

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 638 114**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04	(2006.01)	C07D 231/38	(2006.01)
C07D 267/14	(2006.01)	C07D 231/42	(2006.01)
C07D 265/36	(2006.01)	C07D 267/16	(2006.01)
C07D 215/08	(2006.01)	C07D 333/44	(2006.01)
C07D 498/14	(2006.01)	A61K 31/55	(2006.01)
C07D 513/14	(2006.01)	A61K 31/495	(2006.01)
A61K 31/5517	(2006.01)	A61K 31/38	(2006.01)
A61K 31/553	(2006.01)	A61P 3/00	(2006.01)
C07D 223/16	(2006.01)	A61P 23/00	(2006.01)
C07D 417/10	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2005 PCT/DK2005/000540**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2006 WO06021213**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2005 E 05773384 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.06.2017 EP 1781661**

54 Título: **Antagonistas de la vasopresina V1A**

30 Prioridad:

24.08.2004 EP 04104062
24.08.2004 US 603557 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2017

73 Titular/es:

VANTIA LIMITED (100.0%)
Epsilon House, Enterprise Road, Southampton
Science Park
Southampton SO16 7NS, GB

72 Inventor/es:

ANDRZEJ, ROMAN, BATT;
BAXTER, ANDREW, JOHN;
HEENEY, CELINE;
STOCKLEY, MARTIN, LEE;
ROE, MICHAEL BRYAN;
HUDSON, PETER y
HANDY, RACHEL

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 638 114 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).

Antagonistas de la vasopresina V1A**Descripción**5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos con actividad antagonista de la vasopresina V_{1a} y a composiciones farmacéuticas que comprenden tales compuestos. La presente invención también se refiere al uso de antagonistas de la vasopresina V_{1a} para el tratamiento de ciertos trastornos fisiológicos, tales como la enfermedad de Raynaud y la dismenorrea (dismenorrea primaria y/o dismenorrea secundaria).

Se reivindica prioridad sobre la solicitud de patente EP 04104062 y el número de solicitud de patente de Estados Unidos 60/603557, ambas presentadas el 24 de agosto de 2004.

15 Antecedentes

Las hormonas neurohipofisarias vasopresina (VP) y oxitocina (OT) son nonapéptidos cíclicos secretados por la glándula neurohipófisis.

Hasta ahora solo se ha caracterizado bien un receptor de la OT ha se ha caracterizado bien, mientras que se conocen tres receptores de la VP. Estos se denominan receptores V_{1a} , V_{1b} y V_2 .

La vasopresina actúa sobre los vasos sanguíneos, donde es un potente vasoconstrictor, y sobre los riñones, donde estimula reabsorción de agua, lo que da lugar a un efecto antidiurético.

Los receptores V_{1a} , V_{1b} , and V_2 , además del de la OT, son miembros de la superfamilia de siete receptores transmembrana conocidos como receptores acoplados a proteína G. El receptor V_{1a} participa en la activación de la fosfolipasa C y la movilización de calcio intracelular. La localización de los receptores incluye las plaquetas de la sangre, los vasos sanguíneos, los hepatocitos, el cerebro y el cuello uterino. Así, un antagonista de V_{1a} puede tener efectos sobre cualquiera de estos tejidos o sobre todos ellos. Por ejemplo, se ha citado que los antagonistas selectivos de V_{1a} tienen utilidad clínica en la dismenorrea, el parto prematuro, la hipertensión, la enfermedad de Raynaud, el edema cerebral, la cinetosis, la hiperlipidemia, el cáncer de pulmón microcítico, la depresión, la ansiedad, la hipopotasemia, la cirrosis hepática y la insuficiencia cardíaca congestiva.

Con respecto a la dismenorrea, se ha propuesto que la actividad del miometrio se incrementa notablemente en las mujeres con dismenorrea durante la menstruación. Se ha propuesto que la isquemia del miometrio causada por el aumento de la contractilidad uterina podría explicar el dolor menstrual. Adicionalmente, el primer día de la menstruación, se han medido concentraciones plasmáticas más altas de vasopresina en las mujeres dismenorreicas que en los controles.

En mujeres sanas sin dismenorrea, la infusión intravenosa de lisina-vasopresina dio como resultado una disminución del flujo sanguíneo uterino, aumento de la contractilidad uterina y dolor similar a la dismenorrea de leve a moderado, siendo estos efectos inhibidos por un antagonista selectivo de los receptores V_{1a} humanos. (Bossmar, T. et al., BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (1997 Apr), 104(4), 471-7). También se sabe que la vasopresina contrae las arterias uterinas humanas de una forma dependiente de la dosis y mediada por V_{1a} .

La evidencia anterior sugiere que un antagonista de V_{1a} sería un tratamiento apropiado y eficaz para la dismenorrea (dismenorrea primaria y/o dismenorrea secundaria). Otra evidencia se obtiene del estudio clínico llevado a cabo en el antagonista selectivo de V_{1a} SR49059 ("Effect of SR49059, an orally active V_{1a} vasopressin receptor antagonist, in the prevention of dysmenorrhea". Brouard, R. et al., BRITISH JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY (2000), 107(5), 614-619). Se descubrió que hubo una disminución relacionada con la dosis del dolor y una disminución relacionada con la dosis de la cantidad de analgésico adicional tomado en comparación con los pacientes que tomaban placebo.

La solicitud de patente internacional WO 03/016316 A1, publicada el 27 de febrero de 2003, divulga un número de compuestos que se reivindica que son agonistas de la oxitocina y que son útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. No se notifica actividad antagonista de V_{1a} alguna. La solicitud de patente europea EP 1 449 844 A1, publicada el 25 de agosto de 2004, da a conocer un número de compuestos que se reivindican que son antagonistas de V_{1a} y que son útiles en el tratamiento de la dismenorrea primaria.

Existe la necesidad de tratamientos para afecciones que están asociadas con los receptores de V_{1a} . Sigue existiendo la necesidad de antagonistas de V_{1a} alternativos. La síntesis simple y la disponibilidad oral son características deseables adicionales.

65 Divulgación de la invención

La invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

De acuerdo con un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos tal como se define en las reivindicaciones, preferentemente antagonistas de VP, y, en particular, antagonistas específicos del receptor V_{1a} sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

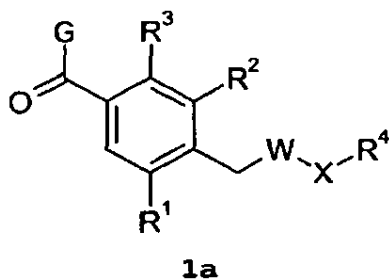
Según otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden estos compuestos, composiciones que son útiles para el tratamiento de, entre otras cosas, la dismenorrea (dismenorrea primaria y/o dismenorrea secundaria).

Según otro aspecto, la presente invención se refiere al uso de los compuestos para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de la dismenorrea.

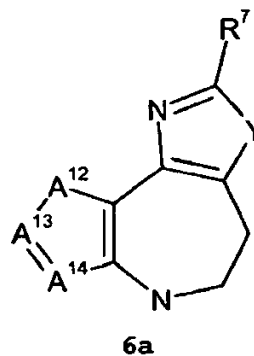
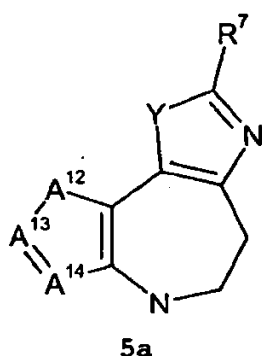
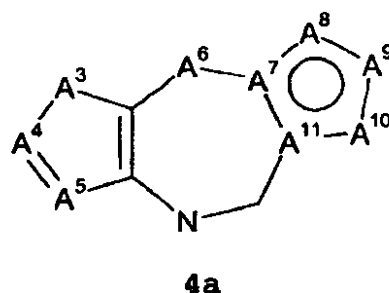
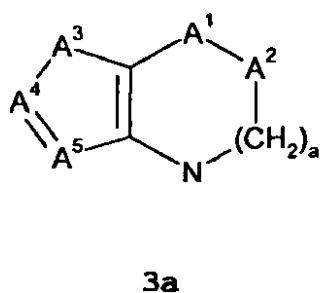
En el presente documento también se divulga el uso médico y el uso en el tratamiento de los compuestos y composiciones mencionados anteriormente y métodos terapéuticos en los que se usan los compuestos y composiciones mencionados anteriormente.

Descripción detallada de la invención

Según un aspecto, la invención se refiere a un compuesto según la fórmula general 1a o un compuesto que es un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en la que G es un grupo seleccionado de entre la fórmula general 2a, 3a, 4a, 5a y 6a.



en la que:

- A¹ se selecciona de entre CH₂, CH(OH), NH, N–alquilo, O y S;
 A² se selecciona de entre CH₂, CH(OH), C(=O) y NH;
 5 A³ y A¹² se seleccionan independientemente de entre S, NH, N–alquilo, –C(R⁸) = CH–, –C(R⁸) = N–, –N = C(R⁸)– y –CH=C(R⁸)–;
 A⁴ y A¹³ se seleccionan independientemente de entre C(R⁹) y N;
 A⁵ y A¹⁴ se seleccionan independientemente de entre C(R¹⁰) y N;
 A⁶ se selecciona de entre CH₂, NH, N–alquilo y O;
 10 A⁷ y A¹¹ seleccionan independientemente de entre C y N;
 A⁸ y A⁹ se seleccionan independientemente de entre CH, N, NH, N(CH₂)_bR¹¹ y S;
 A¹⁰ se selecciona de entre –CH=CH–, CH, N, NH, N–(CH₂)_b–R¹¹ y S; en el que el anillo constituido por A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ es aromático;
 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, O–alquilo, NO₂, F, Cl y Br;
 15 R⁴ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, –(CH₂)_c–R¹², y



- 25 R⁷ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo y –(CH₂)_g–R¹⁴; y
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂; con las condiciones de que cuando G es **3a**, y R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o –(CH₂)_c–R¹², el anillo que contiene A³, A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo) o N(alquilo)₂; y
 30 cuando G es **4a**, y R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o –(CH₂)_c–R¹², y A⁸ es NH, NCH₃ o S, el anillo que contiene A³, A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo) o N(alquilo)₂;
 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O–alquilo, S–alquilo, O–acilo, NH₂, NH–alquilo, N(alquilo)₂, NH–acilo, N(alquilo)–acilo, CO₂H, CO₂–alquilo, CONH₂, CONH–alquilo,
 35 CON(alquilo)₂, CN y CF₃;
 R¹³ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, –(CH₂)_n–R¹⁵ y Z–R¹⁶;
 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, F, OH, O–alquilo, S–alquilo, O–acilo, NH₂, NH–alquilo, N(alquilo)₂, NH–acilo, N(alquilo)–acilo, CO₂H, CO₂–alquilo, CO–alquilo, CO–arilo, CONH₂, CONH–alquilo, CON(alquilo)₂, alqueno–CO₂–alquilo, alqueno–arilo, CN y CF₃;
 40 R¹⁶ se selecciona de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, O–arilo, –(CH₂)_i–R¹⁷, ciclopropil–arilo y O–(CH₂)_i–R¹⁷;
 R¹⁷ se selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O–alquilo, S–alquilo, O–acilo, NH₂, NH–alquilo, N(alquilo)₂, NH–acilo, N(alquilo)–acilo, CO₂H, CO₂–alquilo, CONH₂, CONH–alquilo, CON(alquilo)₂, CN y CF₃; W¹⁷ se selecciona de entre O y NH;
 45 X se selecciona de entre (CH₂)_m, C(=O) y S(=O)_j
 Y se selecciona de entre O, S, NH y N–alquilo;
 Z se selecciona de entre –C(=O), –C(=O)–O y –S(=O)_k;
 en el que alquilo se selecciona de residuos de hidrocarburo saturados que incluyen grupos lineales de hasta 10 átomos (C₁–C₁₀), grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos (C–C₁₀), grupos cíclicos de entre 3 y 8 átomos (C₃–) y
 50 combinaciones de grupos lineales, ramificados y cíclicos;
 a se selecciona de entre 1 y 2;
 b y c se seleccionan independientemente de entre 0, 1, 2 y 3;
 d y e se seleccionan independientemente de entre 1 y 2;
 g, h e i se seleccionan independientemente de entre 1, 2 y 3;
 55 j y k se seleccionan independientemente de entre 1 y 2; y
 m y n se seleccionan independientemente de entre 0, 1 y 2;
 en el que al menos uno de R¹, R² y R³ es distinto de hidrógeno y en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula general **1a** no es (4–aminometil–3–metilfenil)–(5H,11H–benzo[e]pirrolo[1,2–a][1,4]diazepin–10–yl)metanona



Según un aspecto, R¹⁶ se puede seleccionar adicionalmente de entre O–alquilo y O–alquenilo, y Z es diferente de –C(=O)–O.

Parece que los compuestos de fórmula **1a** según la reivindicación 1 están sujetos a las siguientes restricciones.

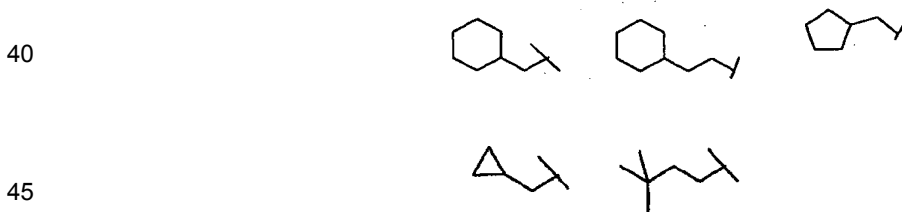
- 5 Cuando G es **3a**, y R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o –(CH₂)_c–R¹², el anillo que contiene A³, A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo) o N(alquilo)₂. Cuando G es **4a**, R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o –(CH₂)_c–R¹², y A⁸ es NH, NCH₃ o S, el anillo que contiene A³, A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo) o N(alquilo)₂. El anillo constituido por A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ es aromático, y por consiguiente los grupos deben satisfacer ciertos requisitos. Cuando A¹⁰ es –CH=CH– el anillo es un anillo de seis miembros. Como tal, sólo puede comprender átomos del tipo –C(R) = y –N =. Por lo tanto, A⁷ y A¹¹ deben ser ambos C, y A⁸ y A⁹ deben ser CH o N. Cuando A¹⁰ no es –CH=CH–, el anillo es un anillo de cinco miembros. En este caso uno, y sólo uno, de los átomos en el anillo debe ser S o un nitrógeno trigonal. En este contexto, un "nitrógeno trigonal" es un átomo de nitrógeno unido covalentemente a tres átomos diferentes. Dos de estos átomos son vecinos inmediatos del átomo de nitrógeno en el anillo de cinco miembros. El tercero es un hidrógeno, carbono u otro átomo unido al anillo de cinco miembros. Por lo tanto, se deduce que, cuando A¹⁰ no es –CH=CH–, uno (y solo uno) de A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ deben ser S o un nitrógeno trigonal. Por lo tanto, la selección de A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ está sujeta a las siguientes restricciones.

- 20 Si A¹⁰ no es –CH=CH–, uno de A⁸, A⁹ y A¹⁰ es NH, N–(CH₂)_b–R¹¹ o S o uno de A⁷ y A¹¹ es N. No más de uno de A⁸, A⁹ y A¹⁰ pueden ser NH, N–(CH₂)_b–R¹¹ o S. A⁷ y A¹¹ pueden no ser simultáneamente N. Ni A⁷ ni A¹¹ puede ser N si uno de A⁸, A⁹ y A¹⁰ es NH, N–(CH₂)_b–R¹¹ o S.

De acuerdo con aspectos de la invención, las realizaciones adicionales y preferentes de la invención son como se indican a continuación, en la descripción y las reivindicaciones.

- 25 El término "alquilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen:

- grupos lineales de hasta 10 átomos (C₁–C₁₀). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₁–metilo, C₂–etilo, C₃–propilo y C₄–n–butilo.
- 30 - grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos (C₃–C₁₀). Ejemplos de tales grupos alquilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₃–iso–propilo, C₄–sec–butilo, C₄–iso–butilo, C₄–terc–butilo y C₅–neo–pentilo;
- grupos cíclicos de entre 3 y 8 átomos (C₃–). Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₃–ciclopropilo, C₄–ciclobutilo, C₅–ciclopentilo y C₆–ciclohexilo;
- 35 - combinaciones de grupos lineales, ramificados y cíclicos. Ejemplos de tales compuestos incluyen, pero no se limitan a los mismos,



El término "alcoxi" se utiliza para denotar los grupos O–alquilo.

- 50 El término "alquenilo" incluye residuos de hidrocarburos saturados que incluyen

- grupos lineales de entre dos y seis átomos (C₂–C₆). Ejemplos de tales grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₂–vinilo, C₃–1–propenilo, C₃–alilo y C₄–2–butenilo;
- grupos ramificados de entre 3 y 8 átomos (C₃–). Ejemplos de tales grupos alquenilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₄–2–metil–2–propenilo y C₆–2,3–dimetil–2–butenilo;
- 55 - grupos cíclicos de entre 3 y 8 átomos (C–). Ejemplos de tales grupos incluyen, pero no se limitan a los mismos, C₅–3–ciclopentenilo y C₆–1–ciclohexenilo.

