135	41		IEN+: 367
136	41		IEN+: 303
137	41		IEN+: 303
138	42		IEN+: 273
139	41		IEN+: 311
140	42		IEN+: 349

[Tabla 28]

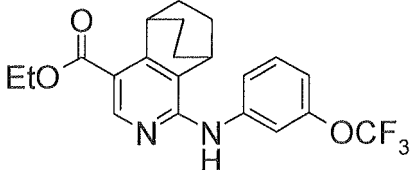
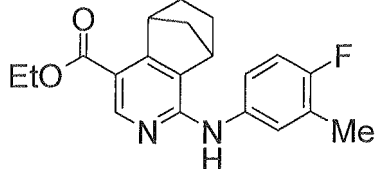
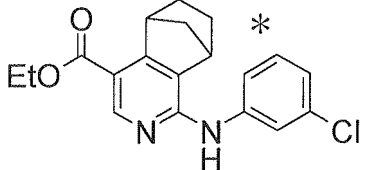
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
141	4		IEN+: 329
142	4		IEN+: 331
143	8		IEN+: 378
144	12		IEN+: 254
145	12		IEN+: 288/290
146	20		IEN+: 393
147	20		IEN+: 395

[Tabla 29]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
148	20		IEN+: 361

149	20		IEN+: 345
150	20		IEN+: 323
151	20		IEN+: 357
152	20		IEN+: 327
153	20		IEN+: 409
154	20		IEN+: 375

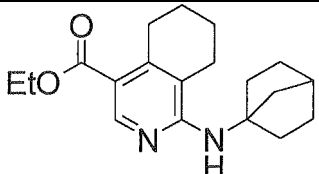
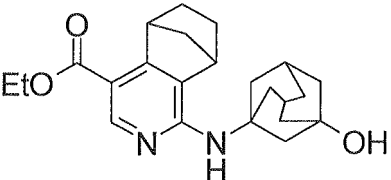
[Tabla 30]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
155	20		IEN+: 407
156	20		IEN+: 341
157	20		IEN+: 343

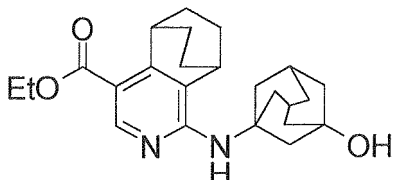
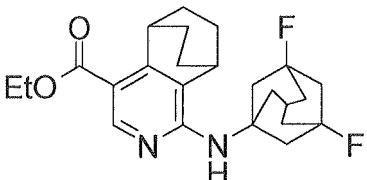
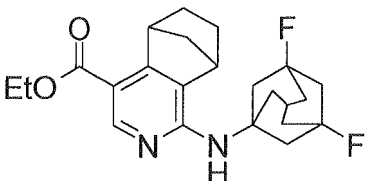
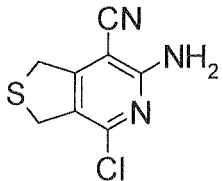
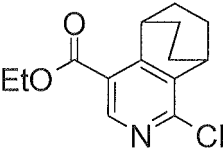
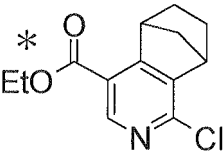
158	20		IEN+: 353
159	20		IEN+: 359
160	44		IEN+: 349
161	44		IEN+: 383

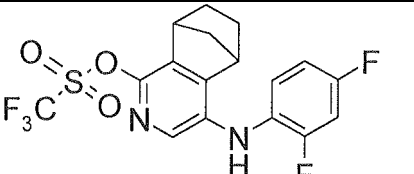
[Tabla 31]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
162	46		IEN+: 413
163	46		IEN+: 345
164	46		IEN+: 343
165	46		IEN+: 345
166	46		IEN+: 327

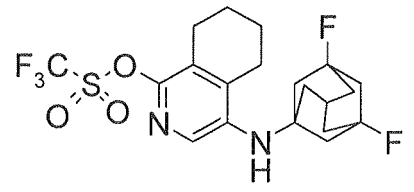
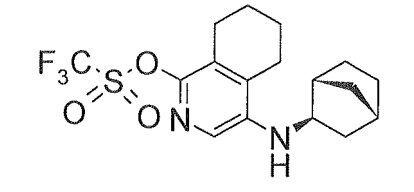
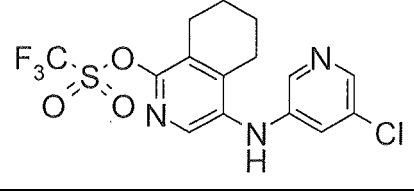
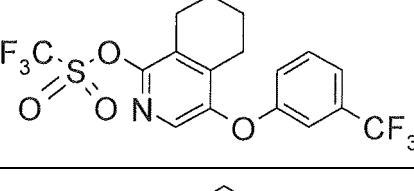
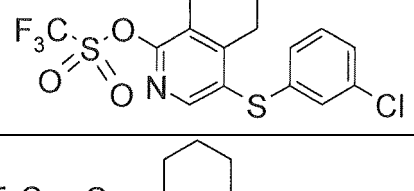
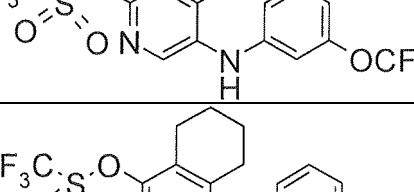
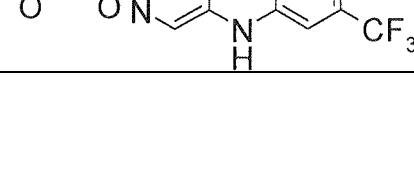
167	46		IEN+: 315
168	46		IEN+: 383

[Tabla 32]

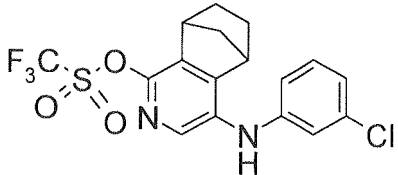
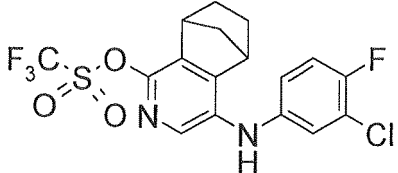
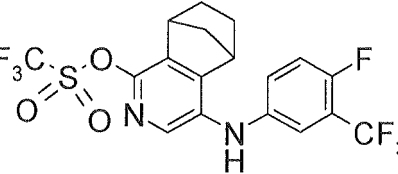
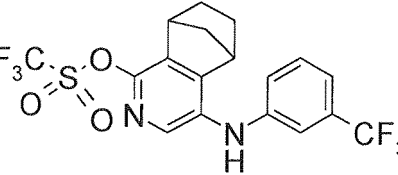
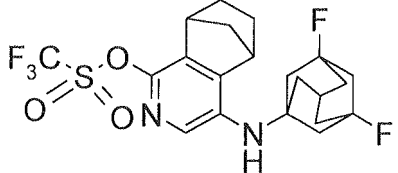
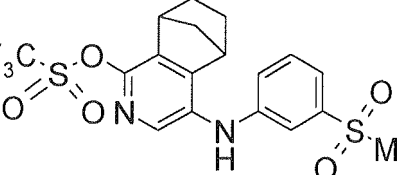
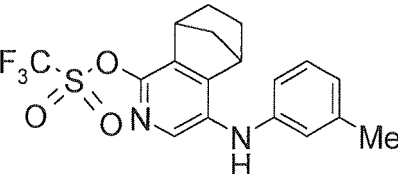
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
169	46		IEN+: 397
170	46		IEN+: 417
171	46		IEN+: 403
172	10		IEN: 212/214
173	19		IEN+: 266
174	19		IEN+: 252

175	36		IEN+: 421
-----	----	--	-----------

[Tabla 33]

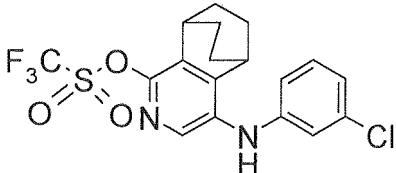
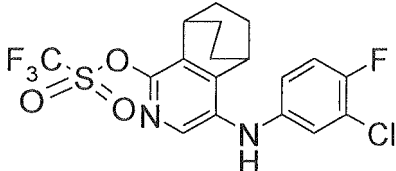
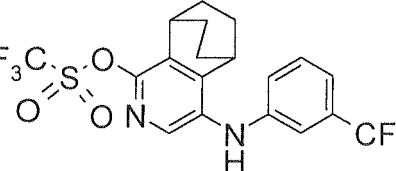
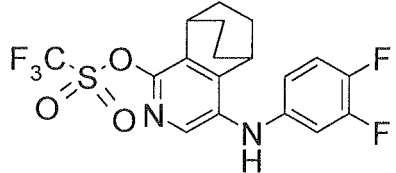
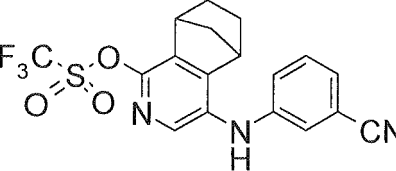
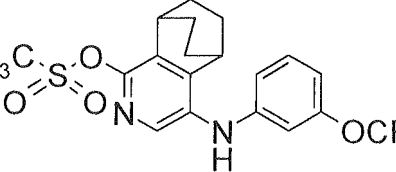
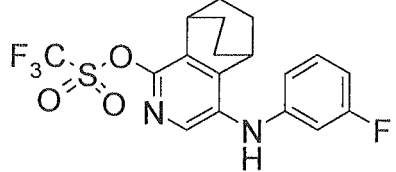
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
176	36		IEN+: 467
177	36		IEN+: 391
178	36		IEN+: 408
179	36		IEN+: 442
180	36		IEN+: 424
181	36		IEN+: 457
182	36		IEN+: 441

[Tabla 34]

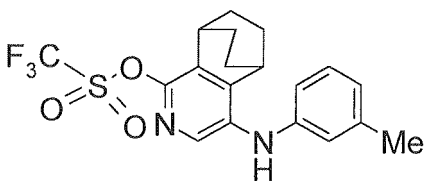
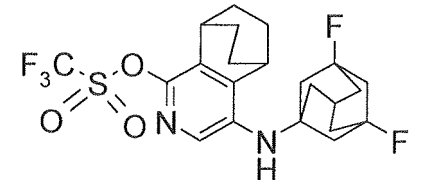
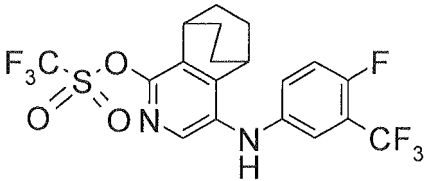
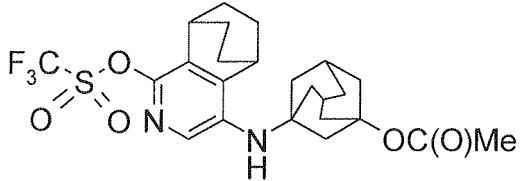
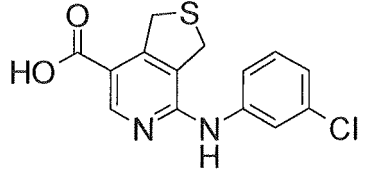
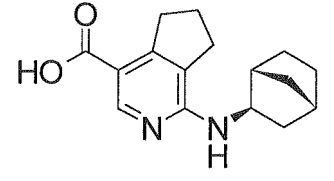
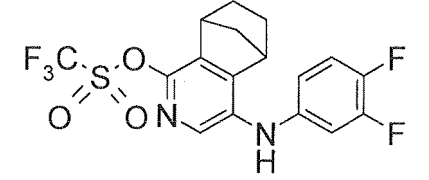
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
183	36		IEN+: 419
184	36		IEN+: 437/439
185	36		IEN+: 471
186	36		IEN+: 453
187	36		IEN+: 479
188	36		IEN+: 463
189	36		IEN+: 399

ES 2 592 161 T3

[Tabla 35]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
190	36		IEN+: 433
191	36		IEN+: 451/453
192	36		IEN+: 467
193	36		IEN+: 435
194	36		IEN+: 410
195	36		IEN+: 483
196	36		IEN+: 417

[Tabla 36]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
197	36		IEN+: 413
198	36		IEN+: 493
199	36		IEN+: 485
200	36		IEN+: 515
201	13		IEN: 307/309
202	13		IEN: 273
203	36		IEN+: 421

[Tabla 37]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
204	36		IEN+: 429
205	22		IEN+: 353
206	22		IEN+: 353
207	22		IEN+: 319
208	22		IEN+: 303
209	22		IEN+: 317
210	22		IEN+: 315

[Tabla 38]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
211	22		IEN+: 338

212	22		IEN+: 315
213	22		IEN+: 367
214	22		IEN+: 365
215	22		IEN+: 333
216	22		IEN+: 317
217	22		IEN+: 317

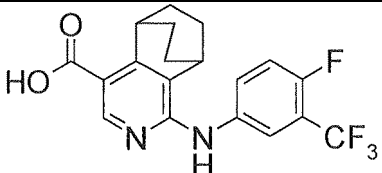
[Tabla 39]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
218	22		IEN+: 295
219	22		IEN+: 299
220	22		IEN+: 287

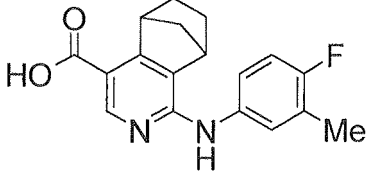
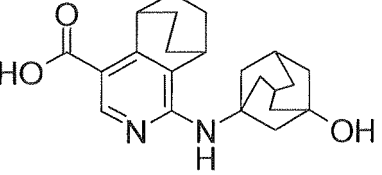
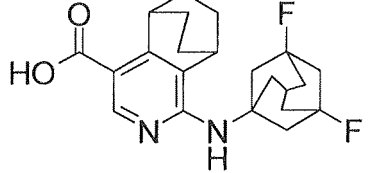
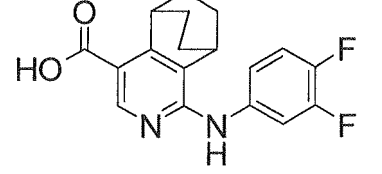
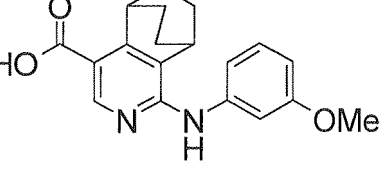
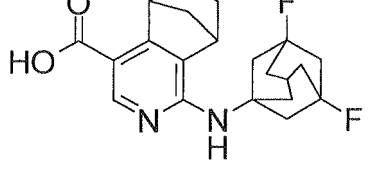
221	22		IEN+: 350
222	22		IEN+: 355
223	22		IEN+: 329
224	22		IEN+: 299

[Tabla 40]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
225	22		IEN+: 313
226	22		IEN+: 309
227	22		RMN1: 1,27-1,39 (4H, m), 1,77-1,88 (4H, m), 3,67 (1H, s a), 4,3 (1H, s a), 7,3 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8 Hz), 8,1-8,2 (2H, m), 8,63 (1H, s), 8,91 (1H, s), 12,69 (1H, s a)
228	22		IEN+: 379
229	22		IEN+: 347

230	22		IEN+: 381
-----	----	---	-----------

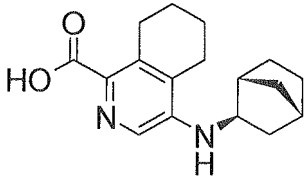
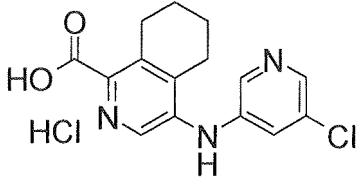
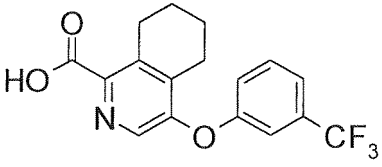
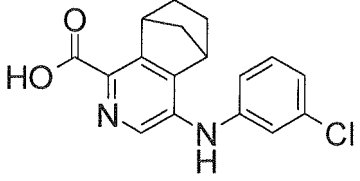
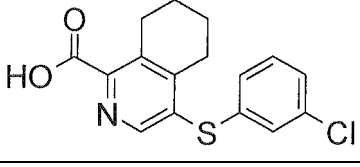
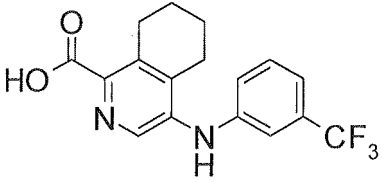
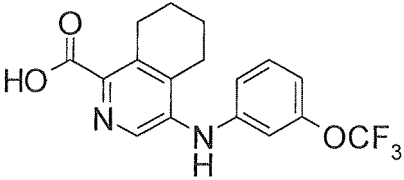
[Tabla 41]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
231	22		IEN+: 312
232	22		IEN+: 369
233	22		IEN+: 389
234	22		IEN+: 331
235	22		RMN1: 1,01-1,20 (2H, m), 1,53 (1H, m), 1,64 (1H, m), 1,88-2,07 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,87 (1H, s), 4,14 (1H, s), 6,57 (1H, m), 7,21 (1H, m), 7,40 (1H, m), 7,49 (1H, s), 8,51 (1H, s), 8,58 (1H, s), 12,6 (1H, s)
236	22		IEN+: 375

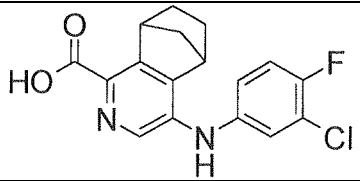
[Tabla 42]

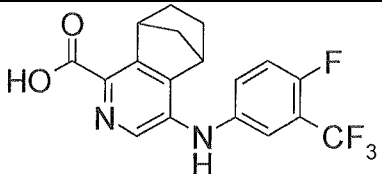
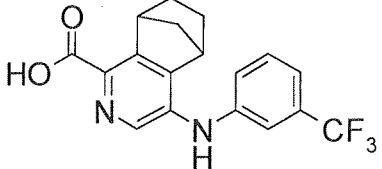
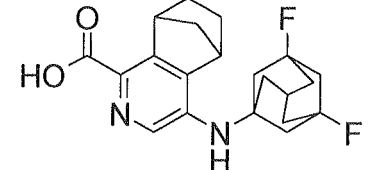
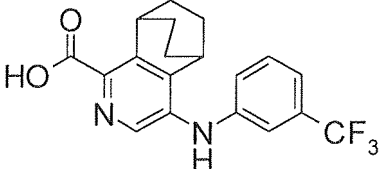
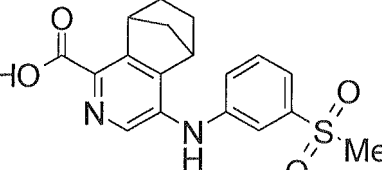
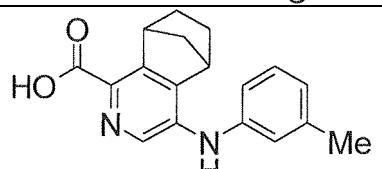
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
237	22		IEN+: 355
238	22		IEN+: 299
239	38		IEN+: 301
240	38		IEN+: 363
241	38		IEN+: 303
242	38		IEN+: 287
243	38		IEN+: 363

[Tabla 43]

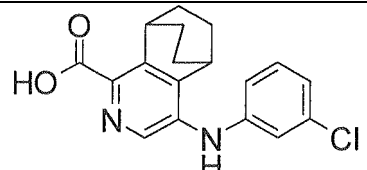
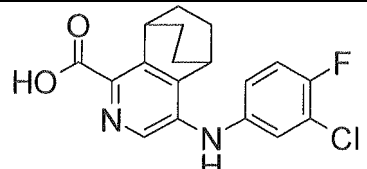
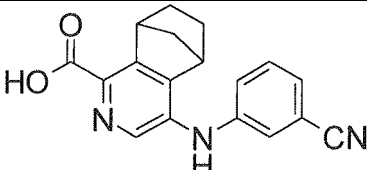
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
244	38		IEN+: 287
245	38		IEN+: 304
246	38		IEN+: 338
247	38		IEN+: 315
248	38		IEN+: 320
249	38		IEN-: 335
250	38		IEN-: 351

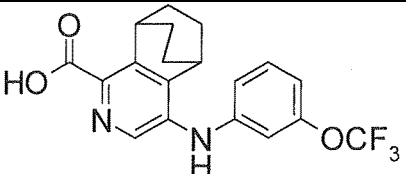
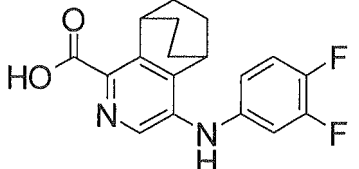
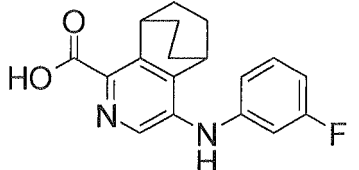
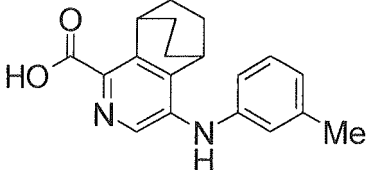
[Tabla 44]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
251	38		IEN+: 333

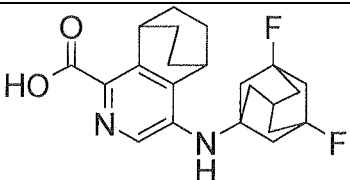
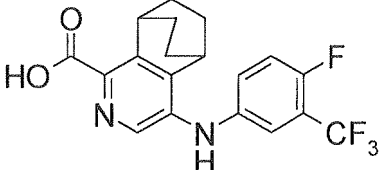
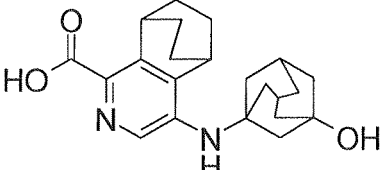
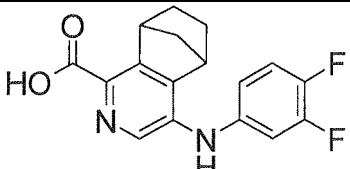
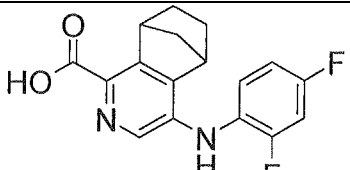
252	38		IEN+: 367
253	38		IEN+: 349
254	38		IEN+: 375
255	38		IEN+: 363
256	38		IEN+: 359
257	38		IEN+: 295