- 60 El término "arilo" incluye fenilo opcionalmente sustituido y naftilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de tales grupos arilo incluyen, pero no se limitan a los mismos, fenilo, 2–tolilo, 3–clorofenilo, 4–clorofenilo, 3–fluorofenilo, 2–metoxifenilo, 3–metoxifenilo, 4–metoxifenilo, 2, 5–difluorofenilo, 1 naftilo y 2–naftilo.

El término "heteroarilo" incluye pero no se limitan a los mismos, piridilo, 2–cloropiridilo, 4–metilpiridilo, tienilo, 3–clorotienil, 2,3–dimetiltiofenilo, furilo, 2–metilfurilo, pirrol, N–metilpirrol, oxazol, imidazol, pirazol y triazol.

- 65 El término "acilo" indica un grupo R–C(=O), en el que R es H, un resto de hidrocarburo saturado o insaturado de

hasta siete átomos de carbono o un grupo fenilo opcionalmente sustituido, piridilo opcionalmente sustituido o tienilo opcionalmente sustituido. Ejemplos de grupos acilo incluyen pero no se limitan a los mismos: formilo, acetilo, pivaloilo, benzoilo y nicotinoilo.

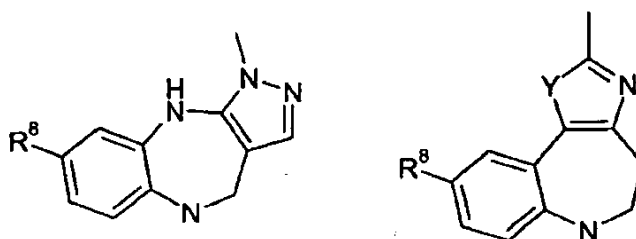
5 Ciertos compuestos de la presente invención son capaces de formar sales con ácidos o bases. Por ejemplo, los compuestos que contienen uno o más átomos de nitrógeno básicos pueden formar sales de adición con ácidos minerales y orgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido metanosulfónico, ácido cítrico y ácido benzoico. Los compuestos que contienen grupos ácidos pueden formar sales con bases. Ejemplos de tales sales incluyen las sales de sodio, potasio, calcio, trietilamonio y tetraetilamonio. Además, los compuestos que tienen grupos tanto ácidos como básicos pueden formar sales internas (zwitteriones). En la medida en que estas sales son farmacéuticamente aceptables, se incluyen dentro del alcance de la invención.

15 Ciertos compuestos dentro del alcance de la presente invención pueden existir como tautómeros. Por ejemplo, cuando G^1 es de fórmula general **4a** (**4b**, **4c**, **4d**) y X^2 es NH, imidazol resultante puede existir como su tautómero que se define por G^1 como la fórmula 5a general **5a** (**5b**, **5c**, **5d**) y X^2 como NH. Se considera que todos estos tautómeros están dentro del alcance de la presente invención.

20 Los compuestos según la presente invención pueden tener uno o más centros estereogénicos ("átomos de carbono asimétricos") y, por tanto, pueden exhibir isomería óptica. El alcance de la presente invención incluye todos los epímeros, enantiómeros y diastereómeros de compuestos de acuerdo con la presente invención, incluyendo isómeros individuales, mezclas y racematos.

Según un aspecto, se prefiere que G se seleccione de entre:

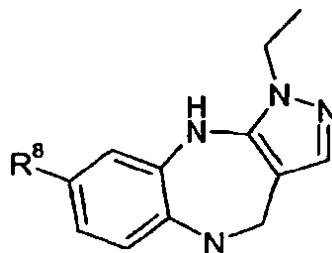
25



30

35

40

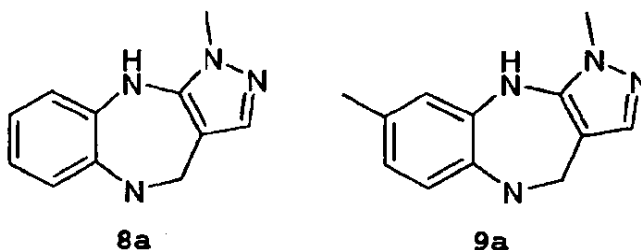


45

Según un aspecto, además se prefiere que G se seleccione de entre:

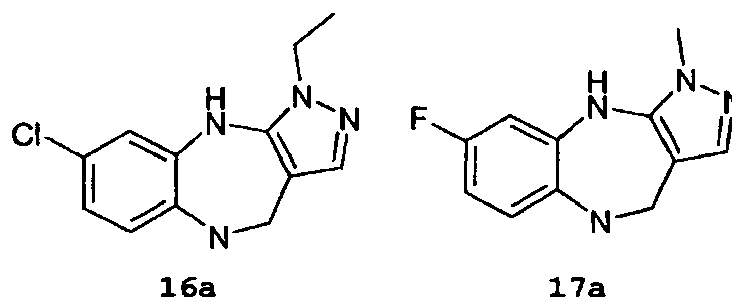
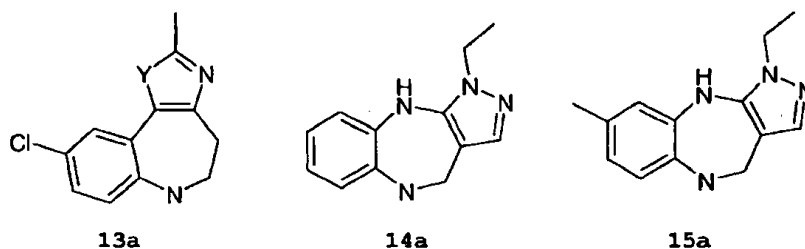
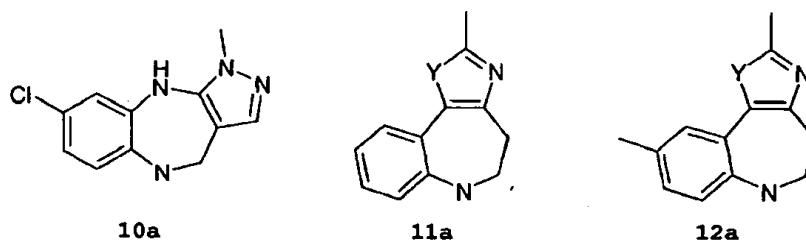
50

55



60

65



35

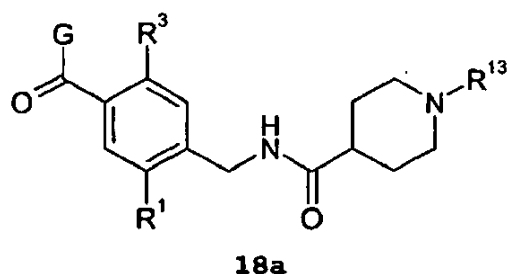
Según un aspecto, se prefiere que al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 se seleccione de entre metilo, cloro y flúor, y los otros sean hidrógeno.

40

De acuerdo con diferentes aspectos, se prefiere que W sea NH; R^4 sea alquilo; d sea 2 y e sea 2; R^{13} sea alquilo y/o n sea 0.

45

Según un aspecto, se prefiere que R^2 sea H, R^4 sea una piperidina, en la que d es 2 y e es 2, W es NH, X es C(=O) y n es 0, como se muestra en la fórmula **18a**:

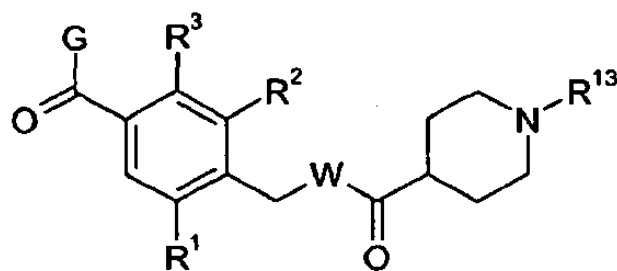


60

en la que R^1 se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R^3 es H; o R^1 es H, y R^3 se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R^{13} es alquilo.

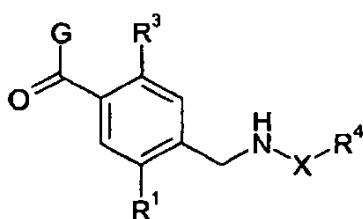
65

Según un aspecto, se prefiere que X sea C(=O), n sea 0 y R^4 sea una piperidina, en la que d es 2 y e es 2, como se muestra en la fórmula **19a**:

**19a**

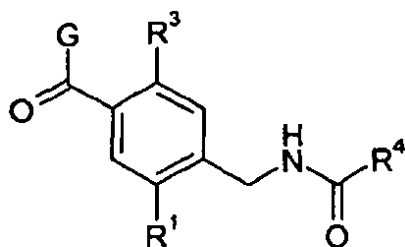
en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales 8a a 17a, y R¹³ es alquilo.

15 Según un aspecto, se prefiere que R² sea H y W sea NH como se muestra en la fórmula **20a**:

**20a**

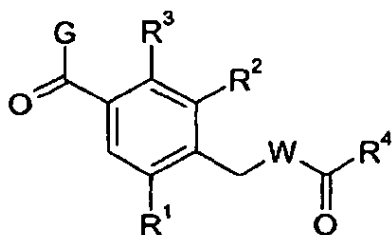
30 en la que o bien R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R³ es H; o R¹ es H, y R³ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y G se selecciona de las fórmulas generales **8a** a **17a**.

Según un aspecto, se prefiere que R² sea H y W sea NH y X sea C(=O) como se muestra en la fórmula **21a**:

**21a**

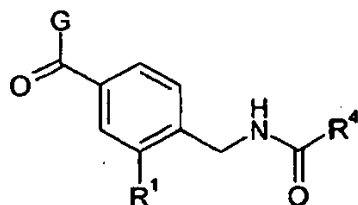
45 en la que R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R³ es H; o R¹ es H, y R³ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R⁴ es alquilo.

50 Según un aspecto, se prefiere que X sea C(=O) como se muestra en la fórmula **22a**:

**22a**

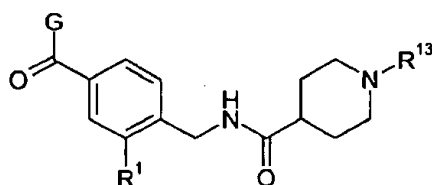
65 en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales **8a** a **17a**., y R⁴ es alquilo.

Según un aspecto, se prefiere que R² y R³ sean ambos H y W sea NH y X sea C(=O) como se muestra en la fórmula **23a**:

**23a**

en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales **9a**, **10a**, **15a**, **16a** y **17a**, R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R⁴ es alquilo.

Según un aspecto, se prefiere que R² y R³ sean ambos H, R⁴ sea una piperidina, en la que d es 2 y e es 2, W es NH, X es C(=O) y n es 0, como se muestra en la fórmula **24a**:

**24a**

en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales **9a**, **10a**, **15a**, **16a** y **17a**, R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R¹³ es alquilo.

Según un aspecto, en la reivindicación 17 se proporcionan compuestos particularmente preferentes.

Los compuestos particularmente preferentes de la invención son antagonistas de V_{1a} de alta actividad.

Según un aspecto, al menos uno de los compuestos, identificado como sigue, no es parte de la presente invención: la reivindicación 1 y el ejemplo 286 [4-(4-dimetilamino-bencilcarbamoil)-fenil]amida de ácido (3-piridin-3-il-4,5-dihidro-isoxazol-5-carboxílico del documento US 6 583 141; los ejemplos 5 y 6 del documento WO 02/04403 amida de ácido (N-[4-(N-metil-N-fenilaminocarbonil)-fenilmetil]-3-(4'-trifluorometilbifenil-2-carbonilamino)benzoico y amida de ácido N-[4-(N-metil-N-fenilaminocarbonil)-fenilmetil]-3-(bifenil-2-carbonilamino)benzoico); resumen, J. Org. Chem. USSR, vol. 18, n.º 6, 1982, pág. 1115-1119 (p-(N,N-dietilcarbamoiloxi)-N,N-dietilbenzamida); pág. 3, 1. 16 - pág. 4, 1. 11, los ejemplos 1-4, 11 y 14-19 del documento WO 01/29005; pág. 3, 1. 9 - pág. 5, 1. 23, los ejemplos 11, 28-31, 38 y 71-77 del documento WO 02/00626; y pág. 3, 1. 1 - pág. 4, 1. 17, los ejemplos 12-18 del documento WO 03/016316.

Según un aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención como agente activo.

La invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que incorporan un compuesto de acuerdo con la invención usado como antagonista de V_{1a}, composiciones que son particularmente útiles para indicaciones médicas tales como el tratamiento de la dismenorrea (dismenorrea primaria y/o la dismenorrea secundaria), parto prematuro, la hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema cerebral, citocinesis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón microcítico, la depresión, ansiedad, la hipopotasemia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.

Cualquier excipiente usado dependerá de la naturaleza pretendida de la formulación, lo que, a su vez, dependerá de la vía de administración pretendida. La administración puede ser oral, transmucosa (tal como sublingual, bucal, intranasal, vaginal y rectal), transdérmica o mediante inyección (tal como subcutánea, intramuscular e intravenosa). Generalmente se prefiere la administración oral. Para la administración oral, la formulación puede ser un comprimido, una cápsula o un sobre. Otras formulaciones incluyen polvos secos, soluciones, suspensiones, supositorios y similares.

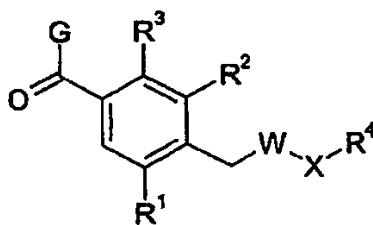
En el presente documento se divulga el uso de un compuesto de la invención para la fabricación de un

medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de entre dismenorrea (dismenorrea primaria y/o la dismenorrea secundaria), parto prematuro, hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema cerebral, citocinesis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón microcítico, depresión, ansiedad, la hipopotasemia, cirrosis hepática pequeña e insuficiencia cardíaca congestiva.

5

Según un aspecto, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula 1b

10

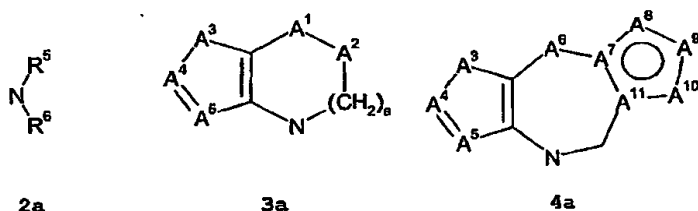


1b

15

20 en la que G es un grupo seleccionado de entre la fórmula general 2a, 3a, 4a, 5a y 6a,

25



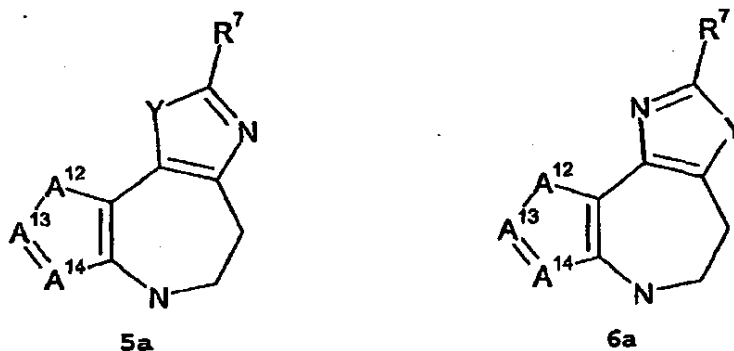
2a

3a

4a

30

35



5a

6a

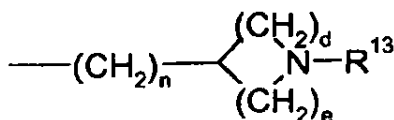
40

45

en la que:

- 50 A¹ se selecciona de entre CH₂, CH(OH), NH, N-alquilo, O y S;
- A² se selecciona de entre CH₂, CH(OH), C(=O) y NH;
- A³ y A¹² se seleccionan independientemente de entre S, NH, N-alquilo, -C(R⁹) = CH-, -C(R⁸) = N-, -N = C(R⁸)- y -CH=C(R⁸)-;
- A⁴ y A¹³ se seleccionan independientemente de entre C(R⁹) y N;
- A⁵ y A¹⁴ se seleccionan independientemente de entre C(R¹⁰) y N;
- 55 A⁶ se selecciona de entre CH₂, NH, N-alquilo y O;
- A⁷ y A¹¹ seleccionan independientemente de entre C y N;
- A⁸ y A⁹ se seleccionan independientemente de entre CH, N, NH, N(CH₂)_bR¹¹ y S;
- A¹⁰ se selecciona de entre -CH=CH-, CH, N, NH, N-(CH₂)_b-R¹¹ y S;
- en el que el anillo constituido por A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ es aromático;
- 60 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, O-alquilo, NO₂, F, Cl y Br;
- R⁴ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_c-R¹², y

65



- 5 R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre alquilo, arilo, $-(\text{CH}_2)_r$ -arilo y $-(\text{CH}_2)_r$ -heteroarilo;
 R⁷ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo y $-(\text{CH}_2)_g$ -R¹⁴; y
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo),
 10 N(alquilo)₂; con las condiciones de que cuando G es **3a**, y R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o $-(\text{CH}_2)_c$ -R¹², el anillo
 que contiene A³, A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂,
 NH(alquilo) o N(alquilo)₂; y
 cuando G es **4a**, y R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o $-(\text{CH}_2)_c$ -R¹², y A⁸ es NH, NCH₃ o S, el anillo que contiene A³,
 A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo) o
 15 N(alquilo)₂;
 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O-alquilo, S-alquilo, O-
 acilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, NH-acilo, N(alquilo)-acilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CONH₂, CONH-alquilo,
 CON(alquilo)₂, CN y CF₃;
 R¹³ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-(\text{CH}_2)_h$ -R¹⁵ y Z-R¹⁶;
 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, F, OH, O-alquilo, S-
 20 alquilo, O-acilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, NH-acilo, N(alquilo)-acilo, CO₂H, CO₂-alquilo CO-alquilo, CO-arilo,
 CONH₂, CONH-alquilo, CON(alquilo)₂, alqueno-CO₂-alquilo, alqueno-arilo, CN y CF₃;
 R¹⁶ se selecciona de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, O-arilo, $-(\text{CH}_2)_i$ -R¹⁷, ciclopropil-arilo y O- $(\text{CH}_2)_j$ -
 R¹⁷;
 R¹⁷ se selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O-alquilo, S-alquilo, O-acilo, NH₂, NH-alquilo,
 25 N(alquilo)₂, NH-acilo, N(alquilo)-acilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CONH₂, CONH-alquilo, CON(alquilo)₂, CN y CF₃;
 W se selecciona de entre O y NH;
 X se selecciona de entre $(\text{CH}_2)_m$, C(=O) y S(=O)_j
 Y se selecciona de entre O, S, NH y N-alquilo;
 Z se selecciona de entre $-\text{C}(=\text{O})$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{O}$ y $-\text{S}(=\text{O})_k$;
 30 a se selecciona de entre 1 y 2;
 b y c se seleccionan independientemente de entre 0, 1, 2 y 3;
 d, e y f se seleccionan independientemente de entre 1 y 2;
 g, h e i se seleccionan independientemente de entre 1, 2 y 3;
 j y k se seleccionan independientemente de entre 1 y 2; y
 35 m y n se seleccionan independientemente de entre 0, 1 y 2,
 o un compuesto que es un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un
 medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada de entre dismenorrea, parto prematuro, hipertensión,
 enfermedad de Raynaud, edema cerebral, citocinesis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón microcítico, depresión,
 ansiedad, hipopotasemia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.

40 Los compuestos según la presente invención pueden ser útiles para el tratamiento de varias enfermedades,
 trastornos o afecciones. El término "tratamiento" utilizado en el presente documento se refiere tanto al tratamiento
 con el fin de curar o aliviar una enfermedad, trastorno o afección, como al tratamiento con el fin de prevenir el
 desarrollo de una enfermedad, trastorno o afección. El tratamiento puede realizarse de forma aguda o de forma
 45 crónica. El ser humano o animal que se va a tratar, es decir el paciente, puede ser cualquier mamífero humano o no
 humano que necesite tratamiento de acuerdo con la invención.

50 La administración de las composiciones de la presente invención estará generalmente bajo el control de un
 médico. El médico determinará la cantidad de composición que se va a administrar y la pauta posológica, teniendo
 en cuenta el estado físico del paciente y los objetivos terapéuticos.

55 Los métodos de tratamiento de las enfermedades, trastornos o afecciones mencionados anteriormente se
 divulgan en el presente documento. De acuerdo con un método divulgado en el presente documento se administra a
 un paciente que necesita este tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o de la composición
 farmacéutica descrita anteriormente. De acuerdo con diferentes divulgaciones, se refiere a un método de tratamiento
 de un trastorno seleccionado de entre dismenorrea (dismenorrea primaria y/o la dismenorrea secundaria), parto
 prematuro, hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema cerebral, citocinesis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón
 microcítico, depresión, ansiedad, la hipopotasemia, cirrosis hepática pequeña e insuficiencia cardíaca congestiva.

60 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad que conducirá al efecto terapéutico
 deseado. La cantidad terapéuticamente eficaz será determinada por el médico responsable del tratamiento teniendo
 en cuenta todos los factores apropiados. Generalmente, una dosis única comprenderá entre 0,1 mg y 1000 mg,
 preferentemente entre 1 mg y 250 mg, del compuesto activo de acuerdo con la invención. La dosis puede
 administrarse una sola vez o repetidamente. Cuando se administra repetidamente, se puede administrar a intervalos
 65 regulares, tal como una vez, dos o tres veces al día, o bajo demanda, según la afección que se esté tratando.

La composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede presentarse en cualquier forma conocida en la técnica. Por ejemplo, la formulación puede presentarse como un comprimido, cápsula, polvo, supositorio, crema, solución o suspensión, o en una forma más compleja, tal como un parche adhesivo. La formulación incluirá generalmente uno o más excipientes, tales como diluyentes, agentes de carga, agentes aglutinantes, dispersantes, disolventes, conservantes, agentes aromatizantes y similares. La formulación puede incluir también una o más especies farmacológicamente activas adicionales. Preferentemente, la formulación no incluye tales agentes activos adicionales.

Cuando se usan como agentes terapéuticos, las composiciones de la presente invención se pueden administrar por cualquier ruta apropiada que se conozca en la técnica. Por ejemplo, pueden administrarse por vía oral, bucal, sublingual, rectal, intravaginal, nasal, pulmonar o transdérmica. Como alternativa, se pueden administrar mediante inyección, incluyendo inyección intravenosa, subcutánea e intramuscular.

Los compuestos de la presente invención se pueden preparar usando manipulaciones químicas estándar. Estos se describen con detalle en el documento WO 03/016316 A1, páginas 12–17. (Hudson, P. J. et al., "Diazacycloalkanes as Oxytocin Agonists").

Los siguientes ejemplos deben considerarse permitidos y no limitantes para la invención, aunque los ejemplos 4, 8–10, 12–14, 16–24 y 26–87 son solo ejemplos de referencia.

Ejemplos

Se usan las abreviaturas siguientes:

25	AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
	Boc	éster terc-butílico del ácido carboxílico o terc-butoxicarbonilamino
	Bu	Los residuos de butilo-alquilo se pueden indicar adicionalmente como n (normal, es decir, sin ramificar), i (iso) y t (terciario)
	DIEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
30	DMAP	4-(dimetilamino)piridina
	DMF	dimetilformamida
	Et	etilo
	EtOAc	acetato de etilo
	HOBt	1-hidroxibenzotriazol
35	HPLC	cromatografía de líquidos de alto rendimiento
	H	hora(s)
	Me	metilo
	min	minuto(s)
	MS	espectro de masas
40	RMN	espectro de resonancia magnética nuclear, a menos que se indique lo contrario, los espectros de RMN se registraron en CDCl ₃ a una frecuencia de 270 MHz
	OVA	análogo de ornitina vasotocina
	Éter de pet.	éter de petróleo con ebullición en el intervalo de 60–80 °C
	Ph	fenilo
45	Pn	pentilo
	Pr	propilo
	THF	tetrahidrofurano
	Tos	tolueno-4-sulfonilo
50	WSCD	carbodiimida hidrosoluble, clorhidrato de (<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida

Los ejemplos E1 – E125 describen la síntesis de compuestos intermedios y compuestos de la presente invención. El ejemplo A describe cómo se pueden analizar los compuestos basándose en su capacidad para inhibir las consecuencias celulares de la estimulación de AVP en células intactas. El Ejemplo B describe comprimidos para administración oral que comprenden un compuesto de acuerdo con la invención.

Ejemplo E1

6-Cloro-3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno

Ejemplo E1.1

Éster etílico de ácido 5-(4-cloro-2-nitro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

A una solución de 5-amino-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (21,8 g, 148 mmol) en THF anhidro a 0 °C se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 7,28 g, 180 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se añadió gota a gota una solución de 4-cloro-2 -

fluronitrobenzeno (22,6 g, 129 mmol) en THF anhidro (50 ml). La solución de color púrpura oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se vertió en ácido clorhídrico 1N enfriado con hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (200 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo al 60 %: EtOAc al 40 %), para dar el compuesto del título (27,5 g, 62 %).

Ejemplo E1.2

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-4-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico.

Se añadió polvo de cinc (26,17 g, 400 mmoles) a una suspensión de éster etílico de ácido 5-(4-cloro-2-nitro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo E1.1 (26,0 g, 80 mmol) en metanol / ácido acético (10:1, 330 ml) a temperatura ambiente. Después de la reacción exotérmica que siguió, la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas antes de filtrar a través del agente de filtro Celite®. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 65 %:éter de petróleo al 35 % a EtOAc al 80 %:éter de petróleo al 20 %), para dar el compuesto del título (18,41 g, 78,0 %).

Ejemplo E1.3

6-Cloro-3-metil-4,9-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-10-ona

Se preparó (metilsulfinil)metanuro de sodio (53,4 mmol) a partir de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 2,14 g, 53,4 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (35 ml) calentando a 65 °C hasta que se observó una solución. A esto se añadió una solución de éster etílico de ácido 5-(2-amino-4-cloro-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo E1.2 (9,02 g, 30,5 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (20 ml) y se continuó la agitación a 65 °C durante 30 minutos. La mezcla se vertió en hielo (200 ml) y el sólido resultante se recogió y se purificó por recristalización en metanol/EtOAc, para producir el compuesto del título (5,56 g, 73,3 %).

Ejemplo E1.4

6-Cloro-3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno

A una suspensión de 6-cloro-3-metil-4,9-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-10-ona del Ejemplo E1.3 (5,56 g, 22,4 mmol) en THF anhidro (200 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (4,24 g, 112 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 18 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de hidruro de litio y aluminio (4,24 g, 112 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de amoníaco al 35 % (10 ml) durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %:metanol al 5 %: diclorometano), para dar el compuesto del título (3,88 g, 74 %).

Ejemplo E2

3,6-Dimetil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno

Ejemplo E2.1

Éster etílico de ácido 1-metil-5-(4-metil-2-nitro-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico.

A una solución de 5-amino-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (21,8 g, 148 mmol) en THF anhidro a 0 °C se añadió en porciones hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 7,28 g, 180 mmol). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, después se añadió gota a gota una solución de 3-fluoro-4-nitrotolueno (20 g, 129 mmol) en THF anhidro (50 ml). La solución de color púrpura oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se vertió en ácido clorhídrico 1N enfriado con hielo. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano (200 ml x 2), y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: éter de petróleo al 60 %: EtOAc al 40 %), para dar el compuesto del título (28,00 g, 61 %).

Ejemplo E2.2

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-4-metil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se añadió cloruro de estaño (II) (86,65 g, 457,0 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 1-metil-5-(4-

metil-2-nitro-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo E2.1 (28,00 g, 91,4 mmol) en metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc (4400 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió solución de amoníaco al 35 % a pH 14 y la mezcla se agitó durante 15 minutos antes de filtrar a través de un agente de filtración Celite®. El filtrado se lavó con NH₃ 2M y salmuera y concentrados al vacío.

5 El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 6 %:diclorometano al 94 % elevando a metanol al 10 %:diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (12,8 g, 52 %).

Ejemplo E2.3

10 3,6-Dimetil-4,9-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-10-ona

Se preparó (metilsulfinil)metanuro de sodio (22,7 mmol) a partir de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 912 mg, 22,7 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (5,5 ml) calentando a 65 °C hasta que se observó una solución. A esto se añadió una solución de éster etílico de ácido 5-(2-amino-4-metil-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo E2.2 (3,56 g, 13,0 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y se continuó la agitación a 65 °C durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se vertió en hielo (200 ml) y el sólido resultante se recogió y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %:diclorometano al 90 %), para producir el compuesto del título (1,12 g, 38 %).

20 Ejemplo E2.4

3,6-dimetil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno

A una suspensión de 3,6-dimetil-4,9-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-10-ona del Ejemplo E2.3 (2,35 g, 10,3 mmol) En THF anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (1,56 g, 41,2 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 18 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se añadió una porción adicional de hidruro de litio y aluminio (781 mg, 20,6 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de amoníaco al 35 % (10 ml) durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (1,60 g, 72 %).

35 Los ejemplos E2a-g se describen en el documento WO 03/016316 A1, (Hudson, P. et al., "Diazacycloalkanes as Oxytocin Agonists"), páginas 26-31.

Ejemplo E2h

Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico

40

Ejemplo E2h.1

Éster metílico de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico

45 Una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E2d (1,5 g, 9,3 mmol) y cloruro de tionilo (5 ml, 68,5 mmol) en diclorometano (20 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, después se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (25 ml). Se añadió metanol (10 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,6 g, 100 %).

50

Ejemplo E2h.2

Éster metílico de ácido 4-aminometil-3-metil-benzoico

55

Una solución de éster metílico del ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E2h.1 (1,6 g, 9,3 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C se trató con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (5,1 g, 18,6 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió borohidruro sódico (3,5 g, 93 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos, después se añadió NH₃ concentrado (5 ml) gota a gota. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos, se filtró a través de un agente de filtración Celite®, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; amoníaco al 1 % 35 %:metanol al 10 %: diclorometano al 89 %), para dar el compuesto del título (670 mg, 37 %).

60

65 Ejemplo E2h.3

Éster metílico de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico de ácido 4-aminometil-3-metil-benzoico del Ejemplo E2h.2 (670 mg, 3,7 mmol) en diclorometano (50 ml) y trietilamina pH 9) a temperatura ambiente se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (900 mg, 4,1 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 0,3N, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,04 g, 100 %).

Ejemplo E2h.4Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico

Se disolvió el éster metílico del ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E2h.3 (1,04 g, 3,7 mmol) en dioxano (20 ml). Se añadió una solución de NaOH 1N (5,6 ml, 5,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 1N, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (800 mg, 81 %).

Ejemplo E3**Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluoro-benzoico**Ejemplo E3.1Éster metílico de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico

A una solución de ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico (5,0 g, 32,4 mmol) en tolueno (50 ml) se añadió cloruro de tionilo (9,62 g, 81 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas y se calentó a reflujo durante 3 horas. Se eliminó el disolvente al vacío y el residuo se suspendió en metanol (30 ml) y CH₂Cl₂ (30 ml) y se agitó durante 18 horas. La mezcla se evaporó al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc (50 ml), se lavó con una solución de NaHCO₃ saturado (3 x 75 ml), se secó y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título (4,5 g, 83 %).

Ejemplo E3.2Éster metílico de ácido 4-bromometil-3-fluorobenzoico

Se disolvió el éster metílico del ácido 3-fluoro-4-metilbenzoico del Ejemplo E3.1 (4,5 g, 26,6 mmol) en tetracloruro de carbono (150 ml). Se añadieron AIBN (457 mg, 2,7 mmol) y N-bromosuccinimida (5,2 g, 29,3 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar y se añadieron más porciones de AIBN (457 mg, 2,7 mmol) y N-bromosuccinimida (5,2 g, 29,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 56 horas. La mezcla se dejó enfriar y después se evaporó al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc al 10 %:éter de petróleo al 90 %), para dar el compuesto del título (2,7 g, 41 %).

Ejemplo E3.3Éster metílico de ácido 4-azidometil-3-fluorobenzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4-bromometil-3-fluorobenzoico del Ejemplo E3.2 (2,1 g, 8,5 mmol) en DMF (30 ml) Se añadió azida sódica (609 mg). La mezcla se agitó durante 18 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1,8 g, 100 %).

Ejemplo E3.4Éster metílico de ácido 4-aminometil-3-fluorobenzoico

Se hizo pasar hidrógeno a través de una solución desgasificada de éster metílico de ácido 4-azidometil-3-fluorobenzoico del Ejemplo E3.3 (2,11 g, 10 mmol) en metanol que contenía paladio al 10 % sobre carbono durante 2 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (1,51 g, 83 %).

Ejemplo E3.5Éster metílico de ácido 9-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluorobenzoico

A una solución de éster metílico de ácido 4-aminometil-3-fluorobenzoico del Ejemplo E3.4 (1,5 g, 8,2 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (2,3 g, 11 mmol) y trietilamina (1,4 ml, 10 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, se lavó con KHSO_4 0,3M y salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc al 10 %:éter de petróleo al 90 %), para dar el sólido blanco identificado como el compuesto del título (1,4 g, 60 %).

Ejemplo E3.6

Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluorobenzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4 (terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluorobenzoico del Ejemplo E3.5 (640 mg, 2,25 mmol) en dioxano (40 ml) se añadió NaOH 1N (4,5 ml, 4,5 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera y se concentró al vacío para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (608 mg, 100 %).

Ejemplo E4

Diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina

Ejemplo E4.1

Éster terc-butílico de ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-carboxílico

A una solución de 1-boc-piperazina (8,19 g, 43,9 mmol) en metanol/ácido acético (99:1, v/v, 100 ml) se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (4,0 g, 40,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro sódico (3,27 g, 51,9 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución resultante se lavó con NaHCO_3 saturado, agua y salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: EtOAc al 95 %), para dar el compuesto del título (9-1 g, 84 %).

Ejemplo E4.2

Diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina

Se trató una solución de éster terc-butílico del ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E4.1 (9,1 g, 31,8 mmol) en metanol (100 ml) con HCl 4N/dioxano (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico y el sólido resultante se recrystalizó en metanol/éter dietílico, para dar diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina (7,4 g, 90 %).

Ejemplo E5

2-Metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno

Ejemplo E5.1

Éster metílico de ácido 2-(tolueno-4-sulfonilamino)-benzoico

Se disolvió antranilato de metilo (110 g, 0,73 mol) en diclorometano (1 litro) a 0 °C y se añadió trietilamina (115 ml, 0,8 mol). Se añadió cloruro de tosilo (133 g, 0,745 mol) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y 64 horas a temperatura ambiente. La mezcla se redujo al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la capa orgánica se lavó con KHCO_3 al 5 % (solución acuosa, solución de HCl 1N y salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en EtOAc/hexano, para dar el compuesto del título (181 g, 81 %).