[Tabla 45]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
258	38		IEN+: 329
259	38		IEN+: 347/349
260	38		IEN+: 306

261	38		IEN+: 379
262	38		IEN+: 331
263	38		IEN+: 313
264	38		IEN+: 309

[Tabla 46]

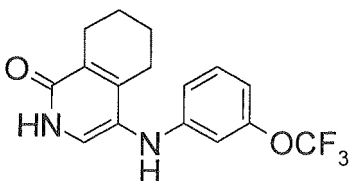
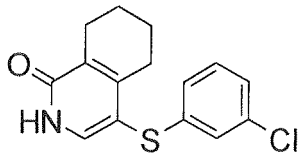
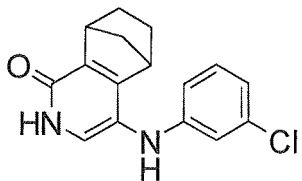
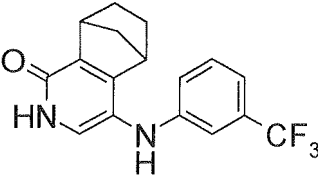
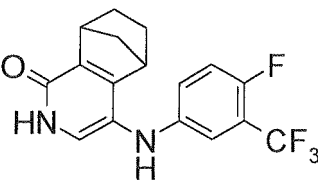
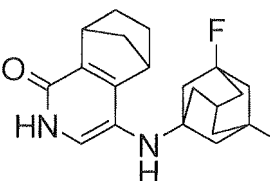
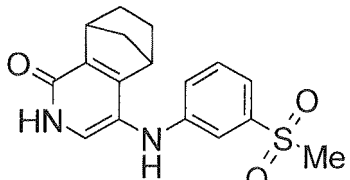
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
265	38		IEN+: 389
266	38		IEN+: 381
267	38		IEN+: 369
268	38		IEN+: 317
269	38		IEN+: 317

270	38		IEN+: 325
271	26		IEN+: 259

[Tabla 47]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
272	9		IEN+: 212
273	11		IEN+: 197/199
274	26		IEN+: 335
275	26		IEN+: 276
276	26		IEN+: 310
277	26		IEN+: 309
278	35		IEN+: 305

[Tabla 48]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
279	26		IEN+: 325
280	26		IEN+: 292
281	35		IEN+: 287
282	35		IEN+: 321
283	35		IEN+: 339
284	35		IEN+: 347
285	35		IEN+: 331

[Tabla 49]

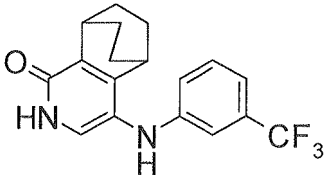
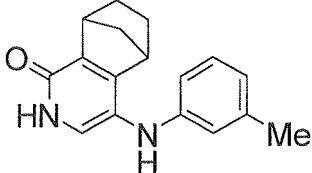
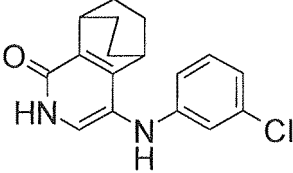
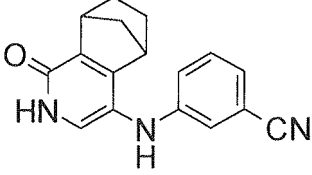
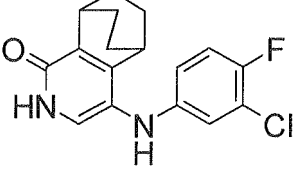
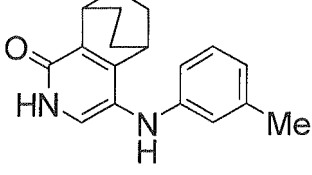
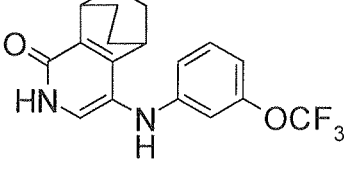
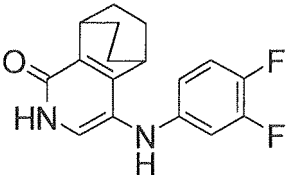
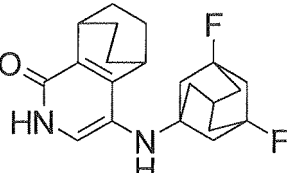
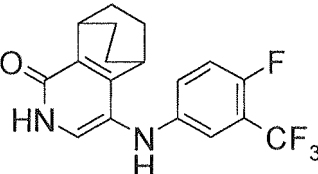
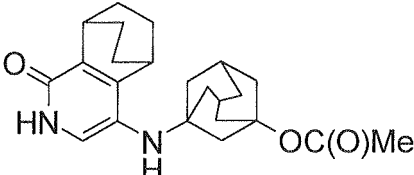
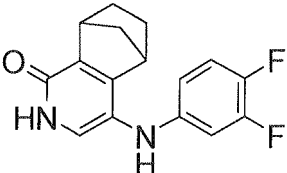
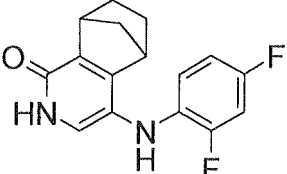
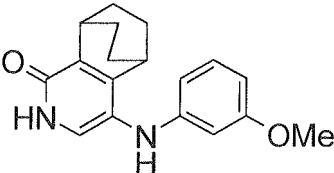
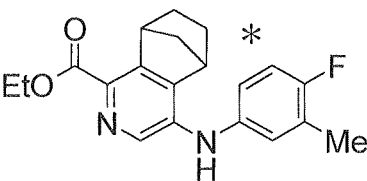
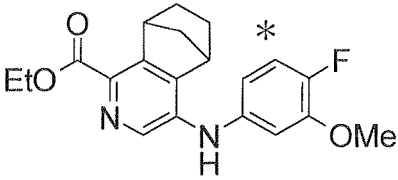
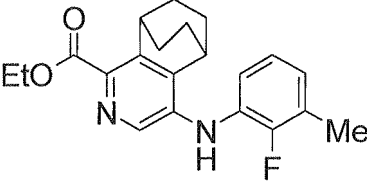
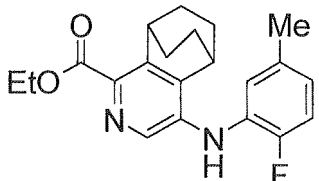
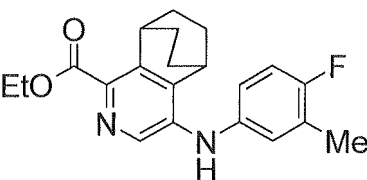
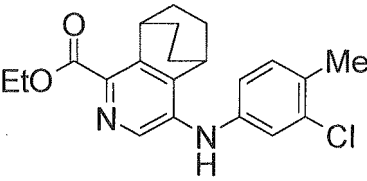
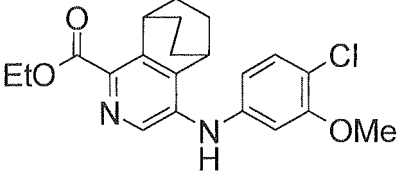
Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
286	35		IEN+: 335
287	35		IEN+: 269
288	35		IEN+: 301
289	35		IEN+: 278
290	35		IEN+: 319/321
291	35		IEN+: 281
292	35		IEN+: 351

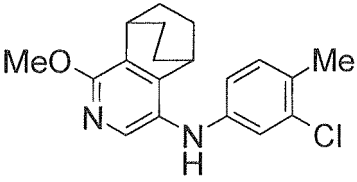
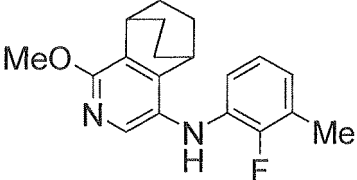
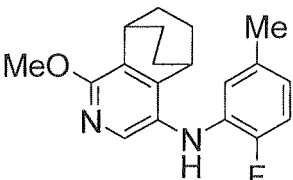
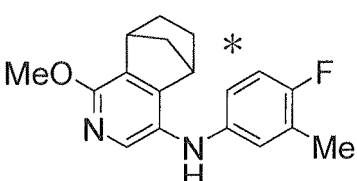
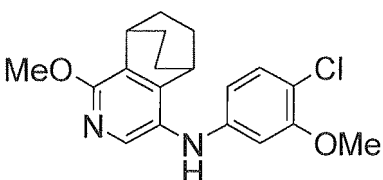
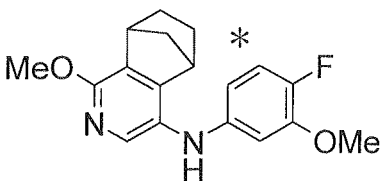
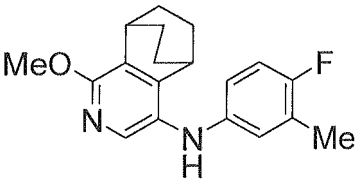
Tabla 50

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
293	35		IEN+: 303
294	35		IEN+: 361
295	35		IEN+: 353
296	35		IEN+: 383
297	35		IEN+: 289
298	35		IEN+: 289
299	39		IEN+: 297

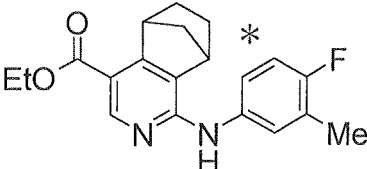
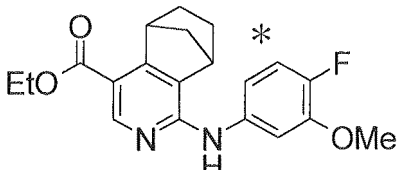
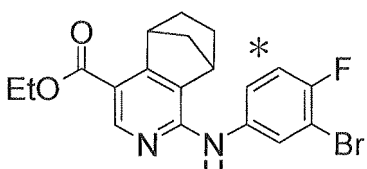
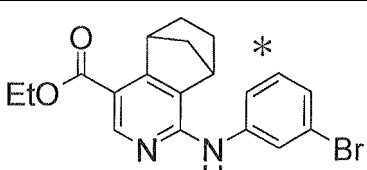
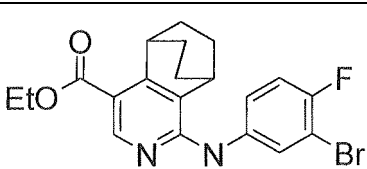
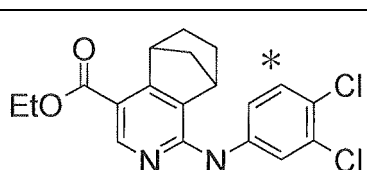
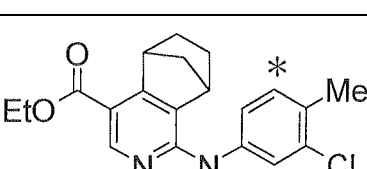
[Tabla 51]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
300	37		IEN+: 341
301	37		IEN+: 357
302	37		IEN+: 355
303	37		IEN+: 355
304	37		IEN+: 355
305	37		IEN+: 371/373
306	37		IEN+: 387/389

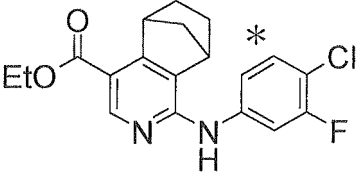
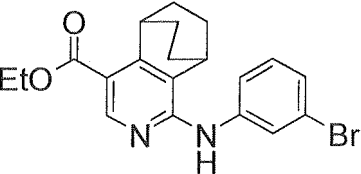
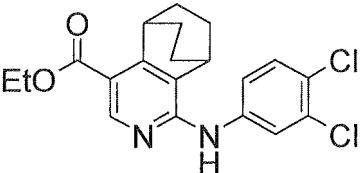
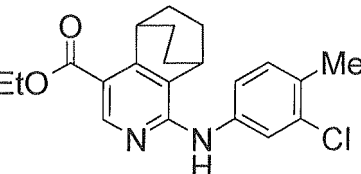
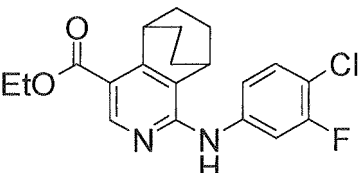
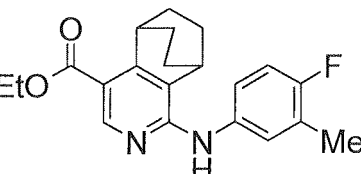
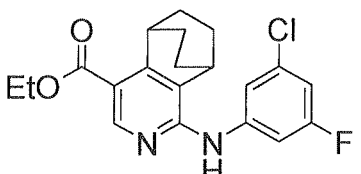
[Tabla 52]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
307	34		IEN+: 329/331
308	34		IEN+: 313
309	34		IEN+: 313
310	41		IEN+: 299
311	34		IEN+: 345/347
312	41		IEN+: 315
313	41		IEN+: 313

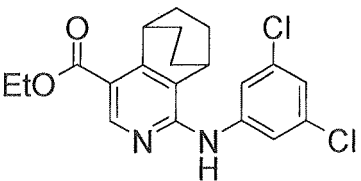
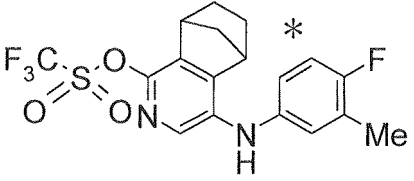
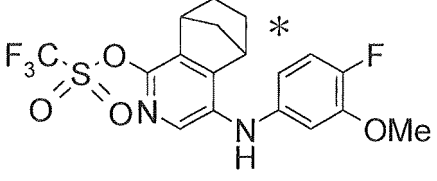
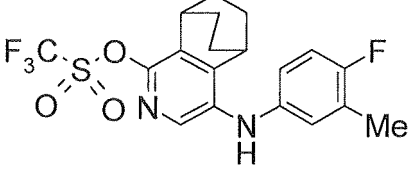
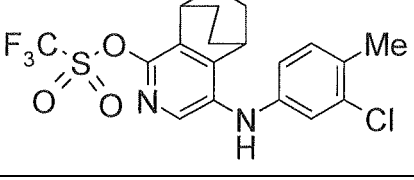
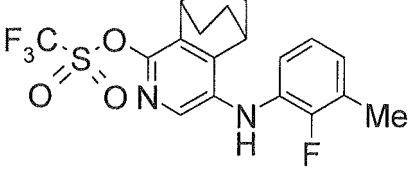
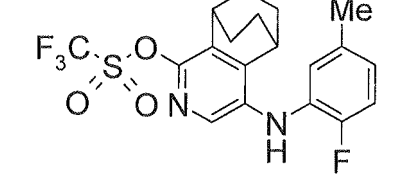
[Tabla 53]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
314	21		IEN+: 341
315	21		IEN+: 357
316	21		IEN+: 405/407
317	21		IEN+: 387/389
318	21		IEN+: 419/421
319	21		IEN+: 377
320	21		IEN+: 357

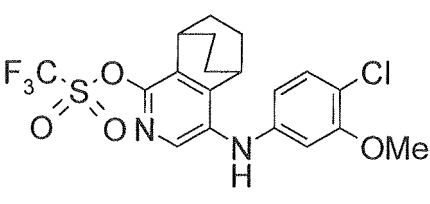
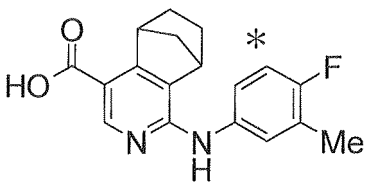
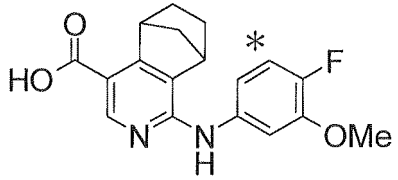
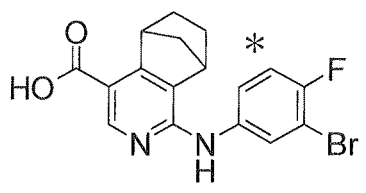
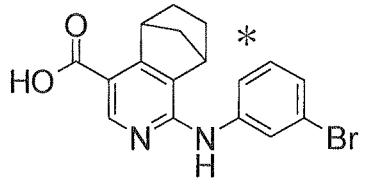
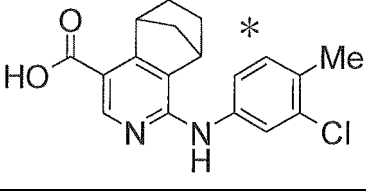
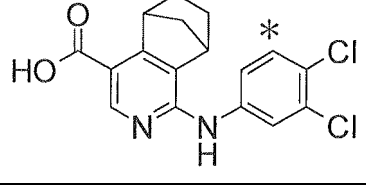
[Tabla 54]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
321	21		IEN+: 361
322	21		IEN+: 401/403
323	21		IEN+: 391
324	21		IEN+: 371
325	21		IEN+: 375
326	21		IEN+: 355
327	21		IEN+: 357

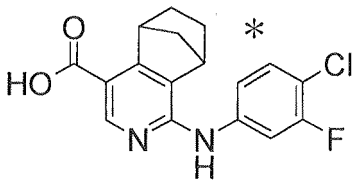
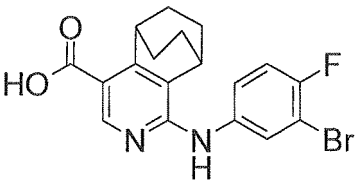
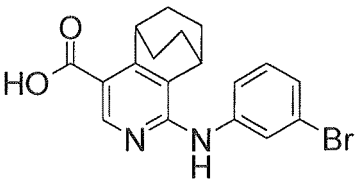
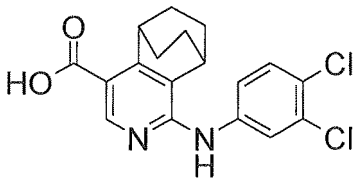
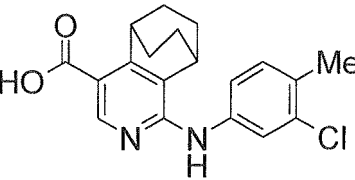
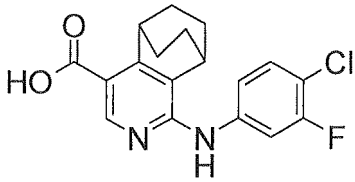
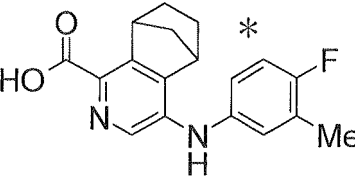
[Tabla 55]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
328	21		IEN+: 391
329	36		IEN+: 417
330	36		IEN+: 433
331	36		IEN+: 431
332	36		IEN+: 447/449
333	36		IEN+: 431
334	36		IEN+: 431

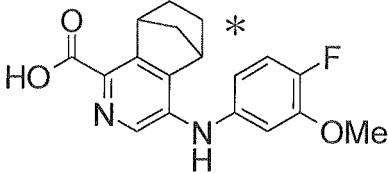
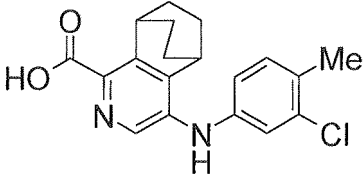
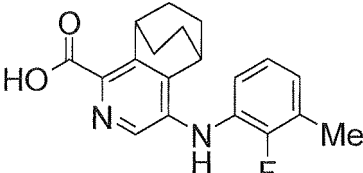
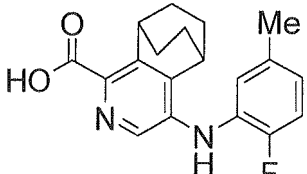
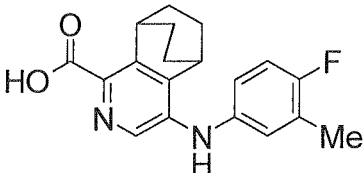
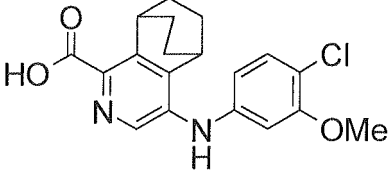
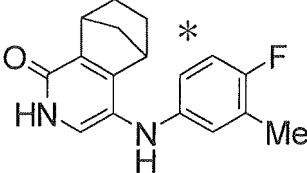
[Tabla 56]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
335	36		IEN+: 463/465
336	22		IEN+: 313
337	22		IEN+: 329
338	22		IEN+: 377/379
339	22		IEN+: 359/361
340	22		IEN+: 329
341	22		IEN+: 349

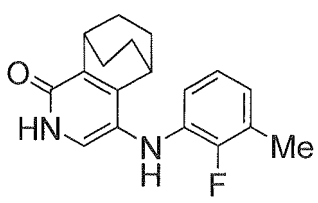
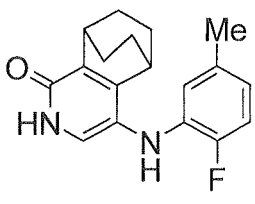
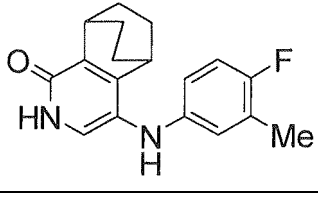
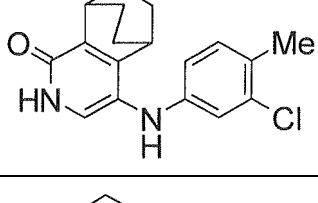
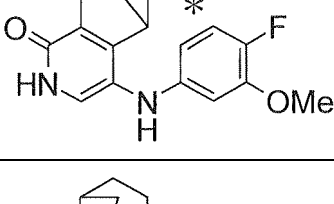
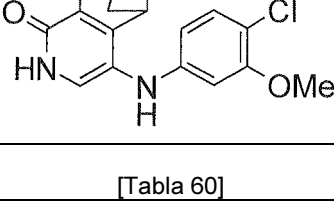
[Tabla 57]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
342	22		IEN+: 333
343	22		IEN+: 391/393
344	22		IEN+: 373/375
345	22		IEN+: 363
346	22		IEN+: 343
347	22		IEN+: 347
348	38		IEN+: 313

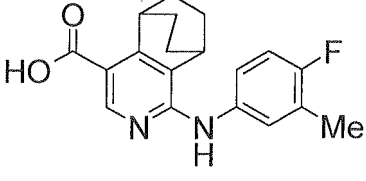
[Tabla 58]