Ejemplo E5.2

Éster metílico de ácido 2-[(3-etoxicarbonil-propil)-(tolueno-4-sulfonil)-amino]-benzoico

Se disolvió el éster metílico del ácido 2-(tolueno-4-sulfonilamino)-benzoico del Ejemplo E5.1 (100 g) en DMF (250 ml). Se añadieron carbonato de potasio (125 g) y 4-bromobutanoato de etilo (60 g) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente, se filtró y se redujo al vacío. El residuo se repartió entre cloroformo y solución de HCl 1M. La capa acuosa se extrajo con cloroformo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El material se cristalizó en EtOAc/hexano y se secó en una estufa de vacío a 60 °C durante 3 horas, para dar el compuesto del título (98,6 g, 72 %).

%).

Ejemplo E5.3

5 Éster metílico de ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxilílico y éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico

10 El éster metílico del ácido 2-[3-etoxicarbonil-propil]-(tolueno-4-sulfonil)-amino-benzoico del ejemplo E5.2 (98,6 g, 0,235mol) se suspendió en tolueno caliente (600 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de terc-butóxido de potasio (40 g) en tolueno (1litro) a reflujo en condiciones de Dean-Stark. La mezcla se calentó a reflujo en condiciones de Dean-Stark durante 1 hora más y se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con solución de HCl 1M, NaHCO₃ saturado (ac.) y salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se redujo al vacío. El residuo se precipitó en EtOAc/hexano y se secó en un horno de vacío para proporcionar una mezcla de éster metílico de ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxilílico y éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico (53,5 g).

Ejemplo E5.4

20 1-(tolueno-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona

Una mezcla de éster metílico del ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico y éster etílico de ácido 5-hidroxi-1-(tolueno-4-sulfonil)-2,3-dihidro-1H-benzo[b]azepina-4-carboxílico del Ejemplo E5.3 se calentaron a reflujo en una mezcla de etanol (100 ml), ácido acético (300 ml), HCl concentrado (100 ml) y agua (50 ml) durante 18 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con cloroformo. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se redujeron al vacío. El residuo se cristalizó dos veces en metanol, para producir el compuesto del título (44 g, 60 % en dos etapas).

Ejemplo E5.5

30 1,2,3,4-Tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona

35 El ácido polifosfórico (25 g) se calentó a 100 °C en nitrógeno hasta que pudo agitarse. Se añadió la 1-(tolueno-4-sulfonil)-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona del Ejemplo E5.4 (2,6 g, 8,26 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 1,5 horas. Se vertió en hielo y se basificó con NaOH 2M (ac). La capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 40 %: hexano al 60 %), para dar el compuesto del título (1,05 g, 79 %).

Ejemplo E5.6

40 1-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona

45 Se disolvió 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona del Ejemplo E5.5 (480 mg, 2,98 mmol) en una mezcla de diclorometano (30 ml) y trietilamina (1,3 ml). Se añadió cloruro de benzoilo (0,46 g, 3,28 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se redujo al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con KHSO₄ 1M (acuoso), agua salmuera. La capa orgánica se secó, se filtró y se redujo al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 50 %: hexano al 50 %), para dar el compuesto del título (440 mg, 56 %).

Ejemplo E5.7

50 1-benzoil-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona

55 Se volvieron a disolver 1-benzoil-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona del Ejemplo E5.6 (54,2 g, 205 mmol), *N*-bromosuccinimida (3,6 g, 20,4 mmol) y bromo (11,1 ml, 214,7 mmol) en diclorometano (1,0 litro). Se añadió gota a gota trietilamina (30 ml, 215 mmoles) durante 30 minutos y después la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadieron bromo adicional (1,1 ml, 21,5 mmol) y trietilamina (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas adicionales. Se añadieron de nuevo bromo adicional (1,1 ml, 21,5 mmol) y trietilamina (3,0 ml, 21,5 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas adicionales. Al enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se lavó con una solución acuosa de metabisulfato de sodio al 5 % (150 ml) y la fase acuosa se diluyó con agua (600 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con Na-HCO₃ saturado (acuoso), se secó sobre sulfato sódico y se filtró. El filtrado se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró a través de una almohadilla de sílice (eluyente, CH₂Cl₂) y se redujo al vacío, para dar el compuesto del título (73,6 g), que se usó sin purificación adicional.

65

Ejemplo E5.8

6-benzoil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno

La 1-benzoil-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-benzo[b]azepin-5-ona (67,5 g, 200 mmol) del ejemplo E5.7, clorhidrato de acetamidina (92,7 g, 980 mmol) y carbonato potásico (136,0 g, 980 mmol) se suspendieron en acetonitrilo (2,0 litros) y se calentó a reflujo durante 17 horas en nitrógeno. Se añadieron clorhidrato de acetimidina adicional (18,5 g, 200 mmol) y carbonato de potasio (27,7 g, 200 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas adicionales. De nuevo se añadieron clorhidrato de acetimidina adicional (18,5 g, 200 mmol) y carbonato de potasio (27,7 g, 200 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 6 horas adicionales. Al enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se recogió en diclorometano (1,4 litros), se lavó con agua (500 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se redujo al vacío. Los productos crudos se purificaron mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 45 %: acetonitrilo al 45 %: metanol al 10 %), para dar el compuesto del título (26,7 g, 34 %) y 6-benzoil-2-metil-5,6-dihidro-4H-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azuleno (3,3 g, 4 %).

Ejemplo E5.92-Metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno

Se disolvió 6-benzoil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5.8 (160 mg, 0,53 mmol) en HCl 6M/dioxano (50 ml) y se calentó a reflujo durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta la temperatura ambiente y se redujo al vacío. El residuo se repartió entre EtOAc y NaHCO₃ saturado (acuoso) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se redujo al vacío para dar el compuesto del título (69 mg, 66 %).

Ejemplo E5a**1-bencil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno**Ejemplo E5a.1(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-fenil-metanona

Se introdujo hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 905 mg, 22,5 mmol) en THF anhidro (200 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota 6-benzoil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5.8 (4,9 g, 16,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadieron bromuro de bencilo (2,31 ml, 19,3 mmol) y yoduro de potasio (1,34 g, 8,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 16 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (5,73 g, 90 %).

Ejemplo E5a.21-bencil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno

Se introdujo la (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-fenil-metanona del Ejemplo E5a.1 (5,73 g, 14,6 mmol) en metanol (50 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 6M (200 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se basificó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (3,30 g, 78 %).

Ejemplo E6**2-Metil-5,6-dihidro-4H-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azuleno**

Se hizo reaccionar 6-benzoil-2-metil-5,6-dihidro-4H-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5.8 (1,0 g, 3,25 mmol) con HCl 6M/dioxano (100 ml) usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E5.9, para dar el compuesto del título (540 mg, 82 %).

Ejemplo E7**2-Metil-5,6-dihidro-4H-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azuleno**Ejemplo E7.1(2-metil-4,5-dihidro-3-tial-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-fenil-metanona

A una solución de 1-benzoil-4-bromo-1,2,3,4-tetrahidrobenzo[b]azepin-5-ona (1,0 g, 2,9 mmol) del Ejemplo E5.7 en etanol (50 ml) se añadió tioacetamida (0,75 g, 10 mmol). La solución se agitó durante 16 horas. La suspensión resultante se redujo en volumen mediante evaporación y se enfrió. El precipitado se recogió mediante filtración y el sólido se lavó con etanol frío y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido blanco (0,65 g, 70 %).

Ejemplo E7.2

10 2-Metil-5,6-dihidro-4H-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azuleno

Una suspensión de (2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-fenil-metanona del Ejemplo E7.1 (0,42 g, 1,3 mmol) en ácido clorhídrico 6M (45 ml) se calentó a reflujo durante 16 horas. La solución se enfrió y se trató con NaHCO₃ saturado (acuoso) (100 ml). Se añadió NaHCO₃ sólido adicional hasta que la solución era básica. La mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos orgánicos se secaron y se redujeron al vacío para dar el compuesto del título como un aceite amarillo (0,21 g, 76 %).

Ejemplo E8

20 **4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-carboxílico**

Ejemplo E8.1

25 Éster terc-butílico de ácido [4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-carbámico

Se trató una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluorobenzoico del Ejemplo E3.1 (538 mg, 2,0 mmol) y DMAP (220 mg, 1,8 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente con DIEA (0,93 ml, 5,4 mmol) y WSCD (460 mg, 2,4 mmol), y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3,6-dimetil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azuleno del Ejemplo E2 (385 mg, 1,8 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 20 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado y salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (265 mg, 32 %).

Ejemplo E8.2

40 Clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona

Se hizo reaccionar el éster terc-butílico de ácido [4-(3,6-dimetil-9,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-carbámico del ejemplo E8.1 (237 mg, 0,51 mmol) con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para producir el compuesto del título (205 mg, 100 %).

Ejemplo E8.3

50 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-carboxílico

Se añadieron DIEA (0,10 ml, 0,60 mmol) 1,1'-carbonildiimidazol (28 mg, 0,17 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E8.2 (57 mg, 0,14 mmol) en DMF (5,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió clorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del Ejemplo E4 (38 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y la solución resultante se lavó con salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar el sólido blanco como el compuesto del título (45 mg, 56 %).

Ejemplo E9

Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-ciclohexanocarboxílico

65 A una solución de ácido 4-aminometil-ciclohexanocarboxílico (20,0 g, 127,39 mmol) en dioxano (400 ml) se añadió KHCO₃ 1N (300 ml, 300 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (33,3 g, 129,57 mmol). La mezcla se agitó

durante 18 horas y se concentró al vacío. El residuo acuoso se lavó con éter, después se acidificó con KHSO_4 1N y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera y se concentraron al vacío, para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (31,9 g, 98 %).

5 Ejemplo E10

[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

10 Ejemplo E10.1

Éster terc-butílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico

15 Se trató una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-ciclohexanocarboxílico del Ejemplo E9 (510 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente con DIEA (0,70 ml, 4,0 mmol), PyBrop (2,40 g, 5,1 mmol) y 5-cloro-3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azuleno del Ejemplo E1 (422 mg, 1,8 mmol) y la solución resultante se calentó a reflujo durante 20 horas y se dejó enfriar a temperatura ambiente. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con salmuera y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante
20 cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (775 mg, 91 %).

Ejemplo E10.2

25 Clorhidrato de (4-aminometil-ciclohexil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azulen-9-il)-metanona

Una solución de éster terc-butílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil-carbámico del ejemplo E10.1 (775 mg, 1,63 mmol) se hizo reaccionar con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para producir el compuesto del título (655 mg, 100 %).

Ejemplo E10.3

35 [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido ciclopropanocarboxílico

Se añadieron DIEA (0,50 ml, 2,90 mmol) y cloruro de ciclopropanocarboxilo (0,045 ml, 0,50 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-ciclohexil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E10.2 (220 mg, 0,53 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas, después se diluyó con diclorometano, se lavó con agua y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 10 %/ diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (132 mg, 60 %).

45 Ejemplo E11

3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof]azuleno

Ejemplo E11.1

50 Éster etílico de ácido 1-metil-5-(2-nitro-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una suspensión de éster etílico de ácido 5-amino-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico (21,1 g, 125 mmol) en THF anhidro (300 ml) a 0 °C se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 7,0 g, 170 mmol). Se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agitó durante 0,75 horas, después se enfrió a 0 °C. Se añadió 1-fluoro-2-nitrobenceno (17,6 g, 125 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron EtOAc y KHSO_4 0,3M y se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se separaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: hexanos al 50 %: acetato de etilo al 50 %), para dar el compuesto del título (20,8 g, 58 %).

Ejemplo E11.2

Éster etílico de ácido 5-(2-amino-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico

65 Se disolvió éster etílico del ácido 1-metil-5-(2-nitro-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico (20,8 g, 72 mmol) del Ejemplo E11.1 en metanol (330 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de Pd al 10 %/C durante 4 horas. La mezcla se

filtró a través de un agente de filtración Celite® al vacío, para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (16,2 g, 87 %).

Ejemplo E11.3

5

3-Metil-4,9-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-10-ona

Se preparó (metilsulfonil)metanuro de sodio (29,7 mmol) a partir de hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 1,19 g, 29,7 mmol) y dimetilsulfóxido anhidro (7 ml) calentando a 65 °C hasta que se observó una solución. A esto se añadió una solución de éster etílico de ácido 5-(2-amino-fenilamino)-1-metil-1H-pirazol-4-carboxílico del Ejemplo E11.2 (3,63 g, 16,9 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) y la agitación continuó a 65 °C durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en hielo (100 ml) y el sólido resultante se recogió y se purificó mediante recristalización en metanol/EtOAc/éter de petróleo 60-80 para producir el compuesto del título (1,46 g, 40 %).

Ejemplo E11.4

3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazuleno

A una suspensión de 3-metil-4,9-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-10-ona del Ejemplo E11.3 (3,01 g, 14,1 mmol) en THF anhidro (100 ml) a 0 °C se añadió hidruro de litio y aluminio (2,13 g, 56,2 mmol) y la suspensión resultante se calentó a reflujo durante 18 horas, después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de amoníaco al 35 % (10 ml) durante 15 minutos y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión resultante se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: metanol al 2 %: cloroformo aumentado a 5 %), para dar el compuesto del título (1,60 g, 57 %).

Ejemplo E12

30 [4-(Isobutilamino-metil)-ciclohexil]-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-9-il)-metanona

A una solución de clorhidrato de (4-aminometil-ciclohexil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-9-il)-metanona del ejemplo 10.2 (1,88 mg, 0,005 mmol) en 1,2-diclorometano (0,05 ml) y DIEA (0,0026 ml) se añadió una solución de isobutiraldehído (0,36 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]+ = 396,4

Ejemplo E13

40 Éster 4-nitro-bencílico de ácido [4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-carbámico

A una solución de clorhidrato de (4-aminometil-ciclohexil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-9-il)-metanona (compuesto número 149) (1,95 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloroformiato de 4-nitrobencilo (1,08 mg, 0,005 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]+ = 533,3

50

Ejemplo E14

55 (6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-9-il)-(4-hexilaminometil-ciclohexil)-metanona

A una solución de clorhidrato de (4-aminometil-ciclohexil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzoflazulen-9-il)-metanona del ejemplo 10.2 (2,05 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y trietilamina (0,0021 ml) se añadió una solución de 1-bromohexano (0,83 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]+ = 458,4

60

Ejemplo E15

Ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico

65

Ejemplo E15.1

Éster etílico de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico

5 A una solución de isonipecotato de etilo (6,6 g, 42,0 mmol) en metanol/ácido acético (99:1, v/v, 50 ml) se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (5,26 ml, 42,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro sódico (3,43 g, 54,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 4 días, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 25 %: ciclohexano al 75 %), para dar el compuesto del título (7,16 g, 71 %).

10 Ejemplo E15.2Ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico

15 A una solución de éster etílico del ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico del Ejemplo E15.1 (7,16 g, 29,7 mmol) en THF (50 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (1,37 g, 32,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un soluto (eluyente; diclorometano al 90 %: metanol al 9 %: ácido acético al 1 %), para dar el compuesto del título (5,51 g, 87 %).

20 **Ejemplo E15a****Ácido 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico**

25 El compuesto del título se preparó a partir de ciclopropanocarboxaldehído e isonipecotato de etilo usando procedimientos similares a los descritos para el Ejemplo E15.

Ejemplo E16

30 **[4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil-amida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico**

Ejemplo E16.1

35 [4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil-amida de ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-4-carboxílico

40 A una solución de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico del Ejemplo E15 (42 mg, 0,17 mmol) en DMF (5 ml) y DIEA (hasta pH 9) se añadió HBTU (84 mg, 0,22 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de (4-amiometil-ciclohexil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona (Compuesto número 150) (42 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente, metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (34 mg, 57 %).

45 **Ejemplo E17****Clorhidrato de ácido N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-2-piperidin-4-il-acetamida**

50 Una solución de éster terc-butílico de ácido 4-([4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil-carbamoyl]-metil)-piperidin-1-carboxílico (compuesto número 228) (259 mg, 0,45 mmol) se hizo reaccionar con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para dar el compuesto del título (230 mg, 93 %).