Ej de P	Sín de P	Estr	Datos
349	38		IEN+: 329
350	38		IEN+: 343/345
351	38		IEN+: 327
352	38		IEN+: 327
353	38		IEN+: 327
354	38		IEN+: 359/361
355	35		IEN+: 285

[Tabla 59]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
356	35		IEN+: 299
357	35		IEN+: 299
358	35		IEN+: 299
359	35		IEN+: 315/317
360	39		IEN+: 301
361	39		IEN+: 331/333

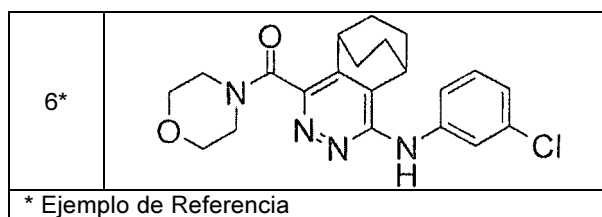
[Tabla 60]

Ej de P	Sin de P	Estr	Datos
362	22		IEN+: 327

363	22		IEN+: 347
364	22		IEN+: 363
365	37		IEN+: 375/377

[Tabla 61]

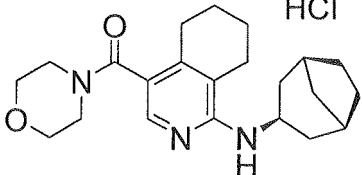
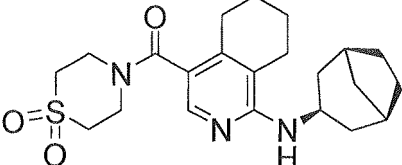
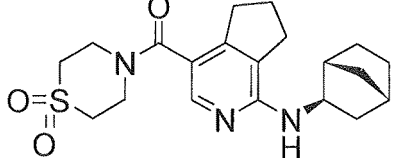
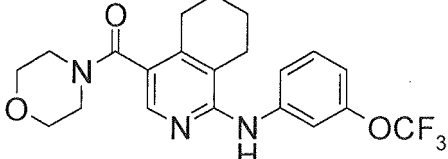
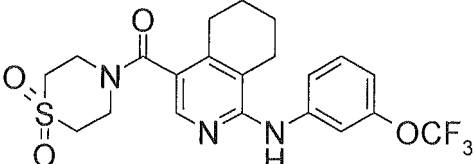
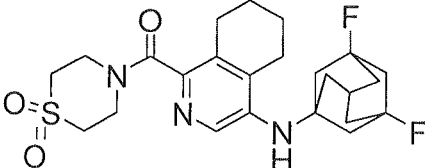
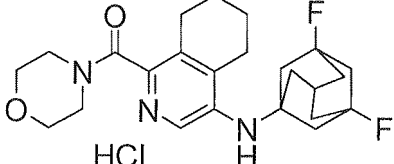
Ej	Estr
1	
2	
3	
4	
5-1	
5-2	



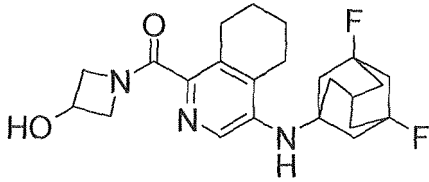
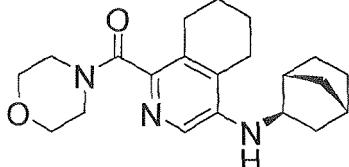
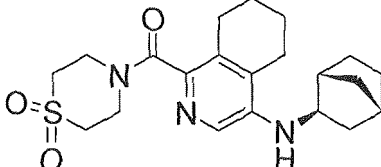
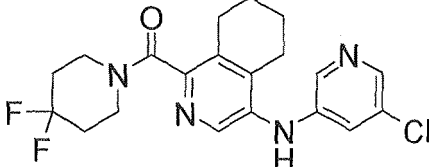
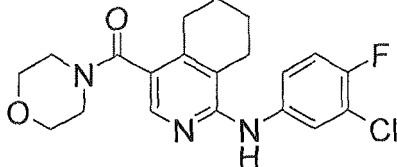
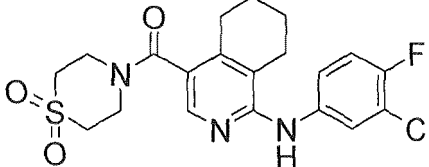
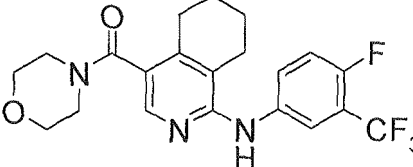
[Tabla 62]

Ej	Estr
7-1	<p>Chemical structure of compound 7-1: A piperazine ring is connected via a carbonyl group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a 2,4-difluorophenylamino group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl) and includes an asterisk (*) indicating it is a reference example.</p>
7-2	<p>Chemical structure of compound 7-2: A piperazine ring is connected via a carbonyl group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a 2,4-difluorophenylamino group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl) and includes an asterisk (*) indicating it is a reference example.</p>
8	<p>Chemical structure of compound 8: A piperazine ring is connected via a carbonyl group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a bicyclo[2.2.1]heptane-2-ol group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
9	<p>Chemical structure of compound 9: A piperazine ring is connected via a methylene group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a 1,2-difluorobicyclo[2.2.1]heptane group.</p>
10	<p>Chemical structure of compound 10: A piperazine ring is connected via a carbonyl group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a 4-chlorophenylamino group.</p>
11	<p>Chemical structure of compound 11: A piperazine ring is connected via a carbonyl group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a bicyclo[2.2.1]heptane group. The structure is shown as a hydrochloride salt (HCl).</p>
12	<p>Chemical structure of compound 12: A piperazine ring is connected via a carbonyl group to a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted with a bicyclo[2.2.1]heptane group and a bicyclo[2.2.1]heptane group.</p>

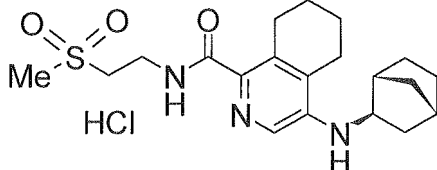
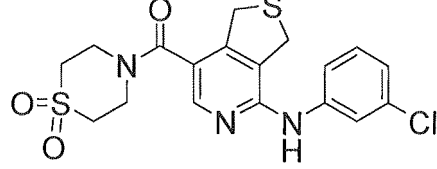
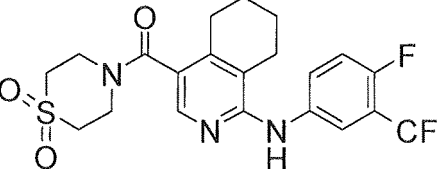
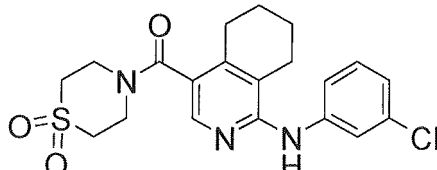
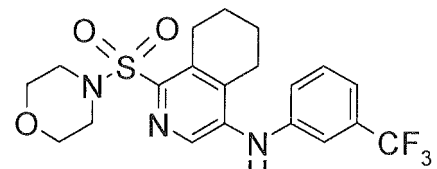
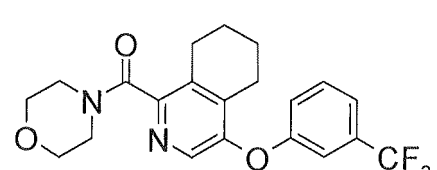
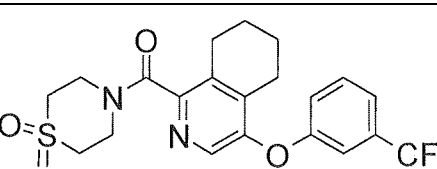
[Tabla 63]

Ej	Estr
13	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCOCC2)C=C(N3C4C=CC=CC4C3)C1</chem> HCl
14	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C=C(N3C4C=CC=CC4C3)C1</chem>
15	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C=C(N3C4C=CC=CC4C3)C1</chem>
16	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCOCC2)C=C(N3C=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)C1</chem>
17	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C=C(N3C=CC=C(C=C3)OC(F)(F)F)C1</chem>
18	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CC(S(=O)(=O)N)CC2)C=C(N3C=C(F)C(F)C3)C1</chem>
19	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCOCC2)C=C(N3C=C(F)C(F)C3)C1</chem> HCl

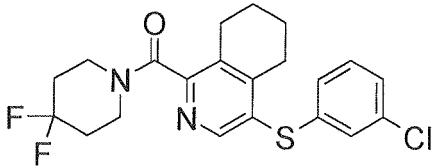
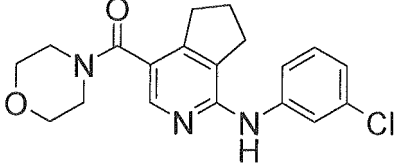
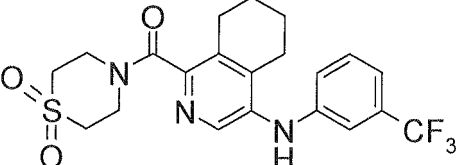
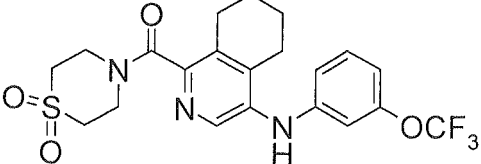
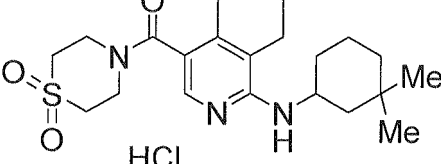
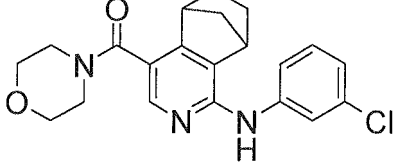
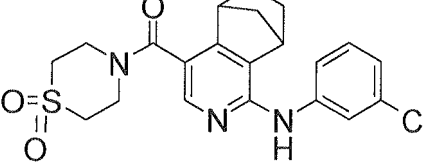
[Tabla 64]

Ej	Estr
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

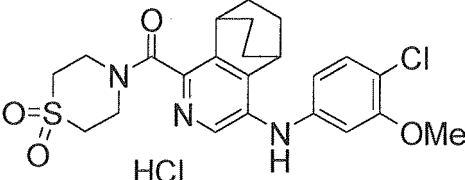
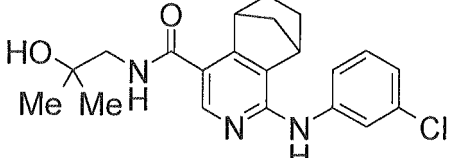
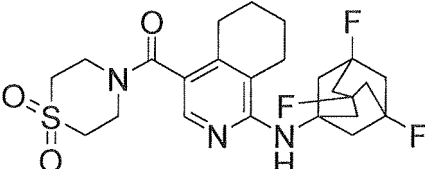
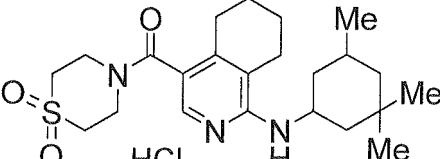
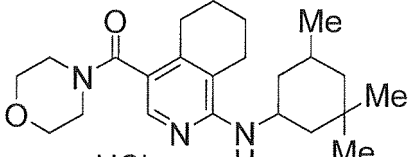
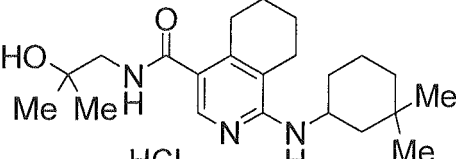
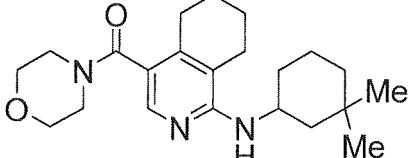
[Tabla 65]

Ej	Estr
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

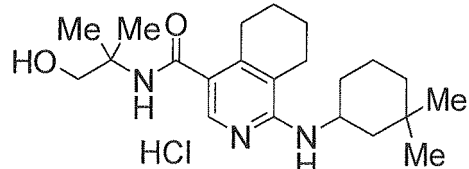
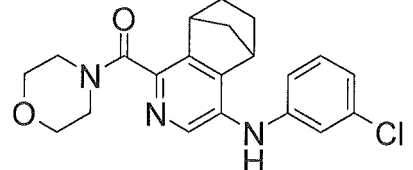
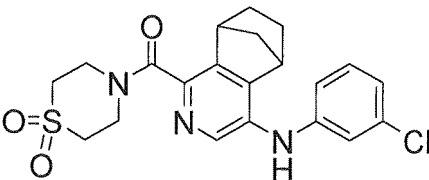
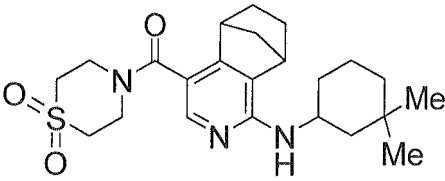
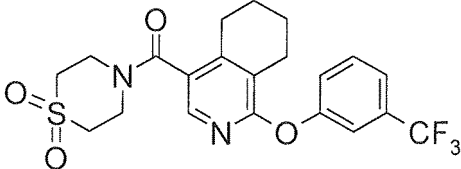
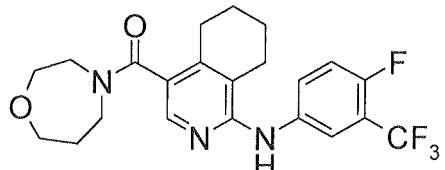
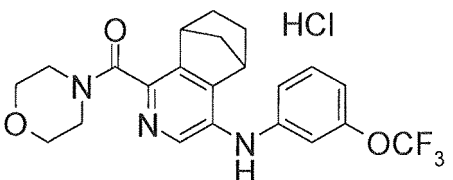
[Tabla 66]

Ej	Estr
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

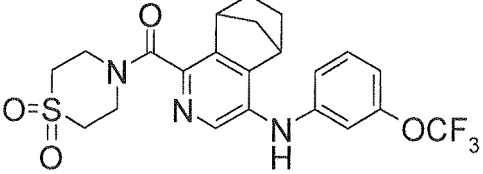
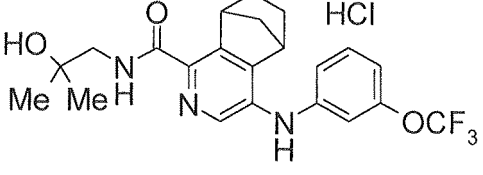
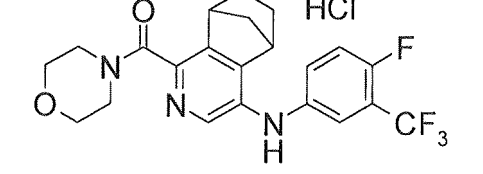
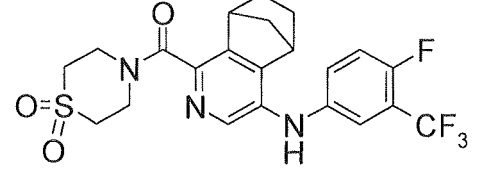
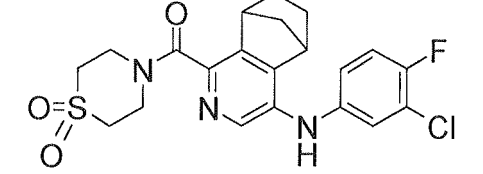
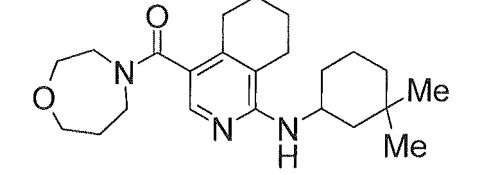
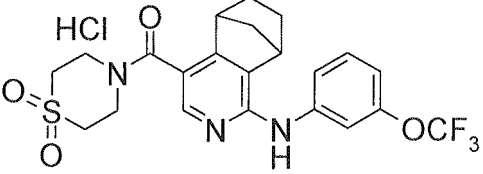
[Tabla 67]

Ej	Estr
41	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
42	
43	
44	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
45	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
46	 <p style="text-align: center;">HCl</p>
47	 <p style="text-align: center;">HCl</p>

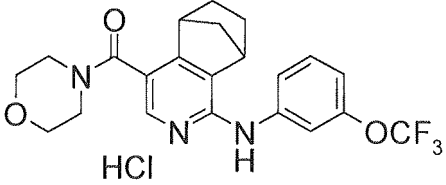
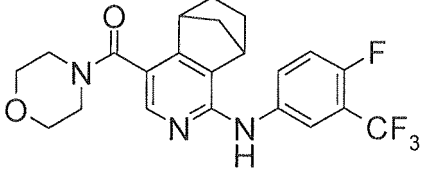
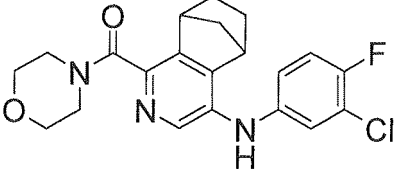
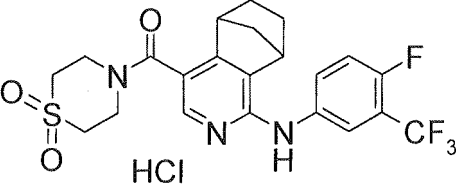
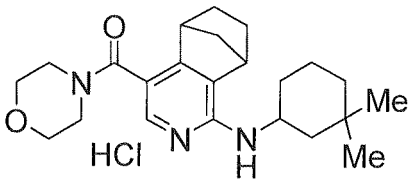
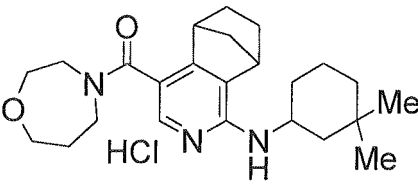
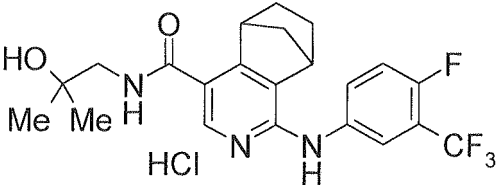
[Tabla 68]

Ej	Estr
48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

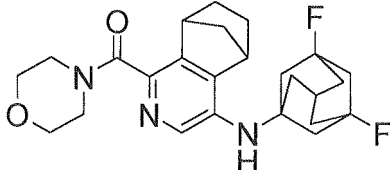
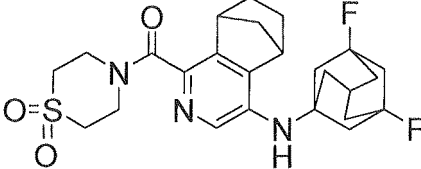
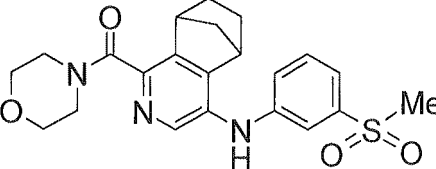
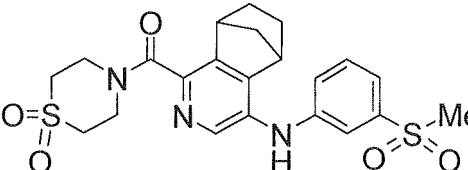
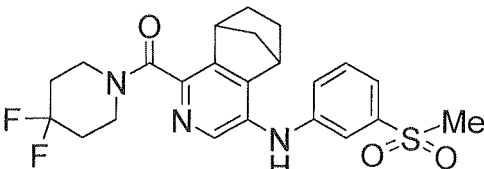
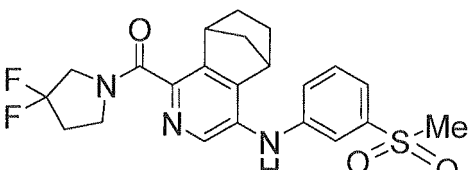
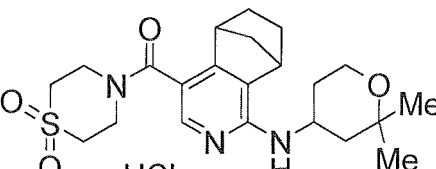
[Tabla 69]

Ej	Estr
55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

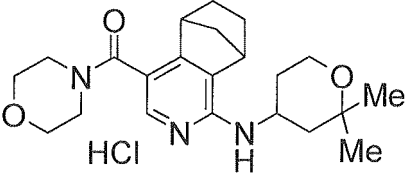
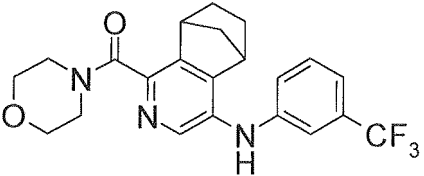
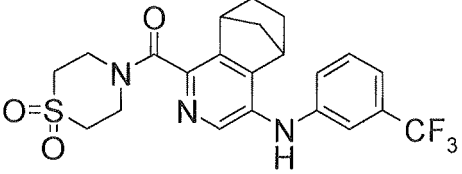
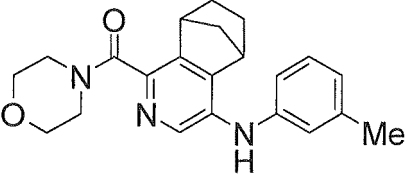
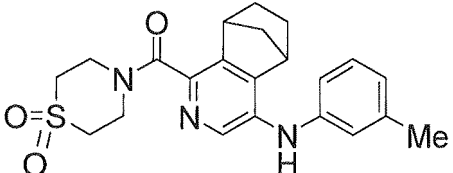
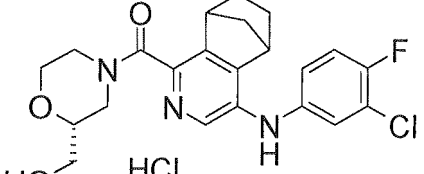
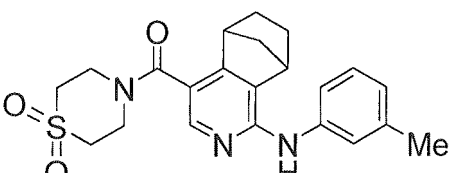
[Tabla 70]

Ej	Estr
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

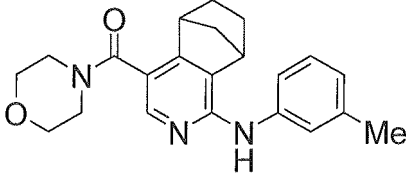
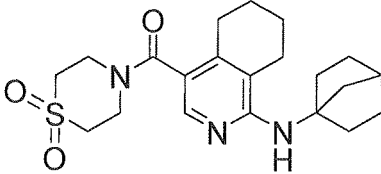
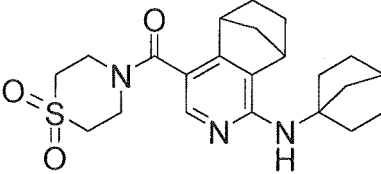
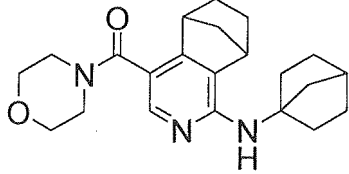
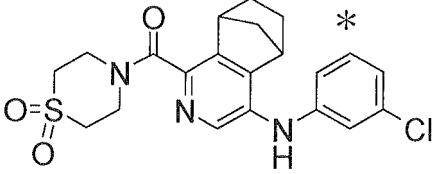
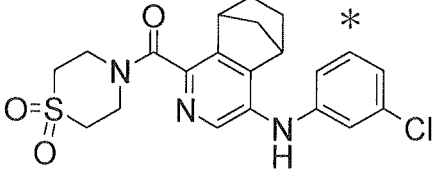
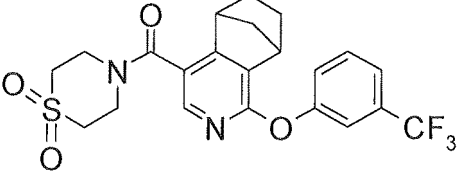
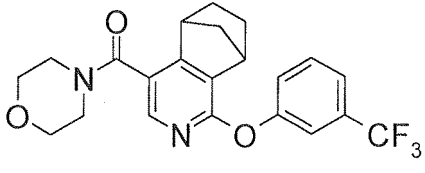
[Tabla 72]

Ej	Estr
76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

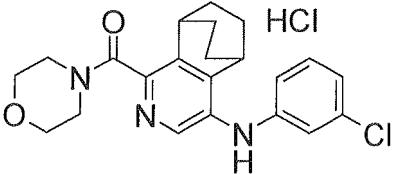
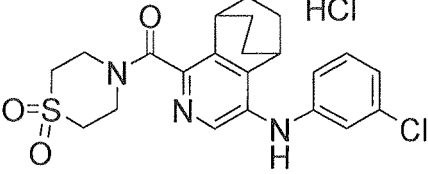
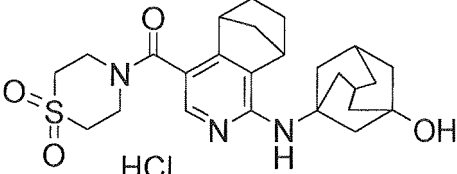
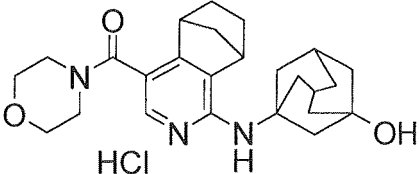
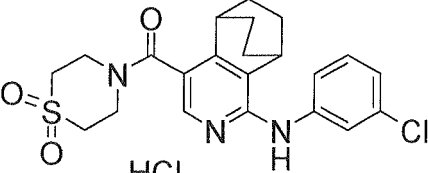
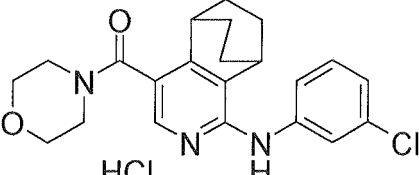
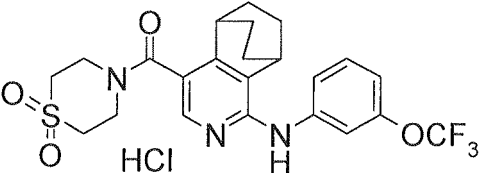
[Tabla 73]

Ej	Estr
83	
84	
85	
86	
87	
88	
89	

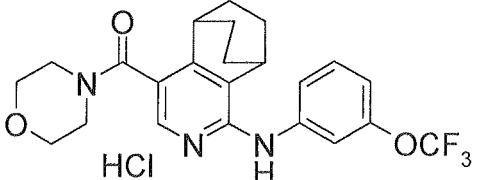
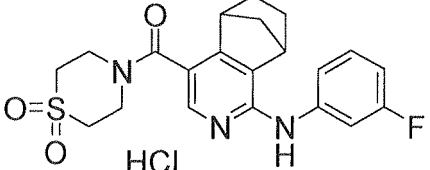

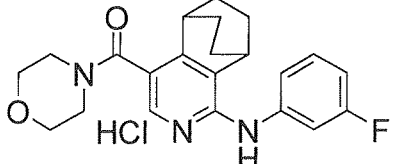
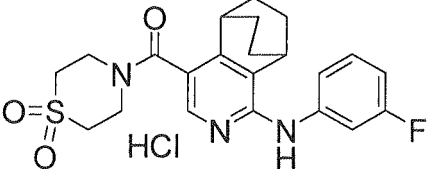
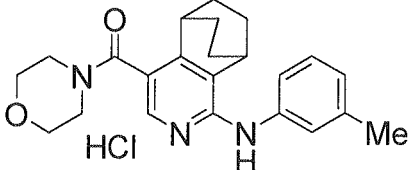
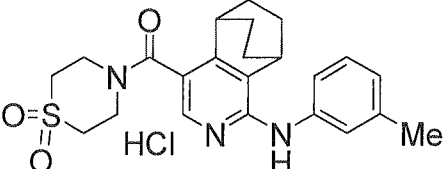
[Tabla 74]

Ej	Estr
90	
91	
92	
93	
94-1	
94 2	
95	
96	

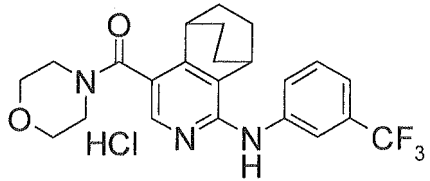
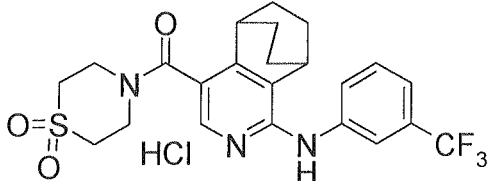
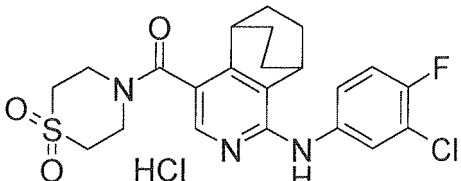
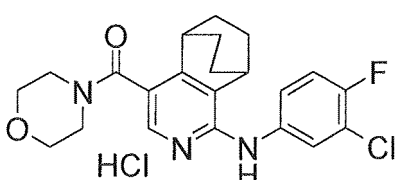
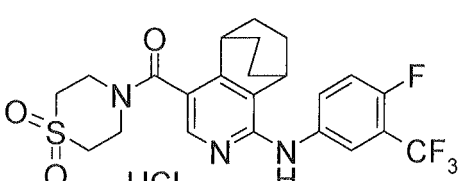
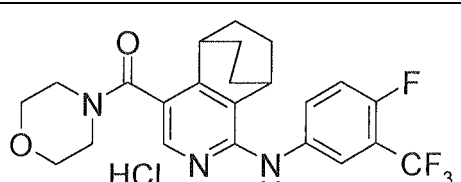
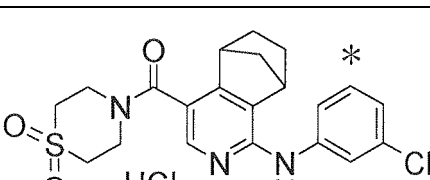
[Tabla 75]

Ej	Estr
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

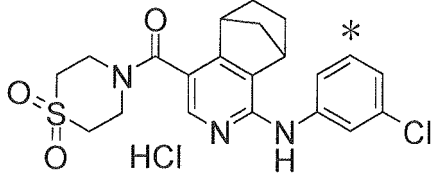
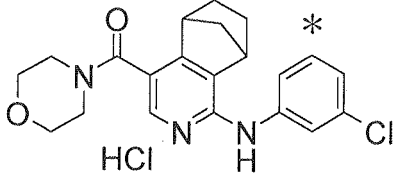
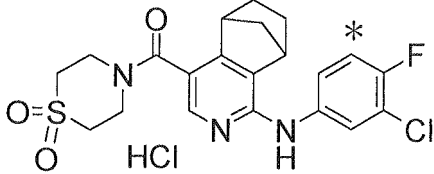
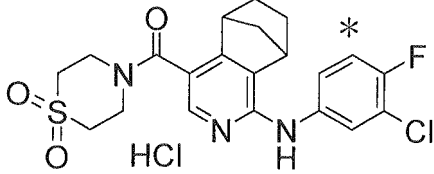
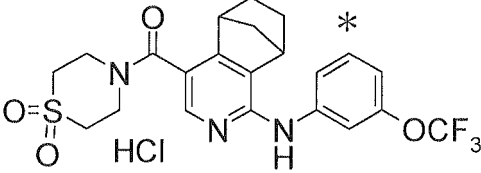
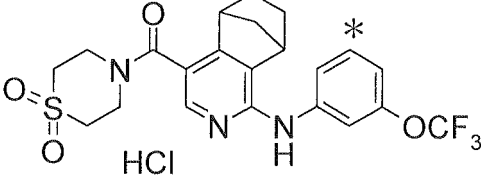
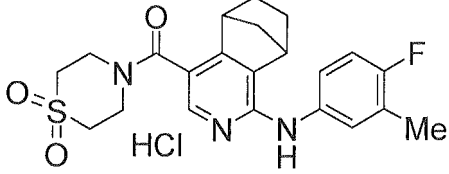
[Tabla 76]

Ej	Estr
104	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCOCC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4C(F)(F)F</chem> HCl
105	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCN(S(=O)(=O)N)CC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4F</chem> HCl
106	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCNCC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4F</chem> HCl
107	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCOCC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4F</chem> HCl
108	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCN(S(=O)(=O)N)CC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4F</chem> HCl
109	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCNCC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4C</chem> HCl
110	 <chem>C1=CN(C(=O)N2CCN(S(=O)(=O)N)CC2)C=C3C1N=CN3C4=CC=CC=C4C</chem> HCl

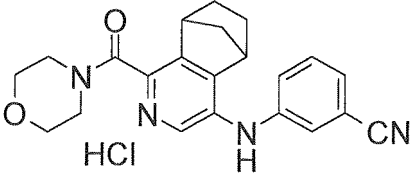
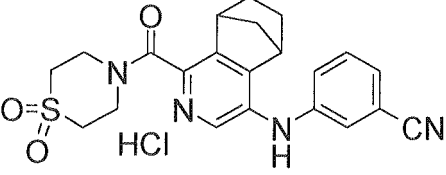
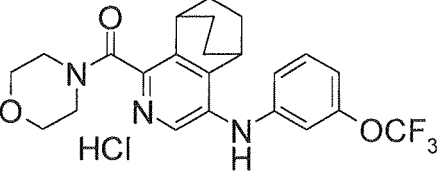
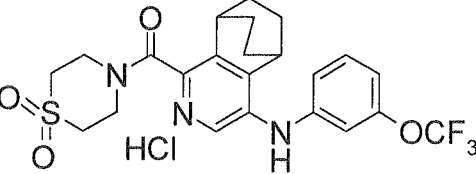
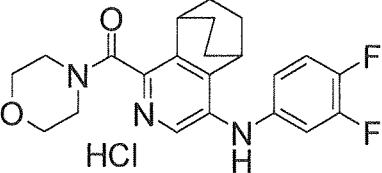
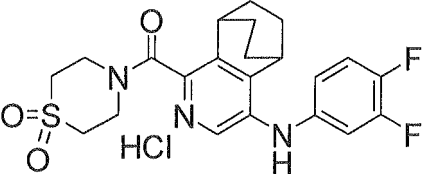
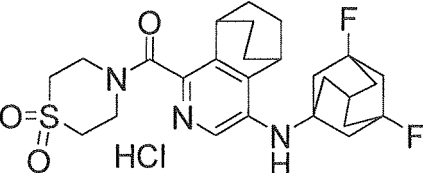
[Tabla 77]

Ej	Estr
111	
112	
113	
114	
115	
116	
117-1	

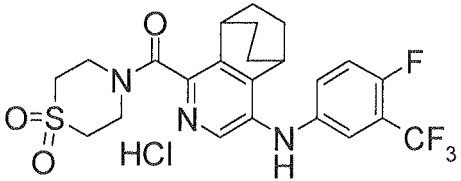
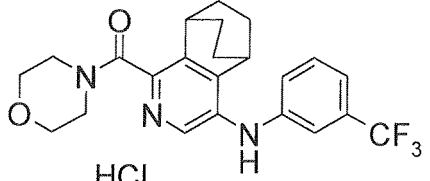
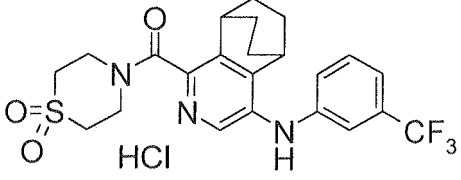
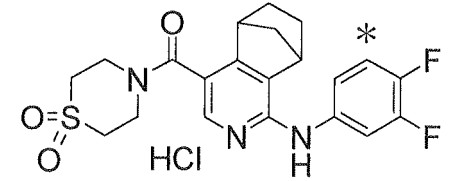
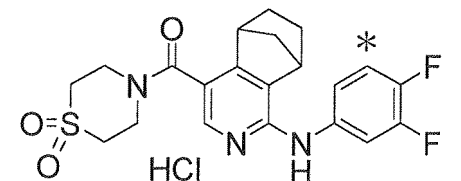
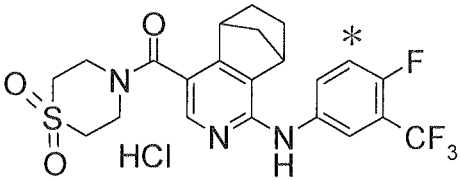
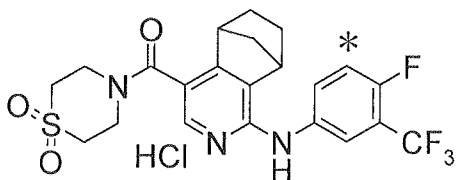
[Tabla 78]

Ej	Estr
117-2	
118	
119-1	
119-2	
120-1	
120-2	
121	

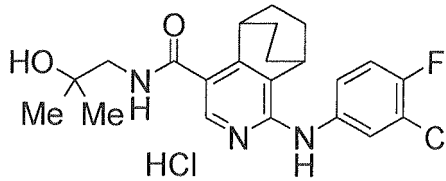
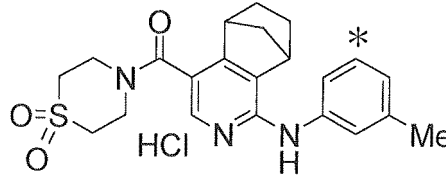
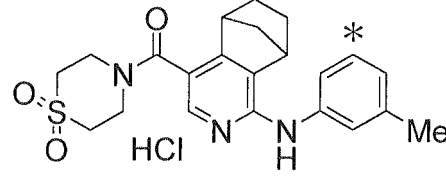
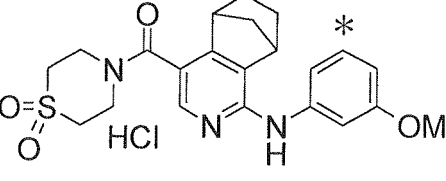
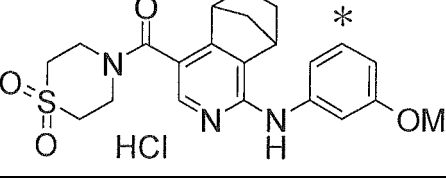
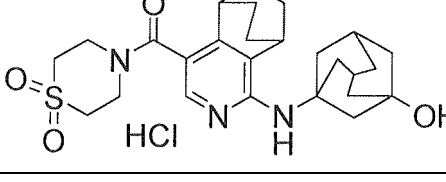
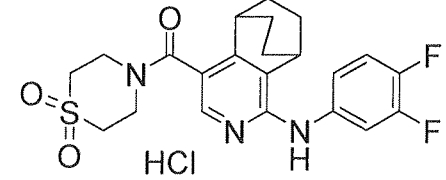
[Tabla 79]

Ej	Estr
122	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CCOCC6NC7=CC=C(C#N)C=C7.Cl</chem>
123	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CC(=O)S(=O)(=O)CC6NC7=CC=C(C#N)C=C7.Cl</chem>
124	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CCOCC6NC7=CC=C(OC(F)(F)F)C=C7.Cl</chem>
125	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CC(=O)S(=O)(=O)CC6NC7=CC=C(OC(F)(F)F)C=C7.Cl</chem>
126	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CCOCC6NC7=CC(F)=C(F)C=C7.Cl</chem>
127	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CC(=O)S(=O)(=O)CC6NC7=CC(F)=C(F)C=C7.Cl</chem>
128	 <chem>C1=CN(C=C1C23CC4CC5C2(C14)CC3)C(=O)N6CC(=O)S(=O)(=O)CC6NC7=CC(F)=CC(F)=C7.Cl</chem>

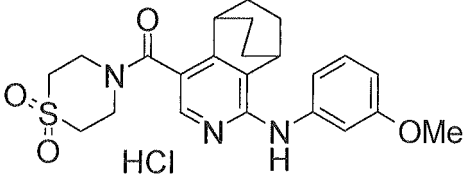
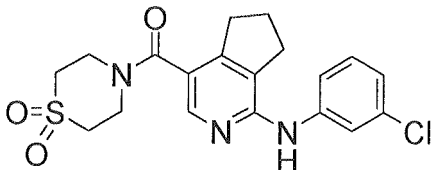
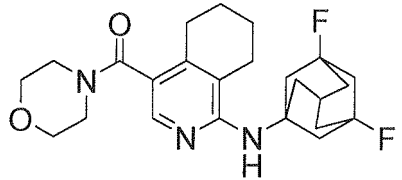
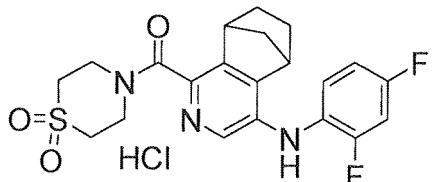
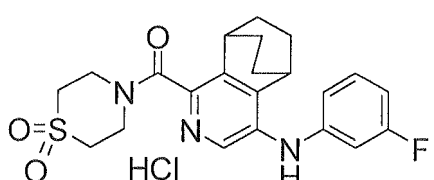
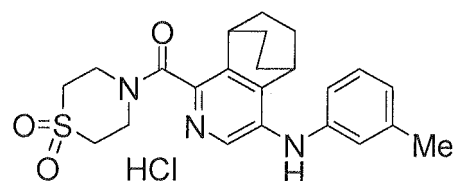
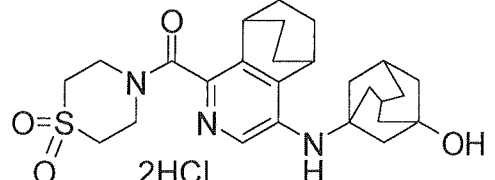
[Tabla 80]

Ej	Estr
129	
130	
131	
132-1	
132-2	
133-1	
133-2	

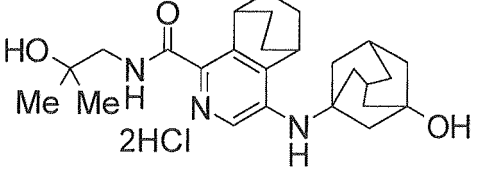
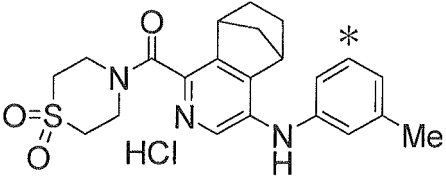
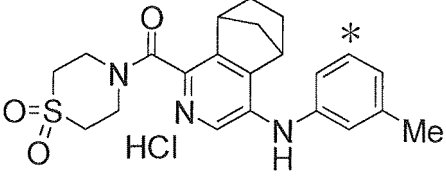
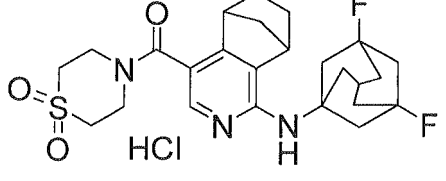
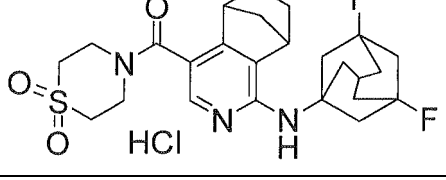
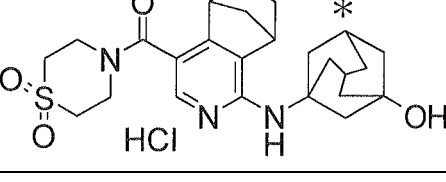
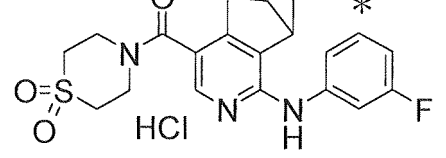
[Tabla 81]

Ej	Estr
134	
135-1	
135-2	
136-1	
136-2	
137	
138	

[Tabla 82]

Ej	Estr
139	
140	
141	
142	
143	
144	
145	

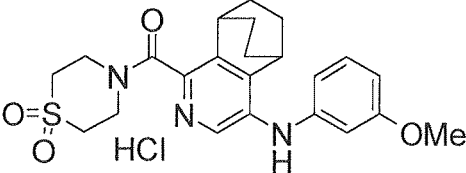
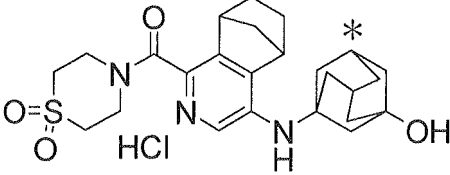
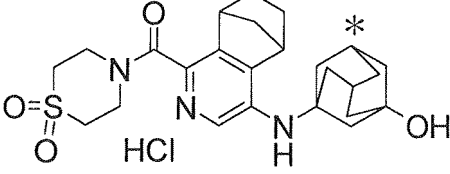
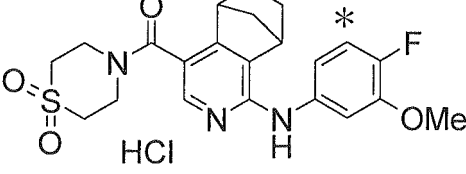
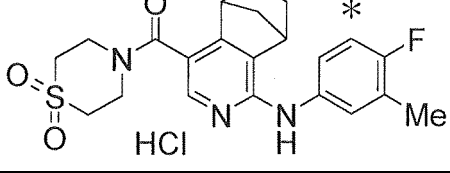
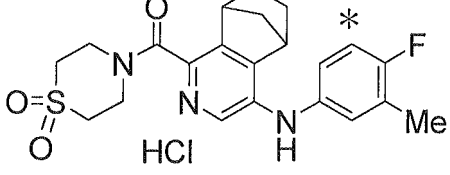
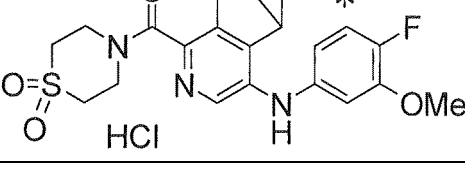
[Tabla 83]