55 **Ejemplo E18****N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-metanosulfonamida**

60 A una solución de (4-aminometil-ciclohexil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona (compuesto número 149) (1,95 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,57 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ES)⁺: [M+H]⁺ = 432,1

65

Ejemplo E19

N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-il)-acetamida

5 A una solución de clorhidrato de N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-2-piperidin-4-il-acetamida del ejemplo E17 (2,57 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,57 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 557,4

Ejemplo E20

2-(1-acetil-piperidin-4-il)-N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-acetamida

15 A una solución de clorhidrato de N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-2-piperidin-4-il-acetamida del ejemplo E17 (2,57 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de acetilo (0,39 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 521,5

Ejemplo E21

[4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 1-isobutil-piperidin-4-carboxílico

25 A una solución de clorhidrato de [4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido piperidin-4-carboxílico (compuesto número 238) (2,43 mg, 0,005 mmol) en 1,2-diclorometano (0,05 ml) y DIEA (0,0026 ml) se añadió una solución de isobutiraldehído (0,36 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 507,4

Ejemplo E22

N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,9,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-3-(1-hexil-piperidin-4-il)-propionamida

40 A una solución de clorhidrato de N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-3-piperidin-4-il-propionamida (número de compuesto 237) (2,57 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y trietilamina (0,0021 ml) se añadió una solución de 1-bromohexano (0,83 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 597,6/599,6

Ejemplo E23

Éster 4-nitro-bencílico de ácido 4-([4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-carbamoil)-metil-piperidin-1-carboxílico

50 A una solución de clorhidrato de N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-2-piperidin-4-il-acetamida del ejemplo E17 (2,58 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloroformiato de 4-nitrobencilo (1,08 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 658,5

Ejemplo E24

[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-ciclohexilmetil]-amida de ácido 4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-carboxílico

60 A una solución de clorhidrato de (4-aminometilciclohexil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona (Compuesto número 149) (78 mg, 0,20 mmol) en DMF (4,0 ml) se añadió DIEA (0,30 ml, 1,7 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (39 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del Ejemplo E4 (56 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente, metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (32 mg, 29 %).

5 Ejemplo E25

3-Cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno

Ejemplo E25.1

10

N-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-benzamida

Se disolvió 2-amino-5-clorofenol (1,45 g, 10 mmol) en EtOAc (30 ml) y agua (20 ml). Se añadieron dicarbonato sódico (1,25 g, 15 mmol), después cloruro de benzoilo (1,42 g, 10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se repartieron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, para dar el compuesto del título (2,05 g, 82 %).

15

Ejemplo E25.2

20 (3-Cloro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-fenil-metanona

Se disolvió N-(4-cloro-2-hidroxi-fenil)-benzamida del Ejemplo E25.1 (1,0 g, 4 mmol) en acetonitrilo (10 ml) y diclorometano (15 ml). Se añadieron 1,3-dibromopropano (3,26 g, 16 mmol), aliat 336 (170 mg, 0,4 mmol) e hidróxido sódico (750 mg, 16 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 30 %: hexano al 70 %), para dar el compuesto del título (783 mg, 83 %).

25

Ejemplo E25.3

30 3-Cloro-6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno

Se disolvió (3-cloro-7,8-dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepten-9-il)-fenil-metanona del Ejemplo E25.2 (783 mg, 2,7 mmol) en dioxano (10 ml) y se añadió una solución acuosa de HCl 6M (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, después se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en éter dietílico y agua, se basificó con NaHCO₃ y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (280 mg, 47 %).

35

Ejemplo E26

40 N-Ciclohexil-N'-metil-benzeno-1,2-diamina

Ejemplo E26.1

45 Ciclohexil-(2-nitro-fenil)-amina

Una mezcla de 2-fluoronitrobenzeno (5,0 g, 35,4 mmol), ciclohexilamina (4,5 ml, 39,0 mmol) y carbonato de potasio (17,1 g, 124 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 días. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después con salmuera, se secó y se concentró parcialmente al vacío. El sólido que precipitó se recogió y se lavó con hexano para dar el compuesto del título (6,7 g, 86 %).

50

Ejemplo E26.2

N-Ciclohexil-benceno-1,2-diamina

La ciclohexil-(2-nitro-fenil)-amina del Ejemplo E26.1 (3,0 g, 13,6 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se añadió cloruro de estaño (II) (12,9 g, 68,1 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, luego se calentó a reflujo durante 18 horas y se concentró al vacío. El residuo se introdujo en EtOAc (100 ml), se enfrió a 0 °C y se ajustó el pH a 14 con NH₃ concentrado. El precipitado se eliminó mediante filtración y se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con NH₃ 2M, agua, después salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (2,25 g, 86 %).

60

Ejemplo E26.3

N-Ciclohexil-N'-metil-benzeno-1,2-diamina

65

Se añadió carbonato de potasio (2,45 g, 17,7 mmol) y yodometano (0,81 ml, 13,0 mmol) a una solución de N-

ciclohexil-benceno-1,2-diamina del Ejemplo E26.2 (2,25 g, 11,8 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente, luego se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 5 %: hexano al 95 %), para dar el compuesto del título (950 mg, 39 %).

Ejemplo E27

Éster etílico de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico

Se trató una solución de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico (5,16 g, 33,1 mmol) en etanol (100 ml) con ácido sulfúrico concentrado (5 ml), y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 días. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo acuoso se basificó con NaHCO₃ saturado y se extrajo dos veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título (5,16 g, 85 %).

Ejemplo E28

Éster etílico de ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzoico

Se trató una solución de 2-cloro-4-hidroxi-benzonitrilo (5,0 g, 32,6 mmol) en etanol (125 ml) con ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante otros 2 días. Los volátiles se eliminaron al vacío y el residuo acuoso se basificó con NaHCO₃ saturado y se extrajo 4 veces con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron al vacío, para dar el compuesto del título (2,5 g, 38 %).

Ejemplo E29

Éster metílico de ácido 4-hidroxi-3-metil-benzoico

El éster metílico de ácido 4-amino-3-metil-benzoico (5,25 g, 32,0 mmol) se trató con una solución al 35 % de ácido sulfúrico (50 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta disolución, después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota nitrito sódico (2,82 g, 41,6 mmol) en agua (50 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C. Se añadió urea para destruir el exceso de nitrito. Se añadió nitrato de cobre (121 g, 320 mmol) en agua (11), luego se añadió óxido de cobre (4,25 g, 32,0 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 30 minutos y se extrajo con EtOAc (x 3). Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron y se redujeron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 30 %: hexano al 70 %), para dar el compuesto del título (2,2 g, 42 %).

Ejemplo E30

Éster metílico de ácido 4-(3-carboxi-propil)-3-metil-benzoico

Ejemplo E30.1

Éster metílico de ácido 4-((E)-2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico

Se añadió tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0) (5,0 g, 4,33 mmol) a una solución agitada de 4-bromo-3-metilbenzoato de metilo (9,93 g, 43,3 mmol), acrilato de terc-butilo (50 ml, 341,3 mmol) y acetato de etilo (35,8 g, 436,4 mmol) en DMA (350 ml). La mezcla se calentó a 140 °C durante 5 horas, se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver con EtOAc, se lavó con KHSO₄ 0,3M, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 15 %: hexano al 85 % a EtOAc al 20 %: hexano al 80 %), para dar el compuesto del título (4,81 g, 40 %).

Ejemplo E30.2

Éster metílico de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-metil-benzoico

Se disolvió éster metílico del ácido 4-((E)-2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E30.1 (4,00 g, 14,5 mmol) en metanol (100 ml) y se hidrogenó sobre 10 % de Pd/C (480 mg) durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (3,41 g, 84 %).

Ejemplo E30.3

Éster metílico de ácido 4-(2-carboxi-etil)-3-metil-benzoico

Se añadió lentamente ácido trifluoroacético (40 ml) a una solución agitada de éster metílico de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-etil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E30.2 (4,9 g, 17,6 mmol) en diclorometano (80 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, después se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano. El residuo se recrystalizó en EtOAc, para dar el compuesto del título (2,77 g, 71 %).

Ejemplo E30.4

Éster metílico de ácido 4-(3-carboxi-propil)-3-metil-benzoico

Se disolvió éster metílico de ácido 4-(2-carboxi-etil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E30.3 (500 mg, 2,25 mmol) en diclorometano seco (10 ml) y unas gotas de DMF. Se añadió gota a gota cloruro de oxalilo (0,393 ml, 4,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno. El residuo se redisolvió en acetonitrilo (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de (trimetilsilil)diazometano 2M en hexanos (2,25 ml, 4,5 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a 0 °C, después 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo, después una solución de ácido cítrico al 10 % y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; acetato de etilo al 50 %: ciclohexano al 50 %). El producto obtenido se disolvió en una mezcla de acetonitrilo y agua. Gradualmente se añadió una solución de benzoato de plata (103 mg, 0,45 mmol) en trietilamina (1,25 ml, 9 mmol) mientras la mezcla se sometió a ultrasonidos en un baño de ultrasonidos. Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes al vacío. Se añadió acetato de etilo y una solución de ácido cítrico acuoso al 10 % y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 50 %: hexano al 50 %), para dar el compuesto del título (378 mg, 71 %).

Ejemplo E31

Ácido 4-(4-metoxicarbonil-butil)-3-metil-benzoico

Ejemplo E31.1

Éster terc-butílico de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico

Ácido 4-bromo-3-metil-benzoico (2,06 g, 9,6 mmol) y cloruro de tionilo (2,2 ml, 30,2 mmol) en tolueno (50 ml) se calentaron a reflujo durante 2 horas, después se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en THF (100 ml) y trietilamina (2,8 ml, 20,1 mmol), se enfrió a 0 °C y se añadió en porciones terc-butóxido de litio (1,24 g, 15,5 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió con EtOAc, se lavó con HCl 1M, NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 5 %: éter de petróleo al 95 %), para dar el compuesto del título (1,86 g, 71 %).

Ejemplo E31.2

Éster terc-butílico de ácido 4-((1E, 3E)-4-metoxicarbonil-buta-1,3-dienil)-3-metil-benzoico

Se añadió tetrakis (trifenilfosfina) paladio (0) (852 mg, 0,7 mol) a una solución agitada de éster terc-butílico de ácido 4-bromo-3-metil-benzoico del Ejemplo E31.1 (1,86 g, 6,8 mmol), 1-acetoxi-1,3-butadieno (7,5 ml, 64,5 mmol) y acetato sódico (5,69 g, 69,4 mmol) en DMA (75 ml). La mezcla se calentó a 140 °C durante 3 horas, se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 20 %: éter de petróleo al 80 %), para dar el compuesto del título (1,54 g, 74 %).

Ejemplo E31.3

Éster terc-butílico de ácido 4-(4-metoxicarbonil-butil)-3-metil-benzoico

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 4-((1E, 3E)-4-metoxicarbonil-buta-1,4-dienil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E31.2 (1,54 g, 5,1 mmol) en metanol (40 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de 10 % de Pd/C (200 mg) durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (1,43 g, 92 %).

Ejemplo E31.4

Ácido 4-(4-metoxicarbonil-butil)-3-metil-benzoico

Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-(4-metoxicarbonil-butil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E31.3 (1,43 g, 4,7 mmol) en diclorometano (40 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con diclorometano, para dar el compuesto del título (1,07 g, 92 %).

5

Ejemplo E32

Éster metílico de ácido 4-carboximetil-3-metil-benzoico

10 Ejemplo E32.1

Éster metílico de ácido 4-terc-butoxicarbonilmetil-3-metil-benzoico

15 Se añadieron fluoruro de cobre (II) (4,08 g, 40,1 mmol) y dicloruro de bis-[tri-(toluil)fosfina]paladio (473 mg, 0,6 mmol) a una solución de 4-bromo-3-metil-benzoato de metilo (4,60 g, 20,1 mmol) en THF (30 ml). La mezcla se calentó a reflujo antes de añadir acetal de silil ceteno (18,5 g, 80,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días, después se diluyó con Et₂O. Se añadió una solución de NH₄Cl acuoso (250 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se repartieron y la capa acuosa se extrajo dos veces con Et₂O. Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 5 %: hexano al 95 %), para dar el compuesto del título (2,84 g, 53 %).

20

Ejemplo E32.2

25 Éster metílico de ácido 4-carboximetil-3-metil-benzoico

Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de éster metílico de ácido 4-terc-butoxicarbonilmetil-3-metil-benzoico del Ejemplo E32.1 (2,84 g, 10,7 mmol) en diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se recristalizó en EtOAc y hexano, para dar el compuesto del título (1,81 g, 81 %).

30

Ejemplo E33

35 **4-[1,3]Dioxolan-2-il-piperidina**

35

Ejemplo E33.1

Éster bencílico de ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico

40 Se disolvió 4-piperidinmetanol (5,0 g, 43 mmol) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (12 ml, 86 mmoles) a 0 °C. Se añadió cloroformiato de bencilo (6,8 ml, 47,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 1M, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (8,33 g, 77 %).

45

Ejemplo E33.2

Éster bencílico de ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico

50 Se añadió reactivo de Dess-Martin (17 g, 39,6 mmol) en porciones a una solución de éster bencílico de ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E33.1 (8,33 g, 33 mmol) en diclorometano (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas en una atmósfera inerte, después se diluyó con cloroformo y agua y las capas se repartieron. La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 40 %: hexano al 60 %), para dar el compuesto del título (5,5 g, 66 %).

55

Ejemplo E33.3

Éster bencílico de ácido 4-[1,3]dioxolan-2-il-piperidin-1-carboxílico

60

Se añadieron etilenglicol (5 ml) y una cantidad catalítica de ácido p-toluenosulfónico a éster bencílico del ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E33.2 (5,6 g, 22,6 mmol) en tolueno (100 ml) y la mezcla se calentó a reflujo en condiciones de Dean y Stark durante 2,5 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 50 %: éter de petróleo al 50 %), para dar el compuesto del título (5,14 g, 78 %).

65

Ejemplo E33.44-[1,3]Dioxolan-2-il-piperidina

5 Se disolvió éster bencílico de ácido 4-[1,3]dioxolan-2-il-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E33.3 (5,14 g, 17,7 mmol) en metanol (100 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de 10 % de Pd/C (551 mg) durante 4 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (2,84 g, 100 %).

10

Ejemplo E34**Éster terc-butílico de ácido 4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-carboxílico**

15 Se trató una solución de éster terc-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (26,5 g, 142 mmol) en acetona (300 ml) a temperatura ambiente con 3-bromo-propan-1-ol (14,5 ml, 156,2 mmol), carbonato de potasio (50 g, 361,8 mmol) y yoduro de potasio (2,4 g, 14,2 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: diclorometano al 95 %), para dar el compuesto del título (27,7 g, 80 %).

20

Ejemplo E35**Ditrifluoroacetato de 1-ciclopropilmetil-imidazolidina**

25

Ejemplo E35.1Éster terc-butílico de ácido [2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-carbámico

30 Se añadieron hidrogenocarbonato de potasio (220 mg, 2,2 mmol) y (bromoetil)ciclopropano (270 mg, 2,0 mmol) a una solución de terc-butil-N-(2-aminoetil)carbamato (320 mg, 2,0 mmol) en THF (10 ml). La mezcla se calentó a 66 °C durante 20 horas y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con agua, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; trietilamina al 1 %: Metanol al 4 %: cloroformo al 95 %), para dar el compuesto del título (130 mg, 30 %).

35

Ejemplo E35.2Ditrifluoroacetato de 1-ciclopropilmetil-imidazolidina

40 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico de ácido [2-(ciclopropilmetil-amino)-etil]-carbámico del Ejemplo E35.1 (180 mg, 0,84 mmol) en diclorometano (3 ml) y la mezcla se agitó durante 75 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno. El residuo se introdujo en agua (10 ml) y se añadió formaldehído (solución al 37 % p/p, 0,10 ml, 1,36 mmoles). La mezcla se agitó durante 6 días a temperatura ambiente, se concentró al vacío, se destiló azeotrópicamente con tolueno, después con éter de petróleo, para dar el compuesto del título (255 mg, 86 %).

45

Ejemplo E36**Diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-1-p-tolil-etanona**

50

Ejemplo E36.1Éster terc-butílico de ácido 4-(2-oxo-2-p-tolil-etil)-piperazin-1-carboxílico

55 Se añadió 2-bromo-4-metilacetofenona (572 mg, 2,68 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (500 mg, 2,68 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (0,45 ml, 3,22 mmol). La mezcla se agitó durante 3 días a temperatura ambiente y los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; hexano al 40 %: EtOAc al 60 %), para dar el compuesto del título (661 mg, 77 %).

60

Ejemplo E36.2Diclorhidrato de 2-piperazin-1-il-1-p-tolil-etanona

65 Se disolvió éster terc-butílico de ácido 4-(2-oxo-2-p-tolil-etil)-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E36.1 (661 mg, 2,08 mmol) en solución de HCl 4M en dioxano (25 ml) a 0 °C y la mezcla agitó durante 45 minutos a temperatura

ambiente. Los disolventes se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con éter dietílico, para dar el compuesto del título (536 mg, 88 %).

Ejemplo E37

5

2-Bromo-1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etanona

Se añadió bromuro de bromoacetilo (0,52 ml, 6,0 mmol) a una solución de clorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del Ejemplo E4 (1,5 g, 5,7 mmol) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (3,57 ml, 25,6 mmoles) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: diclorometano al 95 %), para dar el compuesto del título (220 mg, 13 %).

Ejemplo E38

15

Éster terc-butílico de ácido ciclopropil-piperidin-4-ilmetil-carbámico

Ejemplo E38.1

20

Éster bencílico de ácido 4-ciclopropilaminometil-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron ciclopropilamina (1,4 g, 24,4 mmol) y ácido acético (0,5 ml) a una solución de éster bencílico de ácido 4-formil-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E33.2 (5,5 g, 22,2 mmol) en metanol (49,5 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (1,84 g, 28,9 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente bajo en atmósfera inerte. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (3,0 g, 47 %).

30

Ejemplo E38.2

Éster bencílico de ácido 4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico

Se añadieron DMAP (127 mg, 1,04 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (3,4 g, 12,5 mmol) a una solución de éster bencílico de ácido 4-ciclopropilaminometilpiperidin-1-carboxílico del Ejemplo E38.1 (3,0 g, 10,4 mmol) en diclorometano (50 ml) y trietilamina (hasta pH 9). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 40 %: hexano al 60 %), para dar el compuesto del título (3,67 g, 92 %).