Ej	Estr
146	
147-1	
147-2	
148	
149	
150	
151	

[Tabla 84]

Ej	Estr
152-1	
152-2	
153-1	
153-2	
154	
155	
156	

[Tabla 85]

Ej	Estr
157	
158-1	
158-2	
159	
160	
161	
162	

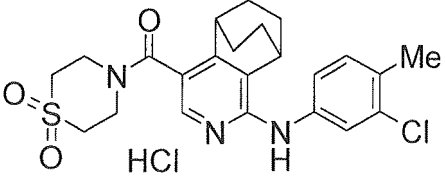
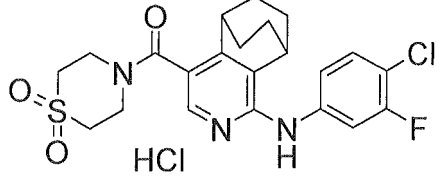
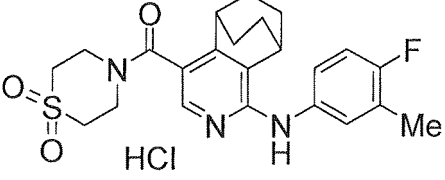
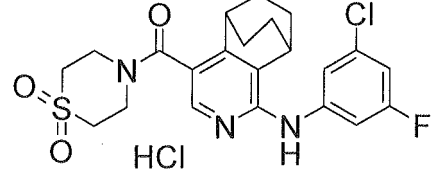
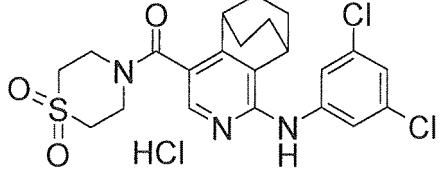
[Tabla 86]

Ej	Estr
163-1	
163-2	
164	
165	
166	
167	
168	

[Tabla 87]

Ej	Estr
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

[Tabla 88]

Ej	Estr
176	 <chem>Cc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C34C5CC6C(C3)CC4C5)cc2C(=O)N7CCN(S(=O)(=O)C)CC7.Cl</chem>
177	 <chem>Fc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C34C5CC6C(C3)CC4C5)cc2C(=O)N7CCN(S(=O)(=O)C)CC7.Cl</chem>
178	 <chem>Cc1ccc(F)cc1Nc2nc(C34C5CC6C(C3)CC4C5)cc2C(=O)N7CCN(S(=O)(=O)C)CC7.Cl</chem>
179	 <chem>Fc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C34C5CC6C(C3)CC4C5)cc2C(=O)N7CCN(S(=O)(=O)C)CC7.Cl</chem>
180	 <chem>Clc1ccc(Cl)cc1Nc2nc(C34C5CC6C(C3)CC4C5)cc2C(=O)N7CCN(S(=O)(=O)C)CC7.Cl</chem>

[Tabla 89]

Ej	Sín	Datos
1	1	RMN1: 1,63-1,86 (4H, m), 2,38-2,72 (4H, m), 3,12-3,38 (2H, m), 3,40-3,70 (6H, m), 6,95 (1H, ddd, J = 0,7, 1,9, 8,6 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,6-7,66 (1H, m), 7,83 (1H, s), 7,88 (1H, t, J = 1,9 Hz), 8,04 (1H, s); IEN+: 372
2	2	RMN1: 1,7-1,81 (4H, m), 2,59-2,65 (2H, m), 2,98-3,05 (2H, m), 3,42-3,49 (4H, m), 3,61-3,7 (4H, m), 6,98 (1H, dd, J = 2,7, 9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,1, 8,2 Hz), 7,13 (1H, t, J = 2 Hz), 7,3 (1H, dd, J = 7,9, 8,2 Hz), 7,94 (1H, s), 8,19 (1H, s); IEN+: 408
3	3	RMN1: 1,61-1,73 (4H, m), 1,87-2,14 (4H, m), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,21-3,24 (2H, m), 3,76-3,79 (2H, m), 7,7 (1H, dd, J = 7,7, 8 Hz), 7,85 (1H, dd, J = 1,9, 8 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 1,9, 7,7 Hz), 8,04 (1H, t, J = 1,9 Hz), 9,02 (1H, s); IEN+: 455
4	4	RMN1: 1,44-1,90 (18H, m), 2,38-2,56 (2H, m), 3,22-3,79 (10H, m), 4,00-4,11 (1H, m), 7,22-7,62 (1H, m), 7,71 (1H, s); IEN+: 372
5-1	5	RMN1: 1,10-1,21 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,90-2,01 (2H, m), 3,18-3,35 (4H, m), 3,58-3,64 (2H, m), 3,78-4,14 (4H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,35 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, s a); IEN+: 450, 452; [α] _D : -91,25 (c = 0,320, MeOH)
5-2	5	RMN1: 1,10-1,21 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,90-2,01 (2H, m), 3,18-3,35 (4H, m), 3,58-3,64 (2H, m), 3,78-4,14 (4H, m), 7,09-7,15 (1H, m), 7,29 (1H, dd, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,35 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,18 (1H, s), 8,55 (1H, s a); IEN+: 450/452; [α] _D : +116,73 (c = 0,245, MeOH)
6*	6	RMN1: 1,2-1,35 (5H, m), 1,75-1,88 (5H, m), 3,01-3,06 (1H, m), 3,3-3,34 (2H, c), 3,5-3,55 (1H, m), 3,6-3,64 (4 (-H, m), 7,00 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,0, 8,0 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 8,0, 2,0 Hz), 8,05 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,78 (1H, s); IEN+: 399
7-1	7	RMN1: 1,09-1,19 (2H, m), 1,53 (1H, d, J = 9 Hz), 1,68 (1H, d, J = 9 Hz), 1,89-1,95 (2H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 3,57-3,62 (2H, m), 3,82-3,96 (4H, m), 6,89-6,93 (1H, m), 7,10 (1H, ddd, J = 2,7, 7, 12,7 Hz), 7,3-7,37 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,43 (1H, s a); IEN+: 434; [α] _D : -102,4 (c = 0,275, MeOH)
7-2	7	RMN1: 1,09-1,19 (2H, m), 1,53 (1H, d, J = 9 Hz), 1,68 (1H, d, J = 9 Hz), 1,89-1,95 (2H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 3,57-3,62 (2H, m), 3,82-3,96 (4H, m), 6,89-6,93 (1H, m), 7,10 (1H, ddd, J = 2,7, 7, 12,7 Hz), 7,3-7,37 (1H, m), 8,18 (1H, s), 8,43 (1H, s a); IEN+: 434; [α] _D : +103,2 (c = 0,310, MeOH)
8	8	RMN1: 1,45-1,54 (1H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 1,64-1,75 (5H, m), 1,76-1,84 (2H,), 1,96-2,13 (8H, m), 2,25 (2H, s a), 2,42-2,51 (1H, m), 2,55-2,66 (1H, m), 3,58-3,84 (8H, m), 7,93 (1H, s); IEN+: 460
9	9	RMN1: 1,63-1,85 (10H, m), 1,97-2,19 (6H, m), 2,38-2,51 (3H, m), 2,74-2,81 (2H, m), 2,83-2,9 (4H, m), 3,01-3,08 (4H, m), 3,59 (2H, s), 4,05 (1H, s), 7,99 (1H, s); IEN+: 466
* Ejemplo de Referencia		

[Tabla 90]

Ej	Sin	Datos
10	1	RMN1: 1,67-1,79 (4H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,65-2,72 (2H, m), 3,1-3,18 (2H, m), 3,22-3,3 (2H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 4,03-4,1 (2H, m), 6,84-6,9 (2H, m), 6,95 (1H, t, J = 2,1 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,8 (1H, s), 8,2 (1H, s); IEN+: 420; Temp: 250,5
11	4	RMN1: 1,02-1,20 (4H, m), 1,36-1,84 (10H, m), 2,24-2,36 (2H, m), 2,38-2,52 (2H, m), 3,23-3,78 (8H, m), 6,80-7,40 (1H, s a), 7,74 (1H, s), 12,70-13,50 (1H, s a); IEN+: 356
12	1	RMN1: 1,02-1,84 (14H, m), 2,18-2,44 (4H, m), 3,04-3,30 (4H, m), 3,62-3,88 (4H, m), 5,00-5,60 (1H, s a), 6,55 (1H, s), 7,84 (1H, s); IEN+: 404
13	4	RMN1: 1,38-1,46 (2H, m), 1,55-1,90 (12H, m), 2,20-2,30 (2H, m), 2,36-2,44 (2H, m), 3,20-3,80 (10H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 7,08-7,40 (1H, s a), 7,72 (1H, s), 13,22-13,62 (1H, s a); IEN+: 370
14	1	RMN1: 1,34-1,84 (16H, m), 2,16-2,32 (4H, m), 3,06-3,24 (4H, m), 3,48-4,18 (4H, m), 4,25-4,40 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,80 (1H, s); IEN+: 418
15	1	RMN1: 1,00-1,70 (8H, m), 1,90-2,26 (4H, m), 2,57-2,92 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,73-3,95 (4H, m), 5,85 (1H, s a), 7,88-8,00 (2H, m); IEN+: 390
16	1	RMN1: 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 3,20-3,34 (2H, m a), 3,46-3,76 (BH, m a), 6,86-6,93 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 7,85 (1H, s a), 7,87 (1H, s), 8,18 (1H, s); IEN+: 422; Temp: 129,5
17	1	RMN1: 1,69-1,79 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,60-2,71 (2H, m), 3,00-3,35 (6H, m a), 3,72 (4H, s a), 6,88-6,94 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,71-7,77 (1H, m), 7,88 (1H, s a), 8,04 (1H, s), 8,21 (1H, s); IEN+: 470,3
18	1	RMN1: 1,6-1,68 (2H, m), 1,71-1,88 (8H, m), 2,2-2,23 (6H, m), 2,41-2,45 (3H, m), 2,57-2,65 (2H, m), 3,12-3,25 (4H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 4-4,07 (2H, m), 4,34 (1H, s), 8,08 (1H, s); IEN+: 480
19	4	RMN1: 1,66-1,73 (2H, m), 1,75-1,84 (8H, m), 2,01-2,26 (6H, m), 2,43-2,52 (1H, m), 2,55-2,62 (4H, m), 3,13-3,2 (2H, m), 3,5-3,56 (2H, m), 3,61-3,71 (4H, m), 6,55 (1H, s), 8,16 (1H, s); IEN+: 432
20	1	RMN1H: 1,57-1,67 (2H, m), 1,69-1,87 (8H, m), 2,2-2,23 (6H, m), 2,43-2,53 (3H, m), 2,62-2,83 (2H, m), 3,71 (1H, dd, J = 4,3, 10,4 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 4,3, 9,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 6,8, 10,4 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 6,8, 9,6 Hz), 4,33 (1H, s a), 4,4-4,48 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,04 (1H, s); IEN+: 418
21	1	RMN1: 1,05-1,17 (2H, m), 1,29-1,4 (1H, m), 1,4-1,57 (4H, m), 1,6-1,81 (5H, m), 2,19-2,26 (2H, m), 2,31-2,59 (5H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,55-3,68 (44H, m), 4,61 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,59 (1H, s); IEN+: 356

[Tabla 91]

Ej	Sin	Datos
22	1	RMN1: 1,05-1,3 (3H, m), 1,4-1,57 (4H, m), 1,6-1,81 (5H, m), 2,19-2,27 (2H, m), 2,31-2,5 (3H, m), 2,55-2,64 (2H, m), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,55-3,64 (2H, m), 3,97-4,08 (2H, m), 4,7 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,61 (1H, s); IEN+: 404
23	1	RMN1: 1,69-1,79 (4H, m), 1,88-2,12 (4H, m), 2,56-2,69 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 3,73-3,8 (2H, m), 7,28 (1H, t, J = 2,2 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,04 (1H, s), 8,18 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,24 (1H, s); IEN+: 407
24	1	RMN1: 1,68-1,78 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,58-2,69 (2H, m), 3,20-3,33 (2H, m a), 3,48-3,77 (8H, m a), 7,31-7,37 (1H, m), 7,67 (1H, ddd, J = 2,7, 4,3, 9,0 Hz), 7,85 (1H, s), 8,02 (1H, d, J = 2,7, 6,9 Hz), 8,07 (1H, s); IEN+: 390
25	1	RMN1: 1,68-1,78 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 3,00-3,38 (6H, m a), 3,72 (4H, s a), 7,31-7,38 (1H, m), 7,68 (1H, ddd, J = 2,7, 4,3, 9,0 Hz), 8,01 (1H, s), 8,03 (1H, d, J = 2,7, 6,9 Hz), 8,10 (1H, s); IEN+: 438
26	1	RMN1: 1,68-1,80 (2H, m), 1,81-1,93 (2H, m), 2,59-2,77 (2H, m), 3,16-3,35 (2H, m a), 3,48-3,79 (8H, m a), 7,39-7,47 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,06-8,18 (2H, m), 8,24 (1H, s); IEN+: 424
27	4	RMN1: 1,09-1,32 (4H, m), 1,42-1,59 (5H, m), 1,61-1,82 (6H, m), 2,22-2,28 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,03 (3H, s), 3,32-3,4 (2H, m), 3,62-3,7 (2H, m), 6,55 (1H, s), 7,65 (1H, s), 8,71 (1H, s a); IEN+: 392
28	1	RMN1: 3,18-3,28 (4H, m), 3,80-4,00 (4H, m), 4,19-4,32 (4H, m), 7,01 (1H, d, J = 8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8 Hz), 7,95 (1H, s), 8,18 (1H, s), 8,53 (1H, s); IEN+: 424/426
29	1	RMN1: 1,68-1,78 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,58-2,72 (2H, m), 3,00-4,53 (10H, m a), 7,40-7,49 (1H, m), 8,02 (1H, s), 8,06-8,13 (1H, m), 8,18 (21H, dd, J = 2,7, 6,0 Hz), 8,27 (1H, s); IEN+: 472
30	1	RMN1: 1,63-1,90 (4H, m), 2,46-2,70 (4H, m), 3,02-3,36 (4H, m), 3,54-3,90 (3H, m), 4,18-4,45 (1H, m), 6,93-6,98 (1H, m), 7,27 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,62-7,65 (1H, m), 7,90 (1H, t, J = 2,0 Hz), 8,00 (1H, s), 8,07 (1H, s); IEN+: 420; Temp: 168,1
31	2	RMN1: 1,71-1,81 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99-3,06 (2H, m), 3,42-3,49 (4H, m), 3,63-3,69 (4H, m), 7,26 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 7,5 (1H, dd, J = 7,9, 8,2 Hz), 8,1 (1H, s), 8,22 (1H, s); IEN+: 442
32	1	RMN1: 1,68-1,78 (4H, m), 2,57-2,71 (4H, m), 3,12-3,19 (2H, m), 3,48-3,55 (2H, m), 3,66 (4H, s a), 7,24 (1H, dd, J = 2,3, 8,2 Hz), 7,41 (1H, s, a), 7,5 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 8,05 (1H, s); IEN+: 407
33	1	RMN1: 1,67-1,79 (4H, m), 2,59-2,77 (4H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 3,56-3,65 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 7,28 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,43 (1H, s a), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,8, 8,2 Hz), 8,04 (1H, s); IEN+: 455

[Tabla 92]

Ej	Sin	Datos
34	1	RMN1: 1,67-1,78 (4H, m), 1,88-2,12 (4H, m), 2,61-2,75 (4H, m), 3,2-3,27 (2H, m), 3,73-3,8 (2H, m), 7,17-7,19 (1H, m), 7,36-7,4 (3H, m), 8,24 (1H, s); IEN+: 423
35	1	RMN1: 1,90-2,15 (2H, m), 2,75-2,92 (4H, m), 3,38-3,65 (8H, m), 6,95 (1H, dd, J = 10, 2 Hz), 7,28 (1H, t, J = 10 Hz), 7,70 (1H, d, J = 10, 2 Hz), 7,98 (1H, s), 8,00 (1H, t, J = 2 Hz), 8,43 (1H, s); IEN+: 358/360
36	1	RMN1: 1,68-1,79 (4H, m), 2,59-2,61 (2H, m), 2,67-2,7 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,59-3,62 (2H, m), 4,05-4,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,24 (1H, s a), 7,43 (1H, dd, J = 7,7, 8,2 Hz), 7,98 (1H, s), 8,23 (1H, s); IEN+: 454; Temp: 183,2
37	1	RMN1: 1,67-1,79 (4H, m), 2,56-2,62 (2H, m), 2,65-2,71 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,23-3,29 (2H, m), 3,59-3,62 (2H, m), 4,05-4,08 (2H, m), 6,76 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,86 (1H, s a), 6,94 (1H, dd, J = 1,7, 8,2 Hz), 7,32 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,93 (1H, s), 8,23 (1H, s); IEN+: 470
38	4	RMN1: 0,99 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,07-1,24 (2H, m), 1,33-1,42 (1H, m), 1,49-1,63 (3H, m), 1,64-1,76 (3H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,92-2,04 (1H, m), 2,32-2,46 (1H, m), 2,44-2,58 (1H, m), 2,54-2,68 (2H, m), 3,02-3,38 (4H, m a), 3,59-3,84 (4H, m a), 4,20-4,33 (1H, m), 7,39 (1H, s a), 8,00 (1H, s); IEN+: 420
39	1	RMN1: 1-1,16 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,65 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,86-1,96 (2H, m), 3,38-3,68 (9H, m), 3,84 (1H, s a), 6,9-6,94 (1H, m), 7,26 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,66-7,71 (1H, m), 7,97 (1H, s), 7,99 (1H, t, J = 2,1 Hz), 8,68 (1H, s); IEN+: 384
40	1	RMN1: 1,01-1,17 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,66 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,85-2 (2H, m), 3,23 (4H, s a), 3,47 (1H, s a), 3,84 (1H, s a), 3,9 (4H, s a), 6,8-9-6,96 (1H, m), 7,27 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,63-7,72 (1H, m), 8,01 (1H, t, J = 2 Hz), 8,09 (1H, s), 8,31 (1H, s), 8,71 (1H, s); IEN+: 432
41	4	RMN1: 1,22-1,38 (4H, m), 1,72-1,88 (4H, m), 3,18 (3H, s a), 3,34 (2H, s a), 3,42 (1H, s a), 3,71 (2H, s a), 3,81 (3H, s), 4,08 (2H, s a), 6,62 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,36 (1H, s), 8,41 (1H, s a); IEN+: 476/478
42	1	RMN1: 1,02-1,1 (2H, m), 1,12 (6H, s), 1,49 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,61 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,9-1,96 (2H, m), 3,2-3,25 (2H, m), 3,83 (1H, s a), 3,92 (1H, s a), 4,54 (1H, s), 6,9-6,95 (1H, m), 7,27 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 7,97 (1H, t, J = 6,1 Hz), 8,06 (1H, t, J = 2 Hz), 8,34 (1H, s), 8,7 1 (1H, s); IEN+: 386
43	1	RMN1: 1,63-1,72 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,07-2,17 (3H, m), 2,20-2,31 (3H, m), 2,35-2,46 (8H, m), 3,24 (4H, s a), 3,76 (4H, s a), 5,36 (1H, s), 7,90 (1H, s); IEN+: 498

[Tabla 93]

Ej	Sin	Datos
44	4	RMN1: 0,75-0,90 (2H, m), 0,90 (1,5H, s), 0,91 (1,5H, s), 0,99 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,3-5-1,43 (1H, m), 1,48-1,59 (2H, m), 1,66-1,75 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 1,86-1,99 (2H, m), 2,33-2,46 (1H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,55-2,66 (2H, m), 3,03-3,34 (4H, m a), 3,60-3,84 (4H, m a), 4,25-4,38 (1H, m), 7,42 (1H, s a), 7,99 (1H, s); IEN+: 434
45	4	RMN1: 0,76-0,89 (2H, m), 0,90 (1,5H, s), 0,91 (1,5H, s), 0,99 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,35-1,44 (1H, m), 1,48-1,61 (2H, m), 1,67-1,76 (2H, m), 1,76-2,00 (4H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 2,45-2,56 (1H, m), 2,59-2,78 (2H, m), 3,24-3,42 (4H, m a), 3,52-3,78 (4H, m a), 4,18-4,32 (1H, m), 7,39 (1H, s a), 7,74 (1H, s); IEN+: 386
46	4	RMN1: 0,99 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,08-1,24 (2H, m), 1,15 (6H, s), 1,34-1,42 (1H, m), 1,52-1,63 (3H, m), 1,65-1,76 (3H, m), 1,76-1,84 (2H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,35-2,46 (1H, m), 2,45-2,54 (1H, m), 2,77-2,83 (2H, m), 3,22 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,18-4,30 (1H, m), 7,44 (1H, s a), 7,80 (1H, s), 8,46 (1H, s a); IEN+: 374
47	4	RMN1: 0,99 (3H, s), 1,03 (3H, s), 1,06-1,24 (2H, m), 1,34-1,43 (1H, m), 1,51-1,63 (3H, m), 1,63-1,77 (3H, m), 1,77-1,87 (2H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,34-2,46 (1H, m), 2,45-2,55 (1H, m), 2,59-2,79 (2H, m), 3,33 (4H, s a), 3,66 (4H, s a), 4,12-4,25 (1H, m), 7,41 (1H, s a), 7,75 (1H, s); IEN+: 372
48	4	RMN1: 0,99 (3H, s), 1,04 (3H, s), 1,08-1,25 (2H, m), 1,30 (6H, s), 1,34-1,42 (1H, m), 1,51-1,63 (3H, m), 1,65-1,85 (5H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,34-2,45 (1H, m), 2,44-2,54 (1H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 3,48 (2H, s a), 4,19-4,32 (1H, m), 7,40 (1H, s a), 7,72 (1H, s), 7,94 (1H, s a); IEN+: 373
49	1	RMN1: 1,06-1,18 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 9 Hz), 1,66 (1H, d, J = 9 Hz), 1,85-1,97 (2H, m), 3,36-3,57 (6H, m), 3,65 (4H, s a), 6,87 (1H, dd, J = 1,6, 7,9 Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 7,9, 8,1 Hz), 8,17 (1H, s), 8,32 (1H, s); IEN +: 384
50	1	RMN1: 1,06-1,21 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 9 Hz), 1,66 (1H, d, J = 9 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,18-3,29 (4H, m), 3,51 (1H, s a), 3,6 (1H, s a), 3,82-4,14 (4H, m), 6,9 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 7,8, 8,1 Hz), 8,18 (1H, s), 8,38 (1H, s); IEN +: 432
51	1	RMN1: 0,967 (3H, s), 0,974 (1,5H, s), 0,98 (1,5H, s), 1,01-1,27 (6H, m), 1,32-1,47 (2H, m), 1,48-1,68 (4H, m), 1,81-1,90 (1H, m), 1,91-2,04 (1H, m), 3,19-3,29 (4H, m), 3,43 (1H, s), 3,62 (1H, s), 3,84-4,01 (4H, m), 4,03-4,16 (1H, m), 6,14 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,91 (1H, s); IEN+: 432
52	1	RMN1: 1,73-1,90 (4H, m), 2,61-2,75 (2H, m), 2,75-2,84 (2H, m), 3,02-3,37 (4H, m a), 3,50-3,86 (4H, m a), 7,49-7,54 (1H, m), 7,58 (1H, s), 7,60-7,65 (1H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 7,95 (1H, s); IEN+: 455; Temp: 181,9

[Tabla 94]

Ej	Sin	Datos
53	1	RMN1: 1,66-1,79 (3H, m), 1,81-1,93 (3H, m), 2,53-2,69 (4H, m), 3,35-3,433 (2H, m), 3,56-3,63 (1H, m), 3,64-3,82 (5H, m), 7,40-7,47 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,08-8,16 (2H, m), 8,23 (1H, s); IEN+: 438
54	4	RMN1: 1,1-1,19 (2H, m), 1,57 (1H, d, J = 9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9 Hz), 1,92-2,01 (2H, m), 3,35-3,74 (10H, m), 6,87 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,02 (1H, s a), 7,12 (1H, d, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,26 (1H, s), 8,72 (1H, s); IEN+: 434
55	1	RMN1: 1,05-1,22 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 9 Hz), 1,67 (1H, d, J = 9 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,19-3,3 (4H, m), 3,51 (1H, s a), 3,6 (1H, s a), 3,83-4,13 (4H, m), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, s a), 7,05 (1H, dd, J = 1,6, 8,2 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,2 (1H, s), 8,49 (1H, s); IEN+: 482
56	4	RMN1: 1,07-1,13 (8H, m), 1,53 (1H, d, J = 9 Hz), 1,65 (1H, d, J = 9 Hz), 1,88-2 (2H, m), 3,2-3,3 (2H, m), 3,55 (1H, s a), 4,31-4,36 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,96 (1H, s a), 7,08 (1H, dd, J = 1,5, 8,2 Hz), 7,36 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,26 (1H, s), 8,3 (1H, t, J = 6 Hz), 8,6 (1H, s); IEN+: 436
57	4	RMN1: 1,12-1,18 (2H, m), 1,57 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,71 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,93-1,99 (2H, m), 3,36-3,71 (10H, m), 7,39-7,45 (3H, m), 8,22 (1H, s), 8,69 (1H, s); IEN+: 436
58	1	RMN1: 1,06-1,21 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 9 Hz), 1,65 (1H, d, J = 9 Hz), 1,86-1,99 (2H, m), 3,18-3,29 (4H, m), 3,49 (1H, s a), 3,6 (1H, s a), 3,84-4,12 (4H, m), 7,31-7,43 (3H, m), 8,16 (1H, s), 8,45 (1H, s); IEN+: 484
59	1	RMN1: 1,06-1,21 (2H, m), 1,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,87-1,96 (2H, m), 3,18-3,30 (4H, m), 3,50 (1H, s a), 3,60 (1H, s a), 3,83-4,14 (4H, m), 7,02-7,07 (1H, m), 7,18 (1H, dd, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,31 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,13 (1H, s), 8,28 (1H, s a); IEN+: 450/452
60	1	RMN1: 0,96 (3H, s), 0,98 (3H, s), 1,03-1,18 (2H, m), 1,21-1,31 (1H, m), 1,32-1,40 (1H, m), 1,44-1,54 (1H, m), 1,51-1,63 (2H, m), 1,63-1,74 (3H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,27-2,39 (2H, m), 2,42-2,57 (2H, m), 3,36-3,45 (2H, m), 3,53-3,61 (1H, m), 3,63-3,78 (5H, m), 4,08-4,20 (1H, m), 5,37 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1H, s); IEN+: 386
61	4	RMN1: 1,05-1,28 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,04 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,0, 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (1H, s), 8,12 (1H, s), 9,39 (1H, s a); IEN+: 482
62	4	RMN1: 1,06-1,16 (1H, m), 1,17-1,26 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92,06 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,54 (4H, s a), 3,65 (4H, s a), 3,91 (1H, s), 7,04 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 7,9, 8,1 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,81 (1H, s), 7,99 (1H, s), 9,54 (1H, s a); IEN+: 434

[Tabla 95]

Ej	Sin	Datos
63	1	RMN1: 1,05-1,22 (2H, m), 1,56 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,70 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,89-2,03 (2H, m), 3,46 (1H, s), 3,53 (4H, s a), 3,64 (4H, s a), 3,86 (1H, s), 7,3 9-7,48 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,15-8,25 (2H, m), 8,80 (1H, s); IEN+: 436
64	1	RMN: 1,06-1,19 (2H, m), 1,50 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,84-1,97 (2H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,45-3,57 (5H, m), 3,60-3,71 (4H, m), 6,98-7,04 (1H, m), 7,14 (1H, dd, J = 6,6, 2,4 Hz), 7,29 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,12 (1H, s), 8,29 (1H, s a); IEN+: 402
65	4	RMN1: 1,06-1,16 (1H, m), 1,16-1,25 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,06 (2H, m), 3,28 (4H, s a), 3,53 (1H, s), 3,89 (1H, s), 3,93 (4H, s a), 7,4 7-7,54 (1H, m), 8,07-8,13 (1H, m), 8,10 (1H, dd, J = 2,6, 6,3 Hz), 9,33 (1H, s a); IEN+: 484
66	4	RMN1: 1,00 (3H, s), 1,02 (1,5H, s), 1,03 (1,5H, s), 1,05-1,20 (4H, m), 1,34-1,51 (2H, m), 1,52-1,76 (5H, m), 1,90-2,08 (3H, m), 3,46 (1H, s), 3,54 (4H, s a), 3,70 (4H, s a), 3,88 (0,5H, s), 3,94 (0,5H, s), 4,06-4,20 (1H, m), 7,80 (1H, s), 8,09 (1H, s a); IEN+: 384
67	4	RMN1: 1,00 (3H, s), 1,02 (1,5H, s), 1,03 (1,5H, s), 1,05-1,19 (4H, m), 1,33-1,81 (8H, m), 1,86-2,08 (4H, m), 3,48-3,84 (9H, m), 3,88 (0,5H, s), 3,94 (0,5H, s), 4,03-4,18 (1H, m), 7,80 (1H, s), 8,10 (1H, s a); IEN+: 398
68	4	RMN: 1,08-1,17 (1H, m), 1,15 (6H, s), 1,16-1,24 (1H, m), 1,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,07 (2H, m), 3,26 (1H, dd, J = 6,0, 13,1 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 6,1, 13,1 Hz), 3,89 (1H, s), 4,01 (1H, s), 7,52-7,61 (1H, m), 7,96-8,04 (1H, m), 8,14-8,22 (1H, m), 8,30 (1H, s), 8,36 (1H, s a), 9,79 (1H, s a); IEN+: 438
69	4	RMN1: 1,09-1,23 (2H, m), 1,34 (6H, s), 1,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,09 (2H, m), 3,52 (2H, s), 3,88 (1H, s), 3,94 (1H, s), 7,52-7,60 (1H, m), 7,73 (1H, s a), 7,94-8,04 (1H, m), 8,13-8,20 (1H, m), 8,22 (1H, s), 9,75 (1H, s a); IEN+: 438
70	4	RMN1: 1,07-1,17 (1H, m), 1,18-1,26 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,74 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,06 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,91 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,4 1 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 7,6, 8,1 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,13 (1H, s), 9,62 (1H, s a); IEN+: 466
71	1	RMN1: 1,06-1,22 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,74 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,91-2,03 (2H, m), 3,46 (1H, s), 3,54 (4H, s a), 3,64 (4H, s a), 3,90 (1H, s), 7,2 4 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 7,7, 8,3 Hz), 8,01 (1H, s), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,88 (1H, s); IEN+: 418
72	4	RMN1: 1,05-1,16 (1H, m), 1,16-1,27 (1H, m), 1,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,91-2,04 (2H, m), 3,28 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,88 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,4 0-7,48 (1H, m), 7,65 (1H, ddd, J = 2,7, 4,1, 8,9 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,7, 6,7 Hz), 8,08 (1H, s), 9,41 (1H, s a); IEN+: 450

[Tabla 96]

Ej	Sin	Datos	
73	1	RMN: 1,05-1,21 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,89-2,03 (2H, m), 3,45 (1H, s), 3,53 (4H, s a), 3,64 (4H, s a), 3,86 (1H, s), 7,3 1-7,37 (1H, m), 7,73 (1H, ddd, J = 2,7, 4,2, 9,1 Hz), 7,99 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,7, 6,9 Hz), 8,72 (1H, s); IEN+: 402	
74	1	RMN1: 1,05-1,21 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,91-2,02 (2H, m), 3,27 (4H, s a), 3,51 (1H, s), 3,87 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,3 6 (1H, dd, J = 9,3, 19,8 Hz), 7,48-7,55 (1H, m), 8,04 (1H, ddd, J = 2,6, 7,5, 14,0 Hz), 8,10 (1H, s), 8,87 (1H, s); IEN+: 434	
75	1	RMN1: 1,05-1,22 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,90-2,04 (2H, m), 3,46 (1H, s), 3,53 (4H, s a), 3,64 (4H, s a), 3,86 (1H, s), 7,3 4 (1H, dd, J = 9,3, 19,9 Hz), 7,48-7,56 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,04 (1H, ddd, J = 2,7, 7,5, 14,2 Hz), 8,74 (1H, s); IEN+: 386	
76	1	RMN: 0,98-1,13 (2H, m), 1,45 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73-2,19 (14H, m), 2,38-2,47 (1H, m), 3,38-3,76 (10H, m), 4,89 (1H, s), 7,99 (1H, s); IEN+: 444	
77	1	RMN: 0,97-1,15 (2H, m), 1,45 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,73-1,93 (8H, m), 1,99-2,2 (7H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 3,23 (3H, b rs), 3,56 (1H, s a), 3,75 (1H, s a), 3,88-4,11 (4H, m), 5,02 (1H, s), 8,02 (1H, s); IEN+: 492	
78	1	RMN: 1,08-1,2 (2H, m), 1,52 (1H, d, J = 9 Hz), 1,68 (1H, d, J = 9 Hz), 3,18 (3H, s), 3,37-3,7 (12H, m), 7,28-7,36 (2H, m), 7,46-7,51 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,6 (1H, s); IEN+: 428	
79	1	RMN1: 1,07-1,23 (2H, m), 1,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,86-1,99 (2H, m), 3,17-3,31 (7H, m), 3,5 (1H, s a), 3,61 (1H, s a), 3,85-4,13 (4H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 8,24 (1H, s), 8,65 (1H, s); IEN+: 476	
80	1	RMN: 1,07-1,2 (2H, m), 1,52 (1H, d, J = 9 Hz), 1,68 (1H, d, J = 9 Hz), 1,86-2,12 (6H, m), 3,19 (3H, s), 3,47-3,82 (6H, m), 7,31-7,37 (2H, m), 7,47-7,52 (2H, m), 8,23 (1H, s), 8,61 (1H, s); IEN+: 462	
81	1	RMN: 1,08-1,2 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,87-1,99 (2H, m), 2,39-2,52 (3H, m), 3,19 (3H, s), 3,51 (1H, s a), 3,71-4,09 (4H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 8,26 (1H, s), 8,66 (1H, s); IEN+: 448	
82	4	RMN: 1,05-1,15 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,29 (1,5H, s), 1,35-1,47 (1H, m), 1,51-1,67 (2H, m), 1,68-1,75 (1H, m), 1,76-1,85 (1H, m), 1,89-2,01 (3H, m), 3,30 (4H, s a), 3,50 (4H, s a), 3,67-3,75 (1H, m), 3,75-4,00 (3H, m), 4,39-4,52 (1H, m), 8,00 (0,5H, s), 8,01 (0,5H, s); IEN+: 434	

[Tabla 97]

Ej	Sin	Datos
83	4	RMN1: 1,04-1,15 (2H, m), 1,23 (3H, s), 1,28 (1,5H, s), 1,29 (1,5H, s), 1,35-1,48(1H, m), 1,52-1,66 (2H, m), 1,68-1,75 (1H, m), 1,76-1,88 (1H, m), 1,89-2,03 (3H, m), 3,41-3,50 (5H, m a), 3,64 (4H, s a), 3,68-3,79 (2H, m), 3,86 (0,5H, s), 3,92 (0,5H, s), 4,32-4,45 (1H, m), 7,83 (1H, s); IEN+: 386
84	1	RMN1: 1,06-1,20 (2H, m), 1,52 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,67 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,85-2,00 (2H, m), 3,36-3,44 (1H, m), 3,44-3,58 (5H, m), 3,60-3,72 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,23 (1H, s a), 7,25-7,30 (1H, m), 7,45 (1H, dd, J = 7,8, 7,7 Hz), 8,20 (1H, s), 8,50 (1H, s); IEN +: 418
85	1	RMN: 1,06-1,23 (2H, m), 1,52 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,86-2,0 (2H, m), 3,18-3,30 (4H, m), 3,49 (1H, s a), 3,61 (1H, s a), 3,83-3,98 (2H, m), 3,98-4,15 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27 (1H, s a), 7,29-7,34 (1H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 8,21 (1H, s), 8,54 (1H, s); IEN +: 466
86	1	RMN1: 1,06-1,20 (2H, m), 1,48 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,63 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,83-1,97 (2H, m), 2,25 (3H, s), 3,37-3,46 (1H, m), 3,47-3,58 (5H, m), 3,58-3,71 (4H, m), 6,71 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,82-6,89 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,02 (1H, s), 8,13 (1H, s); IEN+: 364
87	1	RMN1: 1,05-1,22 (2H, m), 1,49 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,84-1,97 (2H, m), 2,26 (3H, s), 3,18-3,28 (4H, m), 3,55 (1H, s a), 3,59 (1H, s a), 3,85-4,13 (4H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,08 (1H, s), 8,13 (1H, s); IEN+: 412
88	4	RMN: 1,12-1,21 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,93-2,02 (2H, m), 2,69-2,79 (1H, m), 2,92-3,05 (1H, m), 3,12-4,58 (10H, m), 7,11-7,17 (1H, m), 7,29-7,39 (2H, m), 8,19 (1H, s), 8,65 (1H, s a); IEN+: 432
89	1	RMN1: 1,08-1,18 (1H, m), 1,19-1,29 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,07 (2H, m), 2,37 (3H, s), 3,29 (4H, s a), 3,56 (1H, s), 3,85 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,03-7,13 (1H, m), 7,31-7,43 (3H, m), 8,02 (1H, s), 9,86 (1H, s a); IEN+: 412
90	1	RMN1: 1,03-1,19 (2H, m), 1,53 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,88-2,01 (2H, m), 2,31 (3H, s), 3,44 (1H, s), 3,53 (4H, s a), 3,64 (4H, m), 3,86 (1H, s), 6,76 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 7,4, 8,1 Hz), 7,56 (1H, s), 7,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,95 (1H, s), 8,44 (1H, s); IEN+: 364
91	1	RMN1: 1,36-1,46 (m, 2H), 1,63-1,82 (m, 6H), 1,83-1,93 (m, 4H), 2,11-2,16 (m, 1H), 2,35-2,42 (m, 2H), 2,49-2,58 (m, 4H), 3,22 (s a, 4H), 3,79 (s a, 4H), 5,68 (s, 1H), 7,85 (s, 1H); IEN +: 404
92	1	RMN1: 0,99-1,09 (2H, m), 1,35-1,43 (2H, m), 1,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,67-1,79 (4H, m), 1,79-1,95 (6H, m), 2,10-2,16 (1H, m), 3,20-3,28 (4H, m), 3,42 (1H, s), 3,69 (1H, s), 3,85-4,02 (4H, m), 6,43 (1H, s), 7,91 (1H, s); IEN+: 416

[Tabla 98]

Ej	Sin	Datos
93	1	RMNT: 0,98-1,09 (2H, m), 1,35-1,43 (2H, m), 1,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,57 (1H, d, J = 8,7 Hz), 1,67-1,84 (6H, m), 1,85-1,96 (4H, m), 2,10-2,15 (1H, m), 3,37 (1H, s), 3,44-3,58 (4H, m), 3,61-3,66 (4H, m), 3,68 (1H, s), 6,36 (1H, s), 7,80 (1H, s); IEN+: 368
94-1	5	RMNT: 1,06-1,21 (2H, m), 1,51 (H, d, J = 9 Hz), 1,66 (1H, d, J = 9 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,18-3,29 (4H, m), 3,51 (1H, s), 3,6 (1H, s, a), 3,82-4,14 (4H, m), 6,9 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 7,8, 8,1 Hz), 8,18 (1H, s), 8,38 (1H, s); IEN +: 432
94-2	5	RMNT: 1,06-1,21 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 9 Hz), 1,66 (1H, d, J = 9 Hz), 1,85-1,99 (2H, m), 3,18-3,29 (4H, m), 3,51 (1H, s), 3,6 (1H, s, a), 3,82-4,14 (4H, m), 6,9 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J = 7,8, 8,1 Hz), 8,18 (1H, s), 8,38 (1H, s); IEN +: 432
95	1	RMNT: 1,10-1,21 (1H, m), 1,24-1,34 (1H, m), 1,62 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,96-2,09 (2H, m), 3,28 (4H, s, a), 3,59 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,84 (4H, s, a), 7,4-9,7,54 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,67-7,73 (1H, m), 8,05 (1H, s); IEN+: 467
96	1	RMN: 1: 1,09-1,19 (1H, m), 1,23-1,32 (1H, m), 1,63 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,95-2,09 (2H, m), 3,35 (4H, s), 3,52 (1H, s), 3,61 (1H, s), 3,63 (4H, s, a), 7,48-7,53 (1H, m), 7,56-7,64 (2H, m), 7,65-7,72 (1H, m), 7,94 (1H, s); IEN+: 419
97	4	RMNT: 1,27-1,31 (4H, m), 1,77-1,82 (4H, m), 3,09 (1H, s, a), 3,26-3,3 (3H, m), 3,5-3,55 (2H, m), 3,68 (4H, s, a), 6,86 (1H, dd, J = 1,7, 7,6 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 1,7, 8,3 Hz), 6,96 (1H, t, J = 1,7 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7,6, 8,3 Hz), 8,33 (1H, s), 8,41 (1H, s, a); IEN+: 398
98	4	RMNT: 1,27-1,3 (4H, m), 1,76-1,8 (4H, m), 3,15-3,2 (3H, m), 3,27-3,34 (3H, m), 3,69-3,74 (2H, m), 4,06-4,11 (2H, m), 6,85 (1H, ddd, J = 0,8, 2,0, 7,9 Hz), 6,9 (1H, ddd, J = 0,8, 2,1, 8,1 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,0, 2,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 7,9, 8,1 Hz), 8,33 (1H, s), 8,40 (1H, s); IEN+: 446; Temp: 165,3
99	4	RMNT: 1,05-1,13 (2H, m), 1,44-1,54 (2H, m), 1,55-1,63 (2H, m), 1,64-1,78 (4H, m), 1,87-2,03 (6H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,26 (2H, s, a), 3,50 (1H, s), 3,64-4,03 (9H, m, a), 7,98 (1H, s); IEN+: 472
100	4	RMNT: 1,04-1,14 (2H, m), 1,44-1,55 (1H, m), 1,56-1,63 (1H, m), 1,56-1,63 (2H, m), 1,65-1,78 (4H, m), 1,88-2,02 (6H, m), 2,07-2,15 (2H, m), 2,26 (2H, s, a), 3,45 (1H, s), 3,47-3,80 (BH, m, a), 3,94 (1H, s), 7,88 (1H, s); IEN+: 424
101	4	RMNT: 1,24-1,43 (4H, m), 1,75-1,90 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,33 (4H, s, a), 3,68 (1H, s), 3,79 (4H, s, a), 7,09-7,16 (1H, m), 7,36-7,43 (1H, m), 7,57-7,62 (1H, m), 7,85 (1H, s), 8,14 (1H, s), 9,25 (1H, s, a); IEN+: 446; Temp: 159,1
102	4	RMNT: 1,24-1,45 (4H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 3,10 (1H, s), 3,36 (4H, s, a), 3,67 (1H, s), 3,70 (4H, s, a), 7,08-7,15 (1H, m), 7,35-7,42 (1H, m), 7,56-7,62 (1H, m), 7,84 (1H, s), 8,01 (1H, s), 9,22 (1H, s, a); IEN+: 398

[Tabla 99]