40

Ejemplo E38.3

Éster terc-butílico de ácido ciclopropil-piperidin-4-ilmetil-carbámico

Se disolvió éster bencílico de ácido 4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E38.2 (3,67 g, 9,4 mmol) en metanol (100 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de 10 % de Pd/C (3 g) durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (2,07 g, 87 %).

50

Ejemplo E39

Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo E39.1

55

Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-etoxicarbonil-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico

Se añadieron trifetilfosfina poliestireno (carga 1,0 mmol/g, 11 g, 11,0 mmol) y DEAD (2,45 g, 11,0 mmol) a una solución de éster etílico de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico del Ejemplo E27 (1,3 g, 7,4 mmol) y éster terc-butílico de ácido 4-(3-hidroxi-propil)-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E34 (1,8 g, 7,4 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) a 0 °C. La suspensión se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (1,7 g, 57 %).

65

Ejemplo E39.2

Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico

Una solución del éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-etoxicarbonil-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E39.1 (1,7 g, 4,1 mmol) en dioxano (25 ml) se trató con NaOH 2N (3 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 18 horas. Se añadió otra alícuota de NaOH 2N (2 ml) y se continuó la agitación a 50 °C durante 3 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; ácido acético al 1 %: metanol al 9 %: cloroformo al 90 %), para dar el compuesto del título (1,45 g, 92 %).

Ejemplo E40**Ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etoxi}-3-metil-benzoico**Ejemplo E40.1Éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-etil]-piperazin-1-carboxílico

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-carboxílico (500 mg, 2,2 mmol) en THF (30 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trifenilfosfina con soporte de polímero (2,2 g, 2,2 mmol), DEAD (378 mg, 2,2 mmol) y éster metílico de ácido 4-hidroxi-3-metil-benzoico del Ejemplo E29 (361 mg, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. La resina se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (495 mg, 60 %).

Ejemplo E40.2Diclorhidrato de éster metílico de ácido 3-metil-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoico

Se disolvió éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-etil]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E40.1 (200 mg, 0,53 mmol) en una solución de HCl 4M en dioxano 5 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno, para dar el compuesto del título (185 mg, 100 %).

Ejemplo E40.3Éster metílico de ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etoxi}-3-metil-benzoico

Se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (54 mg, 0,53 mmol) a una solución de diclorhidrato de éster metílico del ácido 3-metil-4-(2-piperazin-1-il-etoxi)-benzoico del Ejemplo E40.2 (146 mg, 0,42 mmol) en metanol/ácido acético (99:1, v/v, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (42 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un Isolute (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (64 mg, 34 %).

Ejemplo E40.4Ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etoxi}-3-metil-benzoico

Se disolvió éster metílico de ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etoxi}-3-metil-benzoico del Ejemplo E40.3 (42 mg, 0,12 mmol) en dioxano (5 ml) y NaOH 1M (1 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (40 mg, 100 %).

Ejemplo E41**Ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-3-metil-benzoico**Ejemplo E41.1Éster metílico de ácido 4-terc-butoxicarbonilmetoxi-3-metil-benzoico

Se añadieron carbonato de potasio (4,6 g, 33 mmol), yoduro de potasio (0,25 g, 1,5 mmol) y terc-butylbromoacetato (2,5 ml, 16,5 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-hidroxi-3-metil-benzoico del Ejemplo E29 (2,5 g, 15 mmol) en acetona (150 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con KHSO₄

1N, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 15 %: hexano al 85 %), para dar el compuesto del título (3,8 g, 90 %).

5 Ejemplo E41.2

Éster metílico de ácido 4-carboximetil-3-metil-benzoico

10 Se añadió ácido trifluoroacético (20 ml) a una solución de éster metílico de ácido 4-terc-butoxicarbonilmetoxi-3-metil-benzoico del Ejemplo E41.1 (3,8 g, 13,6 mmol) en diclorometano (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con diclorometano, para dar el compuesto del título (3,04 g, 100 %).

15 Ejemplo E41.3

Éster metílico de ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-3-metil-benzoico

20 Se añadieron WSCD (5,14 g, 27,2 mmol) y DMAP (1,64 g, 13,6 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-carboximetoxi-3-metil-benzoico del Ejemplo E41.2 (3,04 g, 13,6 mmol) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se añadió diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del Ejemplo E4 (3,67 g, 14,9 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (2,8 g, 55 %).

25

Ejemplo E41.4

Ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-3-metil-benzoico

30 Se añadió gota a gota una solución de tribromuro de boro 1M (2,66 ml, 2,66 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-3-metilbenzoico del Ejemplo E41.3 (500 mg, 1,33 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C bajo una atmósfera inerte. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución de tribromuro de boro 1M (1,33 ml, 1,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; ácido acético al 1 %: metanol al 5 %: cloroformo al 94 %), para dar el compuesto del título (350 mg, 72 %).

35

Ejemplo E41a

40 **Éster terc-butílico de ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperazin-1-carboxílico**

Se trató gota a gota una solución de bromuro de bromoacetilo (8,5 ml, 97 mmoles) en DCM (250 ml) a 0 °C con una solución de 1-Boc-piperazina (15,9 g, 85,3 mmol) y trietilamina (18,0 ml, 130 mmol) en DCM (150 ml). Después de completarse la adición, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución se lavó con HCl 45 1M enfriado con hielo, NaHCO₃ acuoso saturado, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 20 %: ciclohexano al 80 % a EtOAc al 50 %: hexano al 50 %), para dar el compuesto del título (15,7 g, 60,0 %).

45

Ejemplo E41b

50

Éster metílico de ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzoico

Ejemplo E41b.1

55 Éster metílico de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico

Se trató una solución de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico (5,3 g, 31 mmol) en metanol (100 ml) con cloruro de acetilo (5 ml), y, después, la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. Los disolventes se evaporaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título como un sólido púrpura (5,45 g, 95 %).

60

Ejemplo E41b.2

Ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzoico

65

El éster metílico de ácido 4-amino-2-cloro-benzoico del ejemplo 41b.1 (5,45 g, 29,4 mmol) se trató con una

solución al 35 % de ácido sulfúrico (120 ml) y la mezcla se agitó y se calentó hasta disolución, después se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota nitrito sódico (4,30 g, 62,5 mmol) en agua (25 ml) y la mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Se añadió urea para destruir el exceso de nitrito. Se añadió nitrato de cobre (200 mg, 0,83 mmol) y se calentó a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se extrajo en acetato de etilo x 3, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 30 %: 70 %. Hexano a EtOAc al 50 %: hexano al 49 %: AcOH al 1 %), para dar el compuesto del título (3,7 g, 73 %).

Ejemplo E41b.3

Éster metílico de ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzoico

Se trató una solución de ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzoico (3,70 g, 21,4 mmol) en metanol (50 ml) con cloruro de tionilo (2,4 ml, 32 mmol) y se agitó durante 24 horas y se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con hidrogenocarbonato de sodio saturado, se secó y se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 30 %: ciclohexano al 70 %), para dar el producto deseado en forma de un sólido amarillo, 3,68 g, 92 %.

Ejemplo E41c

Éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-carboxi-3-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico

Ejemplo E41c.1

Éster terc-butílico de ácido 4-[2-(3-cloro-4-metoxicarbonilo-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico

El éster metílico de ácido 2-cloro-4-hidroxi-benzoico del ejemplo E41b (2,0 g, 10,9 mmol) y éster terc-butílico de ácido 4-(2-bromo-acetil)-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E41a (3,68 g, 12,0 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se trataron con carbonato de potasio (1,6 g, 11,5 mmol), y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. Antes de eliminar los disolventes al vacío. El residuo se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 20 %: ciclohexano al 80 % a EtOAc al 50 %: ciclohexano al 80 % a EtOAc al 70 %: hexano al 30 %), para dar el compuesto del título (4,5 g, 100 %).

Ejemplo E41c.2

Éster terc-butílico de ácido 4-[2-(4-carboxi-3-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico

Una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[2-(3-cloro-4-metoxicarbonil-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E41c.1 (4,5 g, 10,8 mmol) en THF a 0 °C se trató con trimetilsilanolato de potasio (1,6 g, 10,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron 1,6 g adicionales (10,9 mmol) de silanolato de potasio y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron 1,6 g adicionales (10,9 mmol) de silanolato de potasio y la mezcla se agitó a 45 °C durante 2 horas. Después, la mezcla se diluyó con agua y el THF se eliminó al vacío. El residuo se lavó con éter, se enfrió en un baño de hielo y se ajustó a pH 5 con KHSO₄ sólido, después de lo cual se extrajo con CHCl₃ y CHCl₃/Isopropanol (90: 10 v/v). Los extractos orgánicos combinados se secaron y los disolventes se eliminaron al vacío, para dar el compuesto del título (3,7 g, 85 %).

Ejemplo E42

Éster metílico de ácido 4-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-3-metil-benzoico

Ejemplo E42.1

Éster terc-butílico de ácido 4-bromo-butírico

Se añadió tribromuro de boro 1M (39 ml, 39 mmol) a una solución de butirrolactona (3 ml, 39 mmol) en diclorometano (30 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con un exceso de alcohol terc-butílico. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, Na₂S₂O₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a través de Isolute (eluyente; EtOAc al 5 %: hexano al 95 %), para dar el compuesto del título (3 g, 34 %).

Ejemplo E42.2

Éster metílico de ácido 4-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-3-metil-benzoico

Se añadieron carbonato de potasio (580 mg, 4,20 mmol) y yoduro de potasio (72 mg, 0,43 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4-hidroxi-3-metil-benzoico del Ejemplo E29 (293 mg, 1,76 mmol) y éster terc-butílico de ácido 4-bromo-butírico del Ejemplo E42.1 (397 mg, 1,78 mmol) en acetona (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, después el sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 20 %: éter de petróleo al 80 %), para dar el compuesto del título (414 mg, 76 %).

Ejemplo E42.3

Éster metílico de ácido 4-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-3-metil-benzoico del Ejemplo E42.2 (414 mg, 1,34 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (137 mg, 3,26 mmol). La mezcla se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo, se acidificó con HCl 1M, después se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (275 mg, 70 %).

Ejemplo E43

Ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butil}-3-metil-benzoico

Ejemplo E43.1

Éster metílico de ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butil}-3-metil-benzoico

Se añadió HBTU (910 mg, 2,4 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-(3-carboxi-propil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E30 (378 mg, 1,6 mmol) y clorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del Ejemplo E4 (467 mg, 1,9 mmol) en diclorometano (15 ml) y DIEA (0,836 ml, 4,8 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a través de Isolute (eluyente; metanol al 5 %: diclorometano al 95 %), para dar el compuesto del título (582 mg, 94 %).

Ejemplo E43.2

Ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butil}-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxo-butil}-3-metil-benzoico del Ejemplo E43.1 (500 mg, 1,3 mmol) en THF (12 ml) y agua (6 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (108 mg, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; ácido acético al 2 %: metanol al 4 %: diclorometano al 95 %), después se recrystalizó en cloroformo y éter de petróleo, para dar el compuesto del título (439 mg, 91 %).

Ejemplo E44

Ácido 4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxo-propil}-3-metil-benzoico

Ejemplo E44.1

Éster metílico de ácido 4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxo-propil}-3-metil-benzoico

Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (2,6 ml, 30 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-(2-carboxi-etil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E30.3 (5,33 g, 24 mmol) en diclorometano (60 ml) y unas gotas de DMF a 0 °C. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (30 ml) y se añadió a una solución de clorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del Ejemplo E4 (6,3 g, 26 mmol) en diclorometano (45 ml) y DIEA (17 ml, 96 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: diclorometano al 95 %), para dar el compuesto del título (8,5 g, 96 %).

Ejemplo E44.2

Ácido 4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-3-oxopropil}-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 3-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-3-metil-

benzoico del Ejemplo E44.1 (8,5 g, 22,7 mmol) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (2,4 g, 56,7 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; ácido acético al 2 %: metanol al 4 %: diclorometano al 94 %), para dar el compuesto del título (8,1 g, 99 %).

Ejemplo E45

Ácido [2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico

Ejemplo E45.1

Ácido 4-((E)-2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4-((E)-2-terc-butoxicarbonilvinil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E30.1 (1,27 g, 4,6 mmol) en THF (50 ml) y agua (20 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (384 mg, 9,2 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después los disolventes se eliminaron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 1M, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,1 g, 92 %).

Ejemplo E45.2

Éster terc-butílico de ácido (E)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-acrílico

El ácido 4-((E)-2-terc-butoxicarbonil-vinil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E45.1 (1,1 g, 4,2 mmol) y 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del Ejemplo E11 (720 mg, 3,6 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml) y trietilamina (0,75 ml). Se añadieron DMAP (4,45 g, 3,6 mmol) y WSC (1,36 g, 7,1 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 días. La solución se diluyó con diclorometano, se lavó con KHSO₄ 0,3M, NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (1,35 g, 82 %).

Ejemplo E45.3

Éster terc-butílico de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico

El éster terc-butílico de ácido (E)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-acrílico del Ejemplo E45.2 (436 mg, 0,99 mmol) se disolvió en metanol (40 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de Pd/C al 10 % (91 mg) durante 5 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano, para dar el compuesto del título (426 mg, 96 %).

Ejemplo E45.4

Ácido [2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E45.3 (413 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con diclorometano. El residuo se cristalizó en MeOH/Et₂O, para dar el compuesto del título (322 mg, 90 %).

Ejemplo E46

Ácido (E)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-acrílico

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico de ácido (E)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-acrílico del Ejemplo E45.2 (338 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con diclorometano, para dar el compuesto del título (337 mg, 80 %).

Ejemplo E47

3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-piperazin-1-il-

propan-1-onaEjemplo E47.1

5 Éster terc-butílico de ácido 4-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperazin-1-carboxílico

10 Se añadió PyBroP (1,54 g, 3,3 mmol) a una solución de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E45 (850 mg, 2,25 mmol) y DMAP (275 mg, 2,25 mmol) en diclorometano (20 ml) y DIEA (0,90 ml, 5,2 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo [f] azuleno del Ejemplo E11 (450 mg, 2,25 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución de KHSO₄ 0,3M, después con NaHCO₃ saturado, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: EtOAc al 95 %), para dar el compuesto del título (1,09 g, 87 %).

Ejemplo E47.2

20 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-piperazin-1-il-propan-1-ona

25 El éster terc-butílico de ácido 4-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E47.1 (1,09 g, 1,95 mmol) se disolvió en metanol (20 ml) y se añadió una solución de HCl 4M/dioxano (20 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en metanol (30 ml) y amoníaco (5 ml), después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 4,5 %: diclorometano al 95 % a amoníaco al 1 % 35 %: metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (759 mg, 73 %).

30 **Ejemplo E48**

{4-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fluorofenil}-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

35 Ejemplo E48.1

Éster etílico de ácido 4-(3-bromo-propoxi)-3-fluoro-benzoico

40 Se añadieron 1,3-dibromopropano (2,2 g, 11,0 mmol), carbonato de potasio (1,86 g, 13,6 mmol) y yoduro de potasio (90 mg, 0,5 mmol) al éster etílico de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico del Ejemplo E27 (1,0 g, 5,4 mmol) en acetona (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El sólido se eliminó mediante filtración y el filtrado se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 20 %: hexano al 80 %), para dar el compuesto del título (1,18 g, 71 %).

45 Ejemplo E48.2

Éster etílico de ácido 4-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fluoro-benzoico

50 Se añadieron diclorhidrato de 1-ciclopropil-piperazina (642 mg, 3,2 mmol, de acuerdo con el procedimiento descrito por G.S. Poindexter, M.A. Bruce, K.L. Le Boulluec, I. Monkovic, Tet. Lett., 35(44), 7331-7334, 1994), carbonato de potasio (2,1 g, 15,2 mmol) y yoduro de potasio (50 mg, 0,3 mmol) a éster etílico de ácido 4-(3-bromo-propoxi)-3-fluoro-benzoico del Ejemplo E48.1 (1,2 g, 3,9 mmol) en acetona (25 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 1 %, después amoníaco al 35 %: metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (1,0 g, 89 %).

55 Ejemplo E48.3

60 Ácido 4-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fluoro-benzoico

65 Se disolvió éster etílico de ácido 4-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fluoro-benzoico del Ejemplo E48.2 (1,0 g, 2,9 mmol) en dioxano (10 ml) y una solución de NaOH 2M (3 ml, 6,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; amoníaco al 1 % 35 %: metanol al 19 %: diclorometano al 80 %), para dar el compuesto del título (920 mg, 100 %).

Ejemplo E48.4

5 [4-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fluorofenil]-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

10 Se añadieron HBTU (325 mg, 0,9 mmol) y HCl 4M en dioxano (0,45 ml, 1,8 mmol) a una solución de ÁCIDO 4-[3-(4-ciclopropil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-fluoro-benzoico Ácido del Ejemplo E48.3 (230 mg, 0,7 mmol) en DMF (5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadieron 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del Ejemplo E65 (186 mg, 0,9 mmol) y DIEA (pH= 9) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas, después se añadió HBTU (300 mg, 0,8 mmol). La mezcla se calentó a 60 °C durante 2 horas, después se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver con EtOAC, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoniaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido marrón identificado como el compuesto del título (55 mg, 15 %).