Ej	Sin	Datos
103	4	RMN1: 1,24-1,45 (4H, m), 1,75-1,91 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,69 (1H, s), 3,78 (4H, s a), 6,99-7,05 (1H, m), 7,44-7,51 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 7,80 (1H, s), 8,15 (1H, s), 9,29 (1H, s a); IEN+: 496
104	4	RMN1: 1,23-1,45 (4H, m), 1,76-1,91 (4H, m), 3,10 (1H, s), 3,35 (4H, s a), 3,56 (4H, s a), 3,68 (1H, s), 6,97-7,05 (1H, m), 7,43-7,50 (1H, m), 7,66-7,73 (1H, m), 7,78 (1H, s), 8,01 (1H, s), 9,23 (1H, s a); IEN+: 448
105	4	RMN: 1,08-1,25 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,04 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,95 (4H, s a), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 9,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,0, 15,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 11,9 Hz), 8,10 (1H, s), 9,35 (1H, s a); IEN+: 416
106	4	RMN: 1,05-1,26 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,06 (2H, m), 3,54 (1H, s), 3,54 (4H, s a), 3,65 (4H, s a), 3,90 (1H, s), 6,87 (1H, dd, J = 8,0, 8,2 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,0, 15,1 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 11,9 Hz), 7,99 (1H, s), 9,30 (1H, s a); IEN+: 368
107	4	RMN1: 1,18-1,42 (4H, m), 1,69-1,9 (4H, m), 3,07 (1H, s a), 3,32 (2H, s a), 3,43-3,78 (7H, m), 6,81-6,93 (1H, m), 7,32-7,43 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,96 (1H, s), 9,32 (1H, s a); IEN+: 382
108	4	RMN1: 1,2-1,41 (4H, m), 1,71-1,9 (4H, m), 3,1 (1H, s a), 3,3 (4H, s a), 3,65 (1H, s a), 3,75 (4H, s a), 6,8-6,92 (1H, m), 7,32-7,43 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 12 Hz), 8,1 (1H, s), 9,27 (1H, s a); IEN+: 430
109	4	RMN1: 1,2-1,42 (4H, m), 1,73-1,9 (4H, m), 2,33 (3H, s), 3,09 (1H, s a), 3,33 (2H, s a), 3,43-3,76 (7H, m), 7,05 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,27-7,37 (3H, m), 7,85 (1H, s), 9,63 (1H, s a); IEN+: 378
110	4	RMN1: 1,22-1,4 (4H, m), 1,74-1,87 (4H, m), 2,33 (3H, s), 3,05-3,39 (5H, m), 3,49-3,98 (5H, m), 7,03 (1H, s a), 7,26-7,4 (3H, m), 8 (1H, s), 9,51 (1H, s a); IEN+: 426
111	4	RMN1: 1,19-1,41 (4H, m), 1,72-1,87 (4H, m), 3,06 (1H, s a), 3,31 (2H, s a), 3,42-3,78 (7H, m), 7,31 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,53 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,94-8,01 (2H, m), 8,04 (1H, s), 9,14 (1H, s); IEN+: 432
112	4	RMN1: 1,22-1,39 (4H, m), 1,73-1,86 (4H, m), 3,1 (1H, s a), 3,29 (4H, s a), 3,65 (1H, s a), 3,75 (4H, s a), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8 Hz), 7,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,07 (1H, s), 8,12 (1H, s), 9,19 (1H, s a); IEN+: 480; Temp: 159,8
113	4	RMN1: 1,24-1,44 (4H, m), 1,75-1,92 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,68 (1H, s), 3,78 (4H, s a), 7,41-7,48 (1H, m), 7,60 (1H, ddd, J = 2,7, 4,2, 8,9 Hz), 7,96-8,01 (1H, m), 8,11 (1H, s), 9,32 (1H, s a); IEN+: 464
114	4	RMN1: 1,23-1,46 (4H, m), 1,77-1,92 (4H, m), 3,11 (1H, s), 3,35 (4H, s a), 3,56 (4H, s a), 3,70 (1H, s), 7,42-7,50 (1H, m), 7,60 (1H, ddd, J = 2,7, 4,2, 8,9 Hz), 7,92-7,98 (1H, m), 7,97 (1H, s), 9,49 (1H, s a); IEN+: 416

[Tabla 100]

Ej	Sin	Datos
115	4	RMN: 1,24-1,46 (4H, m), 1,75-1,911 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,33 (4H, s a), 3,68 (1H, s), 3,77 (4H, s a), 7,48-7,56 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,02-8,08 (1H, m), 8,11-8,17 (1H, m), 8,13 (1H, s), 9,31 (1H, s a); IEN+: 498
116	4	RMN1: 1,23-1,46 (4H, m), 1,76-1,92 (4H, m), 3,10 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,47-3,80 (5H, m), 7,46-7,55 (1H, m), 7,99 (1H, s), 8,03-8,09 (1H, m), 8,11 (1H, dd, J = 2,6, 6,4 Hz), 9,23 (1H, s a); IEN+: 450
117-1	4	RMN1: 1,06-1,26 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,06 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,95 (4H, s a), 7,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, s), 8,11 (1H, s), 9,47 (1H, s a); IEN+: 432; [α] _D : +81,4 (c = 0,535, MeOH)
117-2	4	RMN1: 1,06-1,26 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,06 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,95 (4H, s a), 7,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 7,62 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,89 (1H, s), 8,11 (1H, s), 9,47 (1H, s a); IEN+: 432; [α] _D : -77,1 (c = 0,53, MeOH); Temp: 178,7
118	4	RMN1: 1,05-1,16 (1H, m), 1,17-1,28 (1H, m), 1,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,06 (2H, m), 3,49 (1H, s), 3,56 (4H, s a), 3,65 (4H, s a), 3,89 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 7,4, 8,2 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (1H, s), 7,98 (1H, s), 9,49 (1H, s a); IEN+: 384; [α] _D : +74,0 (c = 0,525, MeOH)
119-1	4	RMN1: 1,02-1,22 (2H, m), 1,53 (1H, d, J = 9 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9 Hz), 1,89-2 (2H, m), 3,25 (4H, s a), 3,5 (1H, s a), 3,84 (1H, s a), 3,9 (4H, s a), 7,4 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,59-7,65 (1H, m), 8,01 (1H, dd, J = 2,4, 6,7 Hz), 8,05 (1H, s), 9,32 (1H, s a); IEN+: 450; [α] _D : +68,0 (c = 0,525, MeOH)
119-2	4	RMN1: 1,05-1,16 (1H, m), 1,16-1,27 (1H, m), 1,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,91-2,04 (2H, m), 3,28 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,88 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,40-7,48 (1H, m), 7,65 (1H, ddd, J = 2,7, 4,1, 8,9 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,7, 6,7 Hz), 8,08 (1H, s), 9,41 (1H, s a); IEN+: 450; [α] _D : -71,5 (c = 0,465, MeOH); Temp: 147,3
120-1	1	RMN1: 1,02-1,22 (2H, m), 1,53 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,89-2 (2H, m), 3,25 (4H, s a), 3,49 (1H, s a), 3,86 (1H, s a), 3,9 (4H, s a), 6,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,43 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,7 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,85 (1H, s), 8,08 (1H, s), 9,26 (1H, s a); IEN+: 482; [α] _D : +70,4 (c = 0,490, MeOH)
120-2	4	RMN1: 1,05-1,28 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,04 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,02 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,0, 8,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,87 (1H, s), 8,12 (1H, s), 9,39 (1H, s a); IEN+: 482; [α] _D : -76,4 (c = 0,495, MeOH); Temp: 162,3

[Tabla 101]

Ej	Sin	Datos
121	4	RMN1: 1,03-1,23 (2H, m), 1,54 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,7 (1H, d, J = 8,8 Hz), 1,89-2,02 (2H, m), 2,25 (3H, d, J = 1,5 Hz), 3,24 (4H, s, a), 3,51 (1H, s, a), 3,8 (1H, s, a), 7,18 (H, t, J = 9 Hz), 7,37-7,51 (2H, m), 7,95 (1H, s), 9,47 (1H, s, a); IEN+: 430
122	4	RMN1: 1,11-1,18 (2H, m), 1,56 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,72 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,92-1,99 (2H, m), 3,38-3,72 (10H, m), 7,31 (1H, dt, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,28 (1H, s), 8,7 (1H, s, a); IEN+: 375
123	4	RMN1: 1,09-1,22 (2H, m), 1,53 (1H, d, J = 9 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9 Hz), 1,88-1,99 (2H, m), 3,2-3,31 (4H, m), 3,53 (1H, s, a), 3,61 (1H, s, a), 3,84-4,14 (4H, m), 7,29 (1H, dt, J = 7,5, 1,2 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,45 (1H, t, J = 8 Hz), 8,24 (1H, s), 8,6 (1H, s, a); IEN+: 423
124	4	RMN1: 1,26-1,31 (4H, m), 1,77-1,81 (4H, m), 3,09 (1H, s, a), 3,25-3,27 (2H, m), 3,31 (1H, s, a), 3,51-3,53 (2H, m), 3,68 (4H, s, a), 6,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,87 (1H, s, a), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,35 (1H, s), 8,47 (1H, s, a); IEN+: 448
125	4	RMN1: 1,27-1,32 (4H, m), 1,76-1,81 (4H, m), 3,15-3,19 (3H, m), 3,3-3,33 (3H, m), 3,7-3,72 (2H, m), 4,02-4,04 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,89 (1H, s, a), 6,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,36 (1H, s), 8,48 (1H, s, a); IEN+: 496; Temp: 178,2
126	4	RMN1: 1,25-1,31 (4H, m), 1,76-1,82 (4H, m), 3,09 (1H, s, a), 3,23-3,27 (2H, m), 3,32 (1H, s, a), 3,51-3,53 (2H, m), 3,66 (4H, s, a), 6,74-6,81 (1H, m), 6,96 (1H, ddd, J = 2,7, 7, 13 Hz), 7,25-7,33 (1H, m), 8,29 (1H, s), 8,32 (1H, s, a); IEN+: 400
127	4	RMN1: 1,27-1,31 (4H, m), 1,77-1,81 (4H, m), 3,17-3,19 (3H, m), 3,31-3,38 (3H, m), 3,69-3,73 (2H, m), 4,03-4,07 (2H, m), 6,81-6,85 (1H, m), 7,03 (1H, ddd, J = 2,6, 7, 12,8 Hz), 7,28-7,35 (1H, m), 8,31 (1H, s), 8,38 (1H, s, a); IEN+: 448; Temp: 177,4
128	4	RMN1: 1,2-1,28 (4H, m), 1,73-1,83 (10H, m), 1,99-2,19 (7H, m), 2,42-2,5 (1H, m), 3,13-3,22 (3H, m), 3,28-3,36 (2H, m), 3,57-3,61 (1H, m), 3,66-3,72 (2H, m), 4,05-4,1 (2H, m), 8,22 (1H, s); IEN+: 506
129	4	RMN1: 1,26-1,32 (4H, m), 1,76-1,82 (4H, m), 3,15-3,19 (3H, m), 3,29-3,34 (3H, m), 3,68-3,74 (2H, m), 4,06-4,1 (2H, m), 7,29-7,33 (2H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 8,32 (1H, s), 8,49 (1H, s, a); IEN+: 498
130	4	RMN1: 1,30 (4H, d, J = 10,8 Hz), 1,81 (4H, d, J = 10,8 Hz), 3,11 (1H, s, a), 3,28 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,37 (1H, s, a), 3,54 (2H, t, J = 4,5 Hz), 3,69 (4H, s), 7,19 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 8,0, 7,8 Hz), 8,39 (1H, s), 8,73 (1H, s, a); IEN+: 432
131	4	RMN1: 1,30 (4H, d, J = 8,2 Hz), 1,80 (4H, d, J = 8,2 Hz), 3,16-3,25 (3H, m), 3,29-3,38 (3H, m), 3,68-3,76 (2H, m), 4,05-4,14 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,26-7,32 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 7,8, 7,7 Hz), 8,38 (1H, s), 8,67 (1H, s, a); IEN+: 480

[Tabla 102]

Ej	Sin	Datos
132-1	4	RMN: 1, 1.02-1.20 (2H, m), 1.53 (1H, d, J = 9.2 Hz), 1.68 (1H, d, J = 9.2 Hz), 1.89-2.00 (2H, m), 3.24 (4H, s a), 3.49 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.90 (4H, s a), 7.3 4-7.47 (2H, m), 7.87-7.96 (1H, m), 8.05 (1H, s), 9.26 (1H, s a); IEN+: 434; [α] _D : +75.0 (c = 0.55 0, MeOH)
132-2	4	RMN1: 1.06-1.25 (2H, m), 1.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.73 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.92-2.04 (2H, m), 3.29 (4H, s a), 3.53 (1H, s), 3.89 (1H, s), 3.94 (4H, s a), 7.3 9-7.51 (2H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.7, 13.5 Hz), 8.08 (1H, s), 9.44 (1H, s a); IEN+: 434; [α] _D : -73.4 (c = 0.40, MeOH)
133-1	4	RMN1: 1.03-1.21 (2H, m), 1.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.68 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.89-2.00 (2H, m), 3.24 (4H, s a), 3.49 (1H, s), 3.84 (1H, s), 3.90 (4H, s a), 7.4 6 (1H, t, J = 9.8 Hz), 8.04-8.10 (1H, m), 8.06 (1H, s), 8.17 (1H, dd, J = 2.6, 6.0 Hz), 9.24 (1H, s a); IEN+: 484; [α] _D : +60.0 (c = 0.485, MeOH)
133-2	4	RMN: 1.06-1.16 (1H, m), 1.16-1.25 (1H, m), 1.58 (1H, d, J = 8.9 Hz), 1.72 (1H, d, J = 8.9 Hz), 1.92-2.06 (2H, m), 3.28 (4H, s a), 3.53 (1H, s), 3.89 (1H, s), 3.93 (4H, s a), 7.4 7-7.54 (1H, m), 8.07-8.13 (1H, m), 8.10 (1H, s), 8.20 (1H, dd, J = 2.6, 6.3 Hz), 9.33 (1H, s a); IEN+: 484; [α] _D : -65.5 (c = 0.535, MeOH); Temp: 178.2
134	4	RMN: 1, 1.15 (6H, s), 1.27-1.40 (4H, m), 1.77-1.90 (4H, m), 3.25 (1H, s), 3.26 (1H, s), 3.67 (2H, s), 7.42-7.50 (1H, m), 7.60 (1H, ddd, J = 2.8, 4.2, 9.0 Hz), 7.96-8.02 (1H, m), 8.15 (1H, s), 8.33 (1H, s a), 9.34 (1H, s a); IEN+: 418
135-1	4	RMN: 1.03-1.25 (2H, m), 1.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.72 (1H, d, J = 9.2 Hz), 1.86-2.04 (2H, m), 2.33 (3H, s), 3.25 (4H, s a), 3.51 (1H, s), 3.81 (1H, s), 3.90 (4H, s a), 6.95-7.08 (1H, m), 7.26-7.41 (3H, m), 7.97 (1H, s), 9.65 (1H, s a); IEN+: 412
135-2	4	RMN: 1.08-1.18 (1H, m), 1.19-1.29 (1H, m), 1.58 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.91-2.07 (2H, m), 2.37 (3H, s), 3.29 (4H, s a), 3.56 (1H, s), 3.85 (1H, s), 3.94 (4H, s a), 7.03-7.13 (1H, m), 7.31-7.43 (3H, m), 8.02 (1H, s), 9.86 (1H, s a); IEN+: 412; [α] _D : -89.3 (c = 0.44, MeOH)
136-1	4	RMN: 1.03-1.25 (2H, m), 1.55 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 1.90-2.02 (2H, m), 3.25 (4H, s a), 3.51 (1H, s), 3.77 (3H, s), 3.84 (1H, s), 3.90 (4H, s a), 6.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, s), 7.31 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.99 (1H, s), 9.58 (1H, s a); IEN+: 428
136-2	4	RMN1: 1.07-1.18 (1H, m), 1.18-1.29 (1H, m), 1.59 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.75 (1H, d, J = 9.0 Hz), 1.92-2.07 (2H, m), 3.29 (4H, s a), 3.55 (1H, s), 3.81 (3H, s), 3.88 (1H, s), 3.94 (4H, s a), 6.79 (1H, d, J = 6.9 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.26 (1H, s), 7.35 (1H, dd, J = 6.9, 7.7 Hz), 8.03 (1H, s), 9.66 (1H, s a); IEN+: 428; [α] _D : -78.7 (c = 0.44, MeOH)
137	4	RMN: 1.22-1.33 (4H, m), 1.44-1.53 (1H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.65-1.82 (7H, m), 1.95-2.04 (4H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.26 (2H, s a), 3.09 (1H, s), 3.52-3.98 (9H, m a), 7.98 (1H, s); IEN+: 486

[Tabla 103]

Ej	Sin	Datos
138	4	RMN1: 1,24-1,44 (4H, m), 1,74-1,91 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,69 (1H, s), 3,78 (4H, s a), 7,40-7,52 (2H, m), 7,82-7,94 (1H, m), 8,11 (1H, s), 9,34 (1H, s a); IEN+: 448; Temp: 159,4
139	4	RMN1: 1,27-1,47 (4H, m), 1,74-1,92 (4H, m), 3,16 (1H, s), 3,36 (4H, s a), 3,74 (1H, s), 3,81 (3H, s), 4,20 (4H, s a), 6,83 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,14 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (1H, s), 7,38 (1H, dd, J = 7,4, 7,8 Hz), 8,07 (1H, s), 9,73 (1H, s a); IEN+: 442
140	1	RMN1: 2,00-2,15 (2H, m), 2,80-2,95 (4H, m), 3,15-3,27 (4H, m), 3,75-4,05 (4H, m), 6,96 (1H, dd, J = 8, 2 Hz), 7,28 (1H, t, J = 8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8, 2 Hz), 8,02 (1H, t, J = 2 Hz), 8,11 (1H, s), 8,47 (1H, s); IEN+: 406/408
141	1	RMN1: 1,58-1,84 (8H, m), 1,94-2,12 (4H, m), 2,22-2,46 (6H, m), 3,42-3,68 (4H, m), 5,12 (1H, s), 7,68 (1H, s); IEN+: 432
142	4	RMN1: 1,09-1,19 (2H, m), 1,51 (1H, d, J = 9 Hz), 1,67 (1H, d, J = 9 Hz), 1,87-1,98 (2H, m), 3,19-3,29 (4H, m), 3,56-3,61 (2H, m), 3,8-3,98 (4H, m), 7,06-7,11 (1H, m), 7,28-7,39 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 2 Hz), 8,14 (1H, s a); IEN+: 434
143	4	RMN1: 1,30 (4H, d, J = 7,4 Hz), 1,80 (4H, d, J = 7,4 Hz), 3,15-3,25 (3H, m), 3,29-3,41 (3H, m), 3,68-3,77 (2H, m), 4,04-4,14 (2H, m), 6,63-6,71 (1H, m), 6,77-6,88 (2H, m), 7,27 (1H, c, J = 7,9 Hz), 8,37 (1H, s), 8,51 (1H, s a); IEN+: 430
144	4	RMN1: 1,31 (4H, d, J = 8,8 Hz), 1,79 (4H, d, J = 7,6 Hz), 2,26 (3H, s), 3,15-3,26 (3H, m), 3,26-3,37 (2H, m), 3,45 (1H, s a), 3,68-3,76 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87-6,94 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,26 (1H, s); IEN+: 426
145	4	RMN1: 1,23-1,38 (4H, m), 1,42-1,60 (6H, m), 1,73-1,95 (10H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 3,09-3,26 (3H, m), 3,28-3,43 (2H, m), 3,61-3,76 (3H, m), 4,05-4,19 (2H, m), 8,43 (1H, s); IEN+: 486
146	4	RMN1: 1,13 (6H, s), 1,30 (4H, d, J = 6,8 Hz), 1,44-1,48 (2H, m), 1,49-1,58 (4H, m), 1,75-1,91 (10H, m), 2,23-2,28 (2H, m), 3,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,62 (1H, s a), 4,22 (1H, s a), 8,41-8,55 (2H, m); IEN+: 440
147-1	5	RMN1: 1,11-1,21 (2H, m), 1,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,22-3,33 (4H, m), 3,60 (1H, s a), 3,69 (1H, s a), 3,79-4,14 (4H, s a), 6,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,94-7,01 (2H, m), 7,21 (1H, dd, J = 7,5, 7,4 Hz), 8,15 (1H, s), 8,43 (1H, s a); IEN+: 412; [α] _D : -130,9 (c = 0,555, MeOH)
147-2	5	RMN1: 1,10-1,21 (2H, m), 1,54 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,89-2,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 3,20-3,32 (4H, m), 3,60 (1H, s a), 3,66 (1H, s a), 3,78-4,14 (4H, s a), 6,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,92-6,99 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 7,8, 7,5 Hz), 8,15 (1H, s), 8,36 (1H, s a); IEN+: 412; [α] _D : +132,20 (c = 0,295, MeOH)

[Tabla 104]