Ejemplo E49

20 **Diclorhidrato de [3-fluoro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-(3-metil-4,0-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona**

Ejemplo E49.1

25 Éster terc-butílico de ácido 4-[3-[2-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-propil]-piperazin-1-carboxílico

30 Se trató una solución de éster terc-butílico de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico (865 mg, 2,3 mmol) en diclorometano (50 ml) con trietilamina (a pH 9), WSCD (865 mg, 4,5 mmol) y DMAP (276 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se añadió 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del Ejemplo E11 (541 mg, 2,7 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAC, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (615 mg, 48 %).

Ejemplo E49.2

40 Diclorhidrato de [3-fluoro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-(3-metil-4,0-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

45 Se trató una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[3-[2-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E49.1 (615 mg, 1,09 mmol) en metanol (2 ml) a 0 °C con HCl 4N/dioxano (5 ml). La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Los disolventes se eliminaron al vacío, para dar una espuma blanca identificada como el compuesto del título (585 mg, 100 %).

Ejemplo E50

50 **(4-[3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi]-3-fluoro-fenil]-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona bis(trifluoroacetato)**

55 Se añadieron 3,3-dimetilbutiraldehído (120 mg, 1,20 mmol) y trietilamina (hasta pH 9) a una solución de clorhidrato de [3-fluoro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E49 (585 mg, 1,09 mmol) en metanol/ácido acético (99: 1, v/v, 20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (103 mg, 1,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar (4-[3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi]-3-fluoro-fenil]-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona, que se liofilizó en ácido trifluoroacético, para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (700 mg, 83 %).

Ejemplo E51

65 **(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-(4-[3-(1-isobutil-piperidin-4-il)-propoxi]-3-metil-fenil)-metanona**

A una solución de clorhidrato de (3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-[3-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-metanona (2,6 mg, 0,005 mmol) en 1,2-diclorometano (0,05 ml) y DIEA (0,0026 ml) se añadió una solución de isobutiraldehído (0,36 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 530,5

Ejemplo E52

(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-(2-fluoro-4-[3-(4-hexil-piperazin-1-il)-propoxi]-fenil)-metanona

A una solución de diclorhidrato de (6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-[2-fluoro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona del ejemplo 5a (2,85 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y trietilamina (0,0021 ml) se añadió una solución de 1-bromohexano (0,83 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 583,6

Ejemplo E53

1-(4-[3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-propil]-piperazin-1-il)-etanona

A una solución de diclorhidrato de (3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-[3-metil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona (compuesto número 408) (2,67 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de acetilo (0,39 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 503,2

Ejemplo E54

{4-[3-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propoxi]-3-metil-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

A una solución de diclorhidrato de (3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-[3-metil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona (compuesto número 408) (2,67 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,57 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 539,2

Ejemplo E55

1-(4-[1,3]Dioxolan-2-il-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona

Se añadió HBTU (327 mg, 0,86 mmol) a una solución de ácido 4-[1,3]dioxolan-2-il-piperidina del Ejemplo E33 (143 mg, 0,91 mmol) y ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E45 (320 mg, 0,82 mmol) en diclorometano (20 ml) y DIEA (0,7 ml, 4,02 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió diclorometano y la solución se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 4 %: diclorometano al 96 % a metanol al 8 %: diclorometano al 92 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (359 mg, 83 %).

Ejemplo E56

1-[4-(Furan-2-carbonil)-piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona

Se añadió una solución de HBTU (1,90 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) a una solución de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E45 (1,95 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y DIEA (0,0022 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió una solución de 1-(2-furoil)piperazina (0,90 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 553,4

Ejemplo E57**(E)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-[4-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazin-1-il]-propanona**

5 Se añadió una solución de HBTU (1,90 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) a una solución de ácido (E)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-acrílico del Ejemplo E46 (1,95 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y DIEA (0,0022 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se añadió una solución de 1-(2-piperidin-1-il-etil)-piperazina (0,99 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título.

Ejemplo E58**1-(4-[(Butil-metil-amino)-metil]-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona**Ejemplo E58.11-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperidin-4-carbaldehído

A una solución de 1-(4-[1,3]dioxolan-2-il-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona del Ejemplo E55 (614 mg, 1,16 mmol) en acetona (20 ml) y agua (20 ml) se añadió piridinio p-toluenosulfonato (85 mg, 0,34 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 7 días, después se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 0,3M, después con salmuera, se secó, se concentró al vacío, a continuación se cristalizó con cloroformo y éter de petróleo, para dar el compuesto del título (451 mg, 80 %).

Ejemplo E58.21-(4-[(Butil-metil-amino)-metil]-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona

35 Se añadió una solución de 1-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperidin-4-carbaldehído del Ejemplo E58.1 (2,43 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml) a una solución de butil-metil-amina (0,43 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío, para dar el compuesto del título. EM: (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 557,6

Ejemplo E59**3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-[4-(2-morfolin-4-il-etilamino)-piperidin-1-il]-propan-1-ona**

50 Se añadió una solución de 1-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperidin-4-ona (compuesto número 701) (2,36 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml) a una solución de 2-morfolin-4-il-etilamina (0,65 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 3 horas, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío, para dar el compuesto del título. EM: (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 586,6

Ejemplo E60**1-(4-Hexil-piperazin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona**

60 A una solución de 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-piperazin-1-il-propan-1-ona del ejemplo E47 (2,29 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y trietilamina (0,0021 ml) se añadió una solución de 1-bromohexano (0,83 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 543,4

Ejemplo E61**3-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-1-(4-propil-piperazin-1-il)-propan-1-ona**

5 A una solución de 3-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (2,36 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml) y DIEA (0,0026 ml) se añadió una solución de propionaldehído (0,29 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 515,5

Ejemplo E62**1-(4-acetil-piperazin-1-il)-3-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propan-1-ona**

15 A una solución de 3-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-metil-fenil]-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (2,47 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de acetilo (0,39 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 535,5

Ejemplo E63**3-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-1-(4-metanosulfonil-piperazin-1-il)-propan-1-ona**

25 A una solución de 3-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-1-piperazin-1-il-propan-1-ona (2,36 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (0,57 mg, 0,005 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)⁺: [M+H]⁺ = 551,3

Ejemplo E64**1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-butan-1-ona**

35 El ácido 4-[4-[4-(3,3-Dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-oxobutil]-3-metil-benzoico del Ejemplo E43 (139 mg, 0,37 mmol) y 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del Ejemplo E11 (75 mg, 0,37 mmol) se disolvieron en diclorometano (5 ml) y DIEA (0,195 ml, 1,11 mmol). Se añadieron WSCD (93 mg, 0,48 mmol) y DMAP (9 mg, 0,07 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días, después se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (11 mg, 5 %).

Ejemplo E65**N-Bencil-3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-propionamida**Ejemplo E65.1Ácido 4-((E)-2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico

55 Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 1,46 g, 36,6 mmol) a una solución de ácido 4-formilbenzoico (5,0 g, 33,3 mmol) en tolueno (200 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió (trifenilfosforanilideno)acetato de metilo (11,69 g, 35,0 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se volvió a disolver en diclorometano y NaHCO₃ 1M. Las capas se repartieron y la capa acuosa se acidificó con solución de HCl 1M y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se secó y se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (3,65 g, 53 %).

Ejemplo E65.2Éster metílico de ácido (E)-3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-acrílico

Se añadió WSCD (1,17 g, 6,16 mmol) a una solución de ácido 4-((E)-2-metoxicarbonil-vinil)-benzoico del Ejemplo E65.1 (740 mg, 3,59 mmol), 2,3,4,5-tetrahidro-1H-benzo[b]azepina (445 mg, 3,02 mmol) y DMAP (370 mg, 3,02 mmol) en diclorometano (40 ml) y trietilamina (0,7 ml, 5,02 mmoles). La mezcla se calentó a reflujo durante 42 horas y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 1M, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 30 %: éter de petróleo al 70 %), para dar el compuesto del título (484 mg, 48 %).

Ejemplo E65.3

Éster metílico de ácido 3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-propiónico

Se disolvió el éster metílico de ácido (E)-3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-acrílico del Ejemplo E65.2 (485 mg, 1,44 mmol) en metanol (60 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de 10 % de Pd/C (214 mg) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (415 mg, 85 %).

Ejemplo E65.4

Ácido 3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-propiónico

A una solución de éster metílico del ácido 3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E65.3 (415 mg, 1,23 mmol) en agua (5 ml) y dioxano (20 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (114 mg, 2,72 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en cloroformo, se lavó con HCl 1M, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (241 mg, 61 %).

Ejemplo E65.5

N-Bencil-3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-propionamida

Una mezcla de ácido 3-[4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[b]azepina-1-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E65.4 (57 mg, 0,18 mmol) y cloruro de tionilo 0,2 ml, 2,74 mmol) en diclorometano (6 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas, después se eliminaron los volátiles al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano (8 ml), después se añadieron bencilamina (0,022 ml, 0,20 mmol) y trietilamina (0,05 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; éter de petróleo al 30 %: EtOAc al 70 %), para dar un sólido esponjoso blanco identificado como el compuesto del título (36,5 mg, 50 %).

Ejemplo E66

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[f]azulen-6-carbonil)-fenil]-propan-1-ona

A una solución del ácido 4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-3-oxo-propil}-3-metil-benzoico del Ejemplo E44 (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (10 ml) y unas gotas de DMF se añadió cloruro de oxalilo (0,049 ml, 0,55 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y DIEA (0,144 ml, 0,84 mmol), después se añadió 2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5 (55 mg, 0,28 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido esponjoso blanco identificado como el compuesto del título (42 mg, 28 %).

Ejemplo E67

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-3-[2-metil-4-(6-metil-3,4-dihidro-2H-quinolina-1-carbonil)-fenil]-propan-1-ona

Se añadieron DMAP (51 mg, 0,42 mmol) y WSCD (161 mg, 0,84 mmol) a una solución de 4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propil}-3-metil-benzoico del Ejemplo E44 (150 mg, 0,42 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,176 ml, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 6-metil-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (67 mg, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se volvió a disolver con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (12 mg, 6 %).

Ejemplo E68

5 (4-{3-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-propoxi}-3-metil-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona

Ejemplo E68.1

10 Éster terc-butílico de ácido 4-(3-hidroxi-propil)-piperidin-1-carboxílico

10 El éster terc-butílico de ácido 4-(2-carboxi-etil)-piperidin-1-carboxílico (1,0 g, 3,9 mmol, según el procedimiento descrito en J. Med. Chem., 41(14), 2492, 1998) se disolvió en THF (50 ml) y se enfrió a 0 °C. Lentamente se añadió una solución 2M de borano en THF (3,9 ml, 7,8 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se basificó con NaHCO₃, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (938 mg, 99 %).

Ejemplo E68.2

20 Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-propil]-piperidin-1-carboxílico

25 Se disolvieron el éster terc-butílico de ácido 4-(3-Hydroxy-propyl)-piperidine-1-carboxílico del ejemplo E68.1 (400 mg, 1,64 mmol) y el éster metílico de ácido 4-hydroxy-3-methyl-benzoico del ejemplo E29 (274 mg, 1,64 mmol) en THF (30 ml) y se enfriaron hasta 0 °C. A continuación se añadieron trifenilfosfina soportada en polímero (1,7 g, 2,46 mmol), después DEAD (0,387 ml), 2,46 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La resina se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a través de Isolute (eluyente; EtOAc al 20 %: hexano al 80 %), para dar el compuesto del título (340 mg, 53 %).

Ejemplo E68.3

30 Éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-2-metil-fenoxi)-propil]-piperidin-1-carboxílico

35 Se añadió una solución de NaOH 2M (1,25 ml, 2,5 mmol) a éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-metoxicarbonil-2-metil-fenoxi)-propil]-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E68.2 (340 mg, 0,87 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 20 horas. Se añadió una solución de NaOH 2M (5 ml, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a través de Isolute (eluyente; ácido acético al 1 %: metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (303 mg, 92 %).

Ejemplo E68.4

45 Éster terc-butílico de ácido 4-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-propil}-piperidin-1-carboxílico

50 Se añadieron PyBroP (224 mg, 0,48 mmol) y DMAP (39 mg, 0,32 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-2-metil-fenoxi)-propil]-piperidin-1-carboxílico del Ejemplo E68.3 (120 mg, 0,32 mmol) y 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azuleno del Ejemplo E11 (70 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) y DIEA (0,111 ml, 0,64 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (71 mg, 40 %).

Ejemplo E68.5

55 Clorhidrato de (3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-[3-metil-4-(3-piperidin-4-il)-propoxi]-fenil)-metanona

60 Se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (1 ml) a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-propil}-piperidin-1-carboxílico del ejemplo E68.4 (71 mg, 0,13 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico, para dar el compuesto del título (61 mg, 97 %).

Ejemplo E68.6

65 (4-{3-[1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-il]-propoxi}-3-metil-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-

benzo[f]azulen-9-il)-metanona

Se añadieron ácido acético (0,05 ml) y 3,3-dimetilbutiraldehído (0,024 ml, 0,19 mmol) a una solución de clorhidrato de (3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-[3-metil-4-(3-piperidin-4-il-propoxi)-fenil]-metanona del ejemplo E68.5 (60 mg, 0,12 mmol) en metanol (2,45 ml) y trietilamina (0,026 ml, 0,19). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió triacetoxiborohidruro sódico (40 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido esponjoso blanco identificado como el compuesto del título (33 mg, 48 %).

Ejemplo E69

(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-fluoro-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[f]azulen-6-il)-metanona

Ejemplo E69.1

Éster terc-butílico de ácido 4-{3-[4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-3H-1,3,6,9-triaza-benzof]azulen-6-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-propil]-piperazin-1-carboxílico

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-[3-(4-carboxi-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E39 (mg, 0,34 mmol) en diclorometano (5 ml) y unas gotas DMF. Lentamente se añadió cloruro de oxalilo (0,059 ml, 0,68 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió 1-bencil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5a (100 mg, 0,34 mmol), después DIEA (0,176 ml, 1,02 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (110 mg, 50 %).

Ejemplo E69.2

Diclorhidrato de (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-[3-fluoro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona

El éster terc-butílico de ácido 4-{3-[4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[f]azulen-6-carbonil)-2-fluoro-fenoxi]-propil]-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E69.1 (110 mg, 0,17 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (105 mg, 100 %).

Ejemplo E69.3

(1-Bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triazabenzof]azulen-6-il)-(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-fluoro-fenil)-metanona

Se disolvió el diclorhidrato de (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-[3-fluoro-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona del Ejemplo E69.2 (105 mg, 0,17 mmol) en metanol (2,45 ml) y trietilamina (0,07 ml, 0,50 mmol). Se añadieron ácido acético (0,05 ml), después 3,3-dimetilbutiraldehído (0,032 ml), 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (16 mg, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: diclorometano al 95 %), para dar el compuesto del título (102 mg, 95 %).

Ejemplo E69.4

(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-fluoro-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzof]azulen-6-il)-metanona

Se disolvió (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triazabenzof]azulen-6-il)-(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-fluoro-fenil)-metanona del Ejemplo E69.3 (90 mg, 0,14 mmol) en metanol (5 ml) y ácido acético (1 ml) y se hidrogenó sobre catalizador 20 % en peso de hidróxido de paladio (90 mg) durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %),

para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (39 mg, 51 %).

Ejemplo E70

5 **(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[f]azulen-6-il)-metanona**

Ejemplo E70.1

10 **Éster terc-butílico de ácido 4-{3-[4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-3H-1,3,6,9-triaza-benzo[f]azulen-6-carbonil)-2-metil-fenoxi]-propil}-piperazin-1-carboxílico**

Se disolvió el éster terc-butílico del ácido 4-{3-(4-carboxi-2-metil-fenoxi)-propil}-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E39 (350 mg, 0,92 mmol) en diclorometano (5 ml) y unas gotas DMF. Lentamente se añadió cloruro de oxalilo (0,162 ml, 1,84 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió 1-bencil-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5a (268 mg, 0,92 mmol), después DIEA (0,48 ml, 2,77 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (230 mg, 38 %).

Ejemplo E70.2

25 **Diclorhidrato de (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triazabenzof[e]azulen-6-il)-[3-metil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona**

El éster terc-butílico de ácido 4-{3-[4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[f]azulen-6-carbonil)-2-metil-fenoxi]-propil}-piperazin-1-carboxílico del ejemplo E70.1 (230 mg, 0,35 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se trituró con éter dietílico para dar el compuesto del título (215 mg, 98 %).

Ejemplo E70.3

35 **(1-Bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triazabenzof[e]azulen-6-il)-4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-metil-fenil)-metanona**

Se disolvió el diclorhidrato de (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-[3-metil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-fenil]-metanona del Ejemplo E70.2 (100 mg, 0,16 mmol) en metanol (2,45 ml) y trietilamina (0,068 ml, 0,48 mmol). Se añadieron ácido acético (0,05 ml), después 3,3-dimetilbutiraldehído (0,031 ml, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (16 mg, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (98 mg, 96 %).

Ejemplo E70.4

50 **(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[f]azulen-6-il)-metanona**

Se disolvió (1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triazabenzof[e]azulen-6-il)-(4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-metil-fenil)-metanona del Ejemplo E70.3 (98 mg, 0,15 mmol) en metanol (5 ml) y ácido acético (1 ml) y se hidrogenó sobre catalizador 20 % en peso de hidróxido de paladio (98 mg) durante 8 horas. La mezcla se filtró a través de papel de fibra de vidrio y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (17 mg, 20 %).

Ejemplo E71

N-(4-Cloro-fenil)-4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-fluoro-N-metil-benzamida

Ejemplo E71.1

65 **Éster terc-butílico de ácido 4-(3-[4-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoi]l]-2-fluorofenoxi)-propil}-piperazin-1-**

carboxílico

Se añadió PyBroP (606 mg, 1,3 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[3-(4-carboxi-2-fluoro-fenoxi)-propil]-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E39 (382 mg, 1,0 Mmol) en diclorometano (20 ml) y DIEA (hasta pH 9). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió (4-cloro-fenil)-metilamina (156 mg, 1,1 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, después los disolventes se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (210 mg, 41 %).

Ejemplo E71.2Diclorhidrato de N-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-N-metil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-benzamida

El éster terc-butílico de ácido 4-(3-[4-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-2-fluorofenoxi]-propil)-piperazin-1-carboxílico del Ejemplo E71.1 (210 mg, 0,4 mmol) se disolvió en HCl 4M en dioxano (5 ml) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron al vacío y se sometieron a azeotropismo con tolueno, para dar el compuesto del título (184 mg, 100 %).

Ejemplo E71.3N-(4-Cloro-fenil)-4-{3-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-propoxi}-3-fluoro-N-metil-benzamida

Se disolvió el diclorhidrato de N-(4-cloro-fenil)-3-fluoro-N-metil-4-(3-piperazin-1-il-propoxi)-benzamida del Ejemplo E71.2 (184 mg, 0,4 mmol) en metanol 4,95 ml) y trietilamina (0,167 ml, 1,2 mmol). Se añadieron ácido acético (0,05 ml), después 3,3-dimetilbutiraldehído (46 mg, 0,44 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg, 0,5 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %: diclorometano al 90 %), para dar una espuma blanca identificada como el compuesto del título (77 mg, 37 %).

Ejemplo E72**(4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-butoxi}-3-fluoro-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona**Ejemplo E72.1Éster etílico de ácido 4-(4-bromo-butoxi)-3-fluoro-benzoico

Se añadieron 1,4-dibromobutano (2,34 g, 10,8 mmol), carbonato de potasio (1,86 g, 13,5 mmol) y yoduro de potasio (90 mg, 0,5 mmol) a una solución del éster etílico de ácido 3-fluoro-4-hidroxi-benzoico del Ejemplo E27 (1,0g, 5,4 mmol) en acetona (25 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 15 %: hexano al 85 %), para dar el compuesto del título (1,38 g, 80 %).

Ejemplo E72.2Éster etílico de ácido 9-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-butoxi}-3-fluoro-benzoico

Se añadieron el clorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del ejemplo E4 (-874 mg, 3,7 mmol), carbonato de potasio (2,5 g, 18,0 mmol) y yoduro de potasio (60 mg, 0,4 mmol) a una solución del éster etílico de ácido 4-(4-bromo-butoxi)-3-fluorobenzoico del Ejemplo E72.1 (1,4 g, 4,4 mmol) en acetona (35 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. El sólido se eliminó mediante filtración, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 1 %, amoniaco al 35 %: metanol al 10 %: EtOAc al 89 %), para dar el compuesto del título (1,35 g, 90 %).

Ejemplo E72.3Ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-butoxi}-3-fluoro-benzoico

A una solución de éster etílico del ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-butoxi}-3-fluoro-benzoico del Ejemplo E72.2 (1,35 g, 3,3 mmol) en dioxano (20 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se calentó a 60 °C durante 20 horas. Los disolventes se concentraron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente;

amoníaco al 1 % 35 %: metanol al 19 %: cloroformo al 80 %), para dar el compuesto del título (0,85 g, 67 %).

Ejemplo E72.4

5 (4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-butoxi}-3-fluoro-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

Una mezcla de ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-butoxi}-3-fluoro-benzoico del Ejemplo E72.3 (190 mg, 0,5 mmol) y cloruro de tionilo (2 ml) en diclorometano (5 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Los disolventes se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en diclorometano (10 ml). Se añadieron 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E11 (110 mg, 0,55 mmol) y DIEA (hasta pH 9). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (48 mg, 17 %).

Ejemplo E73

20 **(4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etoxi}-3-metil-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona**

Se añadieron WSCD (58 mg, 0,30 mmol) y DMAP (20 mg, 0,15 mmol) a una solución de 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E11 (37 mg, 0,20 mmol) y ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etoxi}-3-metil-benzoico del ejemplo E40 (53 mg, 0,15 mmoles) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (hasta pH 9). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %: cloroformo al 90 %), para dar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título (3,5 mg, 4 %).

30 **Ejemplo E74**

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-etanona

35 Se añadieron cloruro de oxalilo (42 mg, 0,34 mmol) y 2 gotas de DMF a una solución de ácido 4-{2-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-oxo-etoxi}-3-metil-benzoico del ejemplo E41 (100 mg, 0,28 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió una solución de 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E11 (61 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (1 ml) y trietilamina (hasta pH 9). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó dos veces mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: cloroformo al 95 % a metanol al 10 %: cloroformo al 90 %, después metanol al 5 %: EtOAc al 95 % a metanol al 10 %: EtOAc al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (25 mg, 17 %).

45 **Ejemplo E75**

50 **1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-[4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-etanona**

Ejemplo E75.1

(4-Benciloxi-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

55 Se añadieron cloruro de oxalilo (0,41 ml, 4,7 mmol) y unas gotas de DMF a una solución de ácido 4-(benciloxi)benzoico (855 mg, 3,7 mmoles) en diclorometano (15 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se sometió a azeotropismo con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió una solución de 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E11 (500 mg, 2,5 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (0,87 ml, 6,2 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc a metanol al 3 %: EtOAc al 97 %), para dar el compuesto del título (820 mg, 80 %).

Ejemplo E75.2

65 (4-Hidroxí-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

La (4-benciloxi-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E75.1 (800 mg, 1,95 mmol) se disolvió en metanol (100 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de Pd/C al 10 % (400 mg) durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite®, se lavó con cloroformo y metanol y el filtrado se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (140 mg, 22 %).

Ejemplo E75.3

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-2-[4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-carbonil)-fenoxi]-etanona

Se añadió carbonato de potasio (104 mg, 0,76 mmol) a una mezcla de 2-bromo-1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-etanona del Ejemplo E37 (110 mg, 0,38 mmol) y (4-hidroxi-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E75.2 90 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con una solución de KHCO₃ al 5 %, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (21 mg, 11 %).

Ejemplo E76

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-1-butan-1-ona

Ejemplo E76.1

Éster terc-butílico de ácido 4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-butírico

Se añadieron WSCD (391 mg, 2,06 mmol) y DMAP (133 mg, 1,09 mmol) a una solución de ácido 4-(3-terc-butoxicarbonil-propoxi)-3-metilbenzoico del Ejemplo E42 (275 mg, 0,94 mmol) y 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del Ejemplo E11 (191 mg, 0,95 mmol) en diclorometano (30 ml) y trietilamina (0,28 ml, 2,01 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas, se lavó con KHSO₄ 0,3M, NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (80 mg, 18 %).

Ejemplo E76.2

Ácido 4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-butírico

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico de ácido 4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-butírico del ejemplo E76.1 (80 mg, 0,17 mmol) en diclorometano (10 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con diclorometano, para dar el compuesto del título (71 mg, 100 %).

Ejemplo E76.3

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-1-butan-1-ona

Se añadió HBTU (101 mg, 0,27 mmol) a una solución de ácido 4-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi]-butírico del ejemplo E76.2 (71 mg, 0,17 mmol) y diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del ejemplo E4 (54 mg, 0,22 mmol) en diclorometano (10 ml) y DIEA (0,15 ml, 0,86 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 6 %: diclorometano al 94 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (52 mg, 53 %).

Ejemplo E77

Éster piperidin-4-ilmetílico de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico

Ejemplo E77.1

Éster bencilico de ácido 4-[3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propioniloximetil]-piperidin-1-carboxílico

5 Se añadieron WSCD (107 mg, 0,54 mmol) y DMAP (33 mg, 0,27 mmol) a una solución de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E45 (106 mg, 0,27 mmol) y éster bencílico de ácido 4-hidroximetil-piperidin-1-carboxílico (81 mg, 0,32 mmol) en diclorometano (5 ml) y DIEA (0,095 ml, 0,54 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un Isolute (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (44 mg, 26 %).

10 Ejemplo E77.2

Éster piperidin-4-ilmetílico de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-9,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico

15 El éster bencílico de ácido 4-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propioniloximetil}-piperidin-1-carboxílico del ejemplo E77.1 (44 mg, 0,07 mmol) se disolvió en metanol (5 ml) y se hidrogenó sobre catalizador de Pd/C al 10 % (5 mg) durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró *al vacío*, para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (34 mg, 98 %).

20

Ejemplo E78

(3-cloro-4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenoxi)acetato

25 Se añadieron diisopropiletamina (2,1 ml, 12,0 mmol), dimetilaminopiridina (0,74 g, 6,0 mmol), PyBroP® (4,20 g, 9,0 mmol) y 3,6-dimetil-9,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E2 (1,28 g, 6,0 mmol) a una solución de 4-(2-(4-carboxi-3-cloro-fenoxi)-acetil)-piperazin-1-carboxilato de terc-butilo del ejemplo E41c (2,39 g, 6,0 mmol) en diclorometano (50 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con diclorometano (50 ml), se lavó con hidrogenocarbonato de sodio acuoso saturado, se secó y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en metanol (150 ml) y se trató con una solución 4M de cloruro de hidrógeno en dioxano (50 ml), con enfriamiento en un baño de hielo. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se evaporó y el residuo se suspendió en agua y se lavó con cloroformo. La fase acuosa se trató con hidrogenocarbonato de sodio sólido hasta un pH básico, se extrajo en cloroformo, se secó y se evaporó. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc, seguido de un gradiente de metanol al 2 % a 10 %: EtOAc al 98 % a 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (0,53 g, 20 %).

30

35

Ejemplo E79

40 **1-(4-hidroximetil-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona**

45 Se añadió borohidruro de sodio (12 mg, 0,32 mmol) a una solución de 1-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperidin-4-carbaldehído del ejemplo E58.1 (74 mg, 0,15 mmol) en metanol (6 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se acidificó con HCl 1M y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se cristalizó en cloroformo y éter de petróleo, para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (28 mg, 38 %).

50

Ejemplo E80

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-3-[4-(3,4-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propan-1-ona

55 Ejemplo E80.1

Éster terc-butílico de ácido 3-[4-(3,4-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propiónico

60 Se añadió hidruro sódico (14 mg, 0,34 mmol) a una solución de éster terc-butílico de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del ejemplo E45 (125 mg, 0,28 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C. Se añadió yoduro de metilo (0,09 ml, 1,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc y la mezcla se lavó con KHSO₄ 0,3M, después con salmuera, se secó, se concentró al vacío y se destiló azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un Isolute (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (46 mg, 36 %).

65

Ejemplo E80.2Ácido 3-[4-(3,4-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propiónico

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a éster terc-butílico de ácido 3-[4-(3,4-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propiónico del ejemplo E80.1 (46 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, para dar el compuesto del título (40 mg, 100 %).

Ejemplo E80.31-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-3-[4-(3,4-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propan-1-ona

Se añadió cloruro de oxalilo (0,018 ml, 0,20 mmol) a una solución de ácido 3-[4-(3,4-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-fenil]-propiónico del ejemplo E80.2 (40 mg, 0,10 mmol) en diclorometano (5 ml) y unas gotas de DMF. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se sometió a azeotropismo con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (5 ml) y se añadió diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butyl)-piperazina del Ejemplo E4 (30 mg, 0,12 mmol) y DIEA (0,052 ml, 0,30 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (36 mg, 65 %).

Ejemplo E81**1-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-4-[2-metil-9-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-1-carbonil)-fenil]-butan-1-ona**Ejemplo E81.1Éster butílico de ácido 1-(4-{4-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-4-oxobutil}-3-metil-benzoil)-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico

Se añadieron WSCD (58 mg, 0,30 mmol) y DMAP (18 mg, 0,15 mmol) a una solución de ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-4-oxo-butyl}-3-metil-benzoico del ejemplo E43 (55 mg, 0,15 mmol) y éster terc-butílico de ácido 1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico (73 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (3 ml) y DIEA (0,052 ml, 0,30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 días, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (25 mg, 28 %).

Ejemplo E81.21-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-4-[2-metil-4-(2,3,4,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-1-carbonil)-fenil]-butan-1-ona

Se disolvió el éster butílico de ácido 1-(4-{4-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-4-oxobutil}-3-metil-benzoil)-1,2,3,5-tetrahidro-benzo[e][1,4]diazepina-4-carboxílico del ejemplo E81.1 (25 mg, 0,04 mmol) en metanol (2 ml) y se añadió HCl 4M en dioxano (2 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (6 mg, 28 %). (ESI)+: [M+H]⁺ = 505,5

Ejemplo E82**4-[9-(7,8-Dihidro-6H-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno-9-carbonil)-2-metil-fenil]-1-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-butan-1-ona**

Se añadieron WSCD (58 mg, 0,30 mmol) y DMAP (18 mg, 0,15 mmol) a una solución de ácido 4-{4-[4-(3,3-dimetil-butyl)-piperazin-1-il]-4-oxo-butyl}-3-metil-benzoico del ejemplo E43 (55 mg, 0,15 mmol) y 6,7,8,9-tetrahidro-5-oxa-9-aza-benzociclohepteno (44 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (3 ml) y DIEA (0,052 ml, 0,30 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 5 días, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (6 mg, 10 %).

Ejemplo E83

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-5-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-pentan-1-ona

Ejemplo E83.1

Éster metílico de ácido 5-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-pentanoico

Se añadieron WSCD (822 mg, 4,3 mmol) y DMAP (273 mg, 2,2 mmol) a una solución de ácido 4-(9-metoxicarbonil-butil)-3-metil-benzoico del ejemplo E31 (571 mg, 2,3 mmol) y 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E11 (424 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (50 ml) y trietilamina (0,6 ml, 4,3 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 72 horas, se diluyó con diclorometano, se lavó con una solución de KHSO₄ 0,3M, NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc a trietilamina al 5 %: EtOAc al 95 %), para dar el compuesto del título (424 mg, 46 %).

Ejemplo E83.2

Ácido 5-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-pentanoico

Se añadió hidróxido de litio monohidrato (120 mg, 2,86 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 5-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-pentanoico del ejemplo E83.1 (410 mg, 0,95 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml). La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se acidificó con HCl 1M y se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; ácido acético al 3 %: metanol al 7 %: cloroformo al 90 %), para dar el compuesto del título (105 mg, 26 %).

Ejemplo E83.3

1-[4-(3,3-dimetil-butil)-piperazin-1-il]-5-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-pentan-1-ona

Se añadió HBTU (104 mg, 0,27 mmol) a una solución de ácido 5-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabeno[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-pentanoico del ejemplo E83.2 (105 mg, 0,25 mmol) y diclorhidrato de 1-(3,3-dimetil-butil)-piperazina del ejemplo E4 (69 mg, 0,28 mmol) en DMF (10 ml) y DIEA (0,2 ml, 1,15 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 4 %: diclorometano al 96 % a metanol al 8 %: diclorometano al 92 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (88 mg, 62 %).

Ejemplo E84

1-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona

Se añadió borohidruro de sodio (4 mg, 0,1 mmol) a una solución de 1-[3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil]-piperidin-4-ona (compuesto número 701) (50 mg, 0,11 mmol) en metanol/ácido acético (99: 1, v/v, 100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. De nuevo se añadió borohidruro de sodio (4 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío, para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (28 mg, 56 %).

Ejemplo E85

1-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-etanona

Ejemplo E85.1

Éster metílico de ácido 4-[2-ciclobutilmetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-benzoico

Se añadió cloruro de oxalilo (0,36 ml, 3,3 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-carboximetil-3-metil-benzoico del ejemplo E32 (687 mg, 3,3 mmoles) en diclorometano (20 ml) y unas gotas de DMF. La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se sometió a azeotropismo con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió a una solución de diclorhidrato de 1-ciclobutilmetil-piperazina (750 mg, 3,3 mmol) en diclorometano (10 ml) y DIEA (1,73 ml, 9,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 3 %: diclorometano al 97 %), para dar el compuesto del título (528 mg, 46 %).

10 Ejemplo E85.2

Ácido 4-[2-ciclobutilmetil-piperazin-1-il]-2-oxo-etil]-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico del ácido 4-[2-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-benzoico del ejemplo E85.1 (500 mg, 1,4 mmol) en THF (10 ml) y agua (5 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (122 mg, 2,9 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; ácido acético al 3 %: metanol al 7 %: cloroformo al 90 %), para dar el compuesto del título (300 mg, 63 %).

20 Ejemplo E85.3

1-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-il)-2-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-etanol

Se añadieron WSCD (76 mg, 0,39 mmol) y DMAP (7 mg, 0,06 mmol) a una solución de ácido 4-[2-(4-ciclobutilmetil-piperazin-1-il)-2-oxo-etil]-3-metil-benzoico del ejemplo E85.2 (100 mg, 0,30 mmol) y 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azuleno del ejemplo E11 (61 mg, 0,30 mmol) en diclorometano (20 ml) y DIEA (0,16 ml