Ej	Sin	Datos
148	4	RMN1: 1,03-1,13 (2H, m), 1,46-1,53 (1H, m), 1,61-1,69 (1H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 1,87-1,99 (5H, m), 2,01-2,12 (2H, m), 2,22-2,36 (3H, m), 2,36-2,50 (2H, m), 2,45-2,52 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,85 (1H, s), 3,93 (4H, s a), 4,30 (4H, s a), 8,03 (1H, s); IEN+: 492
149	4	RMN1: 1,21-1,37 (4H, m), 1,68-1,87 (6H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,03-2,13 (3H, m), 2,25-2,38 (3H, m), 2,38-2,47 (2H, m), 2,47-2,54 (1H, m), 3,09 (1H, s), 3,29 (4H, s a), 3,56 (1H, s), 3,82 (4H, s a), 8,11 (1H, s); IEN+: 506
150	4	RMN1: 1,05-1,13 (2H, m), 1,44-1,54 (2H, m), 1,55-1,63 (2H, m), 1,64-1,78 (4H, m), 1,87-2,03 (6H, m), 2,06-2,15 (2H, m), 2,26 (2H, s a), 3,50 (1H, s), 3,64-4,03 (9H, m a), 7,98 (1H, s); IEN+: 472; [α] _D : -69,9 (c = 0,505, MeOH)
151	4	RMN1: 1,08-1,25 (2H, m), 1,58 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,04 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,95 (4H, s a), 6,88 (1H, dd, J = 8,0, 9,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,0, 15,2 Hz), 7,47 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,73 (1H, d, J = 11,9 Hz), 8,10 (1H, s), 9,35 (1H, s a); IEN+: 416; [α] _D : -84,8 (c = 0,42, MeOH)
152-1	4	RMN1: 1,10-1,21 (2H, m), 1,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,91-2,02 (2H, m), 3,28 (4H, s a), 3,61 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 3,77-4,16 (4H, m), 6,75 (1H, dt, J = 2,3, 8,0 Hz), 6,89-6,99 (2H, m), 7,32 (1H, c, J = 7,6 Hz), 8,27 (1H, s), 8,70 (1H, s a); IEN+: 416; [α] _D : -130,8 (c = 0,500, MeOH)
152-2	4	RMN1: 1,10-1,21 (2H, m), 1,56 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 1,90-2,01 (2H, m), 3,19-3,36 (4H, m), 3,61 (1H, s a), 3,65 (1H, s a), 3,78-4,17 (4H, m), 6,73 (1H, dt, J = 8,2, 2,1 Hz), 6,90 (1H, dt, J = 4,4, 3,9 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 7,6, 1,6 Hz), 7,31 (1H, c, J = 7,7 Hz), 8,26 (1H, s), 8,62 (1H, s a); IEN+: 416; [α] _D : +120,00 (c = 0,310, MeOH)
153-1	4	RMN1: 1,11-1,19 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,70 (1H, d, J = 9,1 Hz), 1,91-1,99 (2H, m), 3,26 (4H, s a), 3,60 (1H, s a), 3,67 (1H, s a), 3,73 (3H, s), 3,78-4,64 (4H, m), 6,56 (1H, dd, J = 1,9, 8,1 Hz), 6,68 (1H, t, J = 2,2 Hz), 6,70-6,75 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,2 (1H, s), 8,40 (1H, s a); IEN+: 428; [α] _D : -136,0 (c = 0,520, MeOH)
153-2	4	RMN1: 1,11-1,19 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9 Hz), 1,91-1,99 (2H, m), 3,2-3,3 (4H, m), 3,61 (1H, s a), 3,66 (1H, s a), 3,79 (3H, s), 3,85-4,16 (4H, m), 6,55 (1H, dd, J = 2,1, 8,1 Hz), 6,68 (1H, t, J = 2,1 Hz), 6,72 (1H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,2 (1H, s), 8,39 (1H, s a); IEN+: 428; [α] _D : +119,85 (c = 0,30, MeOH)
154	4	RMN1: 1,29 (4H, d, J = 7,6 Hz), 1,79 (4H, d, J = 7,6 Hz), 3,13-3,23 (3H, m), 3,27-3,36 (3H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 4,03-4,13 (2H, m), 6,97-7,03 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,29 (1H, s), 8,36 (1H, s a); IEN+: 464/466
155	1	RMN1: 1,58-1,86 (8H, m), 1,95-2,13 (4H, m), 2,22-2,50 (6H, m), 3,09-3,28 (2H, m), 3,62-3,92 (2H, m), 5,15 (1H, s), 7,84 (1H, s) IEN+: 480

[Tabla 105]

Ej	Sin	Datos
156	1	RMN1: 1,41-1,82 (18H, m), 2,31 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,08-3,92 (10H, m), 4,10-4,22 (1H, m), 5,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,81 (1H, s); IEN+: 420
157	4	RMN1: 1,17-1,35 (4H, m), 1,71-1,86 (4H, m), 3,15-3,35 (5H, m), 3,42 (1H, s a), 3,67-3,77 (5H, m), 4,04-4,1 (2H, m), 6,5 (1H, dd, J = 2,1, 8,2 Hz), 6,6-6,65 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,26 (1H, s a), 8,31 (1H, s); IEN+: 44 2
158-1	4	RMN1: 1,07-1,2 (2H, m), 1,42-1,62 (8H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,78-1,87 (7H, m), 1,9-2 (2H, m), 2,21-2,27 (2H, m), 3,2-3,34 (4H, m), 3,55-4,1 (6H, m), 8,15 (1H, s); IEN+: 472
158-2	4	RMN1: 1,07-1,2 (2H, m), 1,42-1,62 (8H, m), 1,65-1,73 (1H, m), 1,78-1,87 (7H, m), 1,9-2 (2H, m), 2,21-2,27 (2H, m), 3,2-3,34 (4H, m), 3,55-4,1 (6H, m), 8,15 (1H, s); IEN+: 472
159	4	RMN1: 1,07-1,18 (1H, m), 1,20-1,30 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,94-2,07 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,56 (1H, s), 3,87 (1H, s), 3,88 (3H, s), 3,93 (4H, s a), 7,14-7,23 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,43-7,51 (1H, m), 8,02 (1H, s), 9,78 (1H, s a); IEN+: 446; [α] _D : -69,6 (c = 0,51, MeOH)
160	4	RMN1: 1,09-1,17 (1H, m), 1,19-1,28 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,06 (2H, m), 2,30 (3H, s), 3,29 (4H, s a), 3,55 (1H, s), 3,85 (1H, s), 3,93 (4H, s a), 7,21-7,29 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m), 7,46-7,51 (1H, m), 8,00 (1H, s), 9,84 (1H, s a); IEN+: 430; [α] _D : -75,6 (c = 0,55, MeOH)
161	4	RMN1: 1,09-1,22 (2H, m), 1,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,70 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,01 (2H, m), 2,22 (3H, s), 3,21-3,35 (4H, m), 3,60 (1H, s a), 3,68 (1H, s a), 3,77-4,16 (4H, m), 7,00-7,06 (1H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 8,06 (1H, s), 8,43 (1H, s a); IEN+: 430
162	4	RMN1: 1,11-1,21 (2H, m), 1,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,01 (2H, m), 3,21-3,33 (4H, m), 3,60 (1H, s a), 3,70 (1H, s a), 3,78-4,14 (4H, m), 3,82 (3H, s), 6,70-6,76 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 7,6, 2,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 11,2, 8,6 Hz), 8,14 (1H, s), 8,49 (1H, s a); IEN+: 446
163-1	5	RMN1: 1,09-1,21 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,89-2,00 (2H, m), 3,18-3,34 (4H, m), 3,57 (1H, s a), 3,61 (1H, s a), 3,77-4,13 (4H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,64 (1H, s a); BAR+: 484
163-2	5	RMN1: 1,09-1,22 (2H, m), 1,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,89-2,00 (2H, m), 3,18-3,34 (4H, m), 3,56 (1H, s a), 3,61 (1H, s a), 3,77-4,32 (4H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 8,20 (1H, s), 8,62 (1H, s a); BAR+: 484

[Tabla 106]

Ej	Sin	Datos
164	4	RMN1: 1,3 (4H, d, J = 9,6 Hz), 1,78 (4H, d, J = 8,4 Hz), 2,26 (3H, d, J = 1,6 Hz), 3,18 (3H, s a), 3,31 (2H, s a), 3,4 (1H, s a), 3,7 (2H, s a), 4,08 (2H, s a), 6,9 (2H, c, J = 7,3 Hz), 7 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,98 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,07 (1H, s a); IEN+: 444; Temp: 184,1
165	4	RMN1: 1,31 (4H, d, J = 8,4 Hz), 1,79 (4H, d, J = 8,4 Hz), 2,23 (3H, s), 3,11-3,47 (6H, m), 3,7 (2H, s a), 4,08 (2H, s a), 6,81-6,89 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8, 11,2 Hz), 7,97 (1H, d, J = 2 Hz), 8,15 (1H, s a); IEN+: 444; Temp: 172,9
166	4	RMN1: 1,22-1,39 (4H, m), 1,72-1,90 (4H, m), 2,21 (3H, s), 3,13-3,39 (5H, m), 3,48 (1H, s a), 3,71 (2H, s a), 4,08 (2H, s a), 6,93-7,00 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 6,8, 2,4 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,17 (1H, s), 8,29 (1H, s a); IEN+: 444
167	4	RMN1: 1,23-1,38 (4H, m), 1,73-1,86 (4H, m), 2,26 (3H, s), 3,15-3,27 (3H, m), 3,27-3,42 (3H, m), 3,72 (2H, s a), 4,08 (2H, s a), 6,96 (1H, dd, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,29 (1H, s), 8,40 (1H, s a); IEN+: 460/462; Temp: 186,5
168	4	RMN1: 1,07-1,16 (1H, m), 1,18-1,27 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,06 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,55 (1H, s), 3,90 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,40-7,48 (1H, m), 7,65-7,71 (1H, m), 8,07-8,13 (1H, m), 8,08 (1H, s), 9,69 (1H, s a); IEN+: 494; [α] _D : -67,5 (c = 0,48, MeOH)
169	4	RMN1: 1,07-1,16 (1H, m), 1,17-1,26 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,91-2,04 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,89 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,28 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 7,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,00 (1H, s), 8,11 (1H, s), 9,57 (1H, s a); IEN+: 476; [α] _D : -72,7 (c = 0,44, MeOH)
170	4	RMN1: 1,06-1,15 (1H, m), 1,16-1,25 (1H, m), 1,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,05 (2H, m), 3,29 (4H, s a), 3,54 (1H, s), 3,92 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,60 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 2,5, 8,9 Hz), 8,13 (1H, s), 8,14 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,47 (1H, s a); IEN+: 466; [α] _D : -74,4 (c = 0,48, MeOH)
171	4	RMN1: 1,07-1,16 (1H, m), 1,18-1,28 (1H, m), 1,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 1,92-2,05 (2H, m), 2,36 (3H, s), 3,29 (4H, s a), 3,55 (1H, s), 3,89 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,40 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,79 (1H, s), 8,06 (1H, s), 9,80 (1H, s a); IEN+: 446; [α] _D : -82,3 (c = 0,46, MeOH)
172	4	RMN1: 1,06-1,25 (2H, m), 1,57 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 1,92-2,05 (2H, m), 3,28 (4H, s a), 3,53 (1H, s), 3,92 (1H, s), 3,94 (4H, s a), 7,50-7,58 (2H, m), 7,96-8,04 (1H, m), 8,13 (1H, s), 9,39 (1H, s a); IEN+: 450; [α] _D : -79,1 (c = 0,54, MeOH)

[Tabla 107]

Ej	Sin	Datos
173	4	RMN1: 1,23-1,46 (4H, m), 1,75-1,91 (4H, m), 3,15 (1H, s), 3,35 (4H, s a), 3,72 (1H, s), 3,72 (4H, s a), 7,41-7,49 (1H, m), 7,64 (1H, dd, J = 2,8, 4,2, 8,8 Hz), 8,04 (1H, dd, J = 2,8, 6,2 Hz), 8,11 (1H, s), 9,65 (1H, s a); IEN+: 508
174	4	RMN1: 1,25-1,45 (4H, m), 1,75-1,90 (4H, m), 3,14 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,69 (1H, s), 3,79 (4H, s a), 7,28 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 7,7, 8,1 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,95 (1H, s), 8,14 (1H, s), 9,40 (1H, s a); IEN+: 490
175	4	RMN1: 1,23-1,45 (4H, m), 1,74-1,90 (4H, m), 3,13 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,68 (1H, s), 3,78 (4H, s a), 7,59 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 2,4, 8,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,16 (1H, s), 9,28 (1H, s a); IEN+: 480
176	4	RMN1: 1,24-1,45 (4H, m), 1,76-1,91 (4H, m), 2,35 (3H, s), 3,14 (1H, s), 3,33 (4H, s a), 3,67 (1H, s), 3,79 (4H, s a), 7,37 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,5 (1H, dd, J = 1,4, 8,2 Hz), 7,81 (1H, s a), 8,09 (1H, s), 9,24 (1H, s a); IEN+: 460
177	4	RMN1: 1,24-1,43 (4H, m), 1,74-1,91 (4H, m), 3,13 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,67 (1H, s), 3,77 (4H, s a), 7,50-7,55 (1H, m), 7,91-7,97 (1H, m), 7,96 (1H, s), 8,16 (1H, s), 9,18 (1H, s a); IEN+: 464
178	4	RMN1: 1,24-1,46 (4H, m), 1,79-1,91 (4H, m), 2,30 (3H, s), 3,16 (1H, s), 3,35 (4H, s a), 3,73 (1H, s), 3,79 (4H, s a), 7,22-7,31 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,44-7,51 (1H, dd, J = 2,2, 6,8 Hz), 8,02 (1H, s), 9,71 (1H, s a); IEN+: 444
179	4	RMN1: 1,24-1,43 (4H, m), 1,74-1,90 (4H, m), 3,13 (1H, s), 3,34 (4H, s a), 3,67 (1H, s), 3,77 (4H, s a), 6,96-7,02 (1H, m), 7,65-7,68 (1H, m), 7,70 (1H, d, J = 2 Hz), 8,21 (1H, s), 9,25 (1H, s a); IEN+: 464; Temp: 146
180	4	RMN1: 1,24-1,41 (4H, m), 1,76-1,89 (4H, m), 3,13 (1H, s), 3,33 (4H, s a), 3,67 (1H, s), 3,78 (4H, s a), 7,18 (1H, s), 7,85 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,22 (1H, s), 9,30 (1H, s a); IEN+: 480

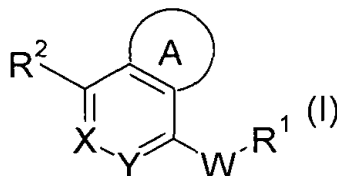
Aplicabilidad industrial

- 5 El compuesto como principio activo del medicamento de la presente invención tiene una acción agonista potente sobre un receptor cannabinoide de tipo 2 y tiene una excelente acción farmacológica sobre la base de la acción agonista. En consecuencia, la composición farmacéutica de la presente invención puede usarse como un agente para prevenir o tratar enfermedades relacionadas con el receptor cannabinoide de tipo 2, tales como la enfermedad inflamatoria y el dolor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I) o una sal del mismo,

[Quím. 13]



5

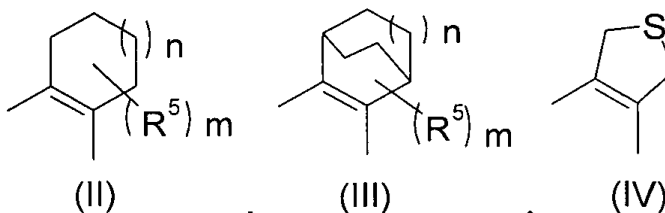
(en la que,

10 X e Y representan CH, alquilo C-inferior o N, en la que ya sea X o Y representa N,
 W representa -NH-, -N(alquilo inferior)-, -O-, -S-, -S(O)- o -S(O)₂-,
 R¹ representa cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo
 D, arilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D, un heterociclo
 15 aromático que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D o un
 heterociclo no aromático que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre el grupo D,
 R² representa -Z-NR³R⁴ o -Z-amino cíclico que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados
 entre el grupo D, y
 el grupo D incluye

20 (1) halógeno,
 (2) -OH y -SH,
 (3) ciano y nitro,
 (4) cicloalquilo, -O-cicloalquilo y -C(O)-cicloalquilo, que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o
 más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -
 O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,
 25 (5) arilo, -O-arilo y -C(O)-arilo, que pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos
 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-
 alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,
 (6) un heterociclo aromático, -O-heterociclo aromático y -C(O)-heterociclo aromático, que pueden estar
 respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo
 30 inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,
 (7) un heterociclo no aromático, -O-heterociclo no aromático y -C(O)-heterociclo no aromático, que pueden
 estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo
 inferior, halógeno, -OH, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior,
 (8) -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH-C(O)-alquilo inferior, -NH-alquilo inferior, -N(alquilo
 35 inferior)₂, -CONH-alquilo inferior y CON(alquilo inferior)₂, en los que los restos alquilo inferior pueden estar
 respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -
 OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior,
 (9) NH₂ y CONH₂,
 (10) -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior y -S(O)₂-alquilo inferior, en los que los restos alquilo inferior
 40 pueden estar respectivamente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste
 en halógeno, -OH, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, y
 (11) alquilo inferior y -O-alquilo inferior que pueden estar respectivamente sustituidos con un grupo o grupos
 seleccionados entre los sustituyentes descritos en los apartados anteriores (1) a (10).

45 A representa un grupo representado por las Fórmulas (II), (III) o (IV),

[Quím. 14]



R₃ representa H o alquilo inferior,

R⁴ representa alquilo inferior sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior,

los R⁵ son iguales o diferentes entre sí y representan alquilo inferior o halógeno,

los Z son iguales o diferentes entre sí y representan -C(O)-, -CH₂- o -S(O)₂-,

los m son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 0 a 10, y

los n son iguales o diferentes entre sí y representan un número entero de 0 a 2);

en la que el alquilo inferior es un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono;

el cicloalquilo es un grupo de anillo hidrocarburo saturado que tiene de 3 a 10 átomos de carbono;

el arilo es un grupo de anillo hidrocarburo aromático, de monocíclico a tricíclico, que tiene de 6 a 14 átomos de carbono;

el heterociclo aromático es un heterociclo aromático de 5 a 6 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S como átomos constituyentes del anillo;

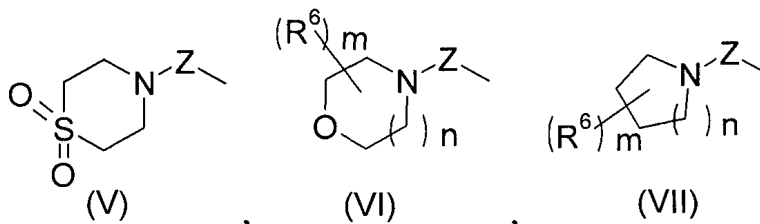
el heterociclo no aromático es un heterociclo no aromático de 4 a 7 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, N y S como átomos constituyentes del anillo; y

amino cíclico es un heterociclo no aromático que tiene un átomo de nitrógeno y un enlace en dicho átomo de nitrógeno.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo,

en el que R² representa un grupo representado por las Fórmulas (V), (VI) o (VII), los R⁶ son iguales o diferentes entre sí y representan un alquilo inferior que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, -OH, -O-alquilo inferior, halógeno, cicloalquilo, ciano, -O-alquilenol inferior-OH, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo inferior o -O-halógeno-alquilo inferior.

[Quím. 15]



3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 o una sal del mismo,

en el que R² representa un grupo representado por las Fórmulas (V) o (VI), Z representa -C(O)-, W representa -NH o -O- y la porción A representa un grupo representado por las Fórmulas (II) o (III).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal del mismo,

en el que X representa CH, Y representa N, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH o ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (II) en la que n representa 0 o 1 y m representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1 o 2 y m en la Fórmula (VI) representa 0.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o una sal del mismo,

en el que n en la Fórmula (II) representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1, R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal del mismo,

en el que X representa CH, Y representa N, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH, ii) arilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior, -O-alquilo inferior y -O-halógeno-alquilo inferior o iii) un heterociclo no aromático que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -OH, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (III) en la que n representa 0 o 1 y m representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1 o 2 y m en la Fórmula (VI) representa 0.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 o una sal del mismo,

en el que R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, -O-halógeno-alquilo inferior y halógeno-alquilo inferior, R² representa la Fórmula (V) y W

representa -NH-.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal del mismo,
 en el que X representa N, Y representa CH, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más
 5 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en R⁰, halógeno y -OH o ii) arilo que puede estar sustituido con
 uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-alquilo inferior y
 -O-halógeno-alquilo inferior, la porción A representa un grupo representado por la Fórmula (II), n representa 1, m
 representa 0, n en la Fórmula (VI) representa 1 y m en la Fórmula (VI) representa 0.
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 o una sal del mismo,
 en el que R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que
 consiste en halógeno y halógeno-alquilo inferior, Z representa -C(O)- y R² representa la Fórmula (V).
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o una sal del mismo,
 en el que X representa N, Y representa CH, R¹ representa i) cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más
 15 grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y OH o ii) arilo que puede estar
 sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno, halógeno-
 alquilo inferior, -O-alquilo inferior, -O-halógeno-alquilo inferior, -S-alquilo inferior, -S(O)-alquilo inferior, -S(O)₂-alquilo
 inferior, ciano, -C(O)-alquilo inferior, -C(O)O-alquilo inferior, -NH₂, -NH-alquilo inferior y -N(alquilo inferior)₂, la porción
 20 A representa un grupo representado por la Fórmula (III), n representa 0 o 1, m representa 0, n en la Fórmula (VI)
 representa 1, R⁶ representa -alquilenio inferior-OH y m representa 0 o 1.
11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 o una sal del mismo,
 en el que n en la Fórmula (III) representa 1, R¹ representa fenilo que puede estar sustituido con uno o más grupos
 25 seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo inferior, halógeno y -O-halógeno-alquilo inferior y R² representa
 la Fórmula (V).
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una sal del mismo,
 en el que el compuesto es
 30 {1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 {4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 morfolin-4-il(1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il){4-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il}metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il){4-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-1-il}metanona,
 35 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il){1-[3-(trifluorometil)fenoxi]-5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il}metanona,
 {4-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 {1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)(1-[[3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il){4-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}metanona,
 40 {4-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 {1-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)(1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)(1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-
 il)metanona,
 45 {1-[(3-clorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 {1-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il){4-[(2-fluoro-3-metilfenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}metanona,
 (1,1-dioxidotiormorfolin-4-il){4-[(2-fluoro-5-metilfenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}metanona,
 {4-[(3-cloro-4-metilfenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-1-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona o
 50 {1-[(3-cloro-5-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona.
13. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es {1-[(3-cloro-4-
 fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona.
- 55 14. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es (1,1-
 dioxidotiormorfolin-4-il)(1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il)metanona.
15. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es (1,1-
 dioxidotiormorfolin-4-il)(1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-
 60 il)metanona.
16. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es {1-[(3,4-
 difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiormorfolin-4-il)metanona.
- 65 17. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es
 monoclóhidrato de (-)-{1-[(3-cloro-4-fluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-

dioxidotiomorfolin-4-il)metanona.

- 5 18. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es monoclóhidrato de (-)-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)(1-[[3-(trifluorometoxi)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-il)metanona.
- 10 19. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es monoclóhidrato de (-)-(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)(1-[[4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil]amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-metanoisoquinolin-4-il)metanona.
- 20 20. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el compuesto es monoclóhidrato de {1-[(3,4-difluorofenil)amino]-5,6,7,8-tetrahidro-5,8-etanoisoquinolin-4-il}(1,1-dioxidotiomorfolin-4-il)metanona.
- 15 21. Una composición farmacéutica que comprende:
el compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o una sal del mismo; y
un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 22. Una composición farmacéutica para su uso en la prevención o el tratamiento de enfermedades relacionadas con el receptor cannabinoide de tipo 2, que comprende el compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 o una sal del mismo.
- 25 23. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso de acuerdo con la reivindicación 22,
en donde las enfermedades relacionadas con el receptor cannabinoide de tipo 2 son enfermedades inflamatorias.
- 30 24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso de acuerdo con la reivindicación 22,
en donde las enfermedades relacionadas con el receptor cannabinoide de tipo 2 son dolor.
25. El compuesto o una sal del mismo de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en la prevención o el tratamiento del dolor por artrosis deformante y del dolor por lumbalgia crónica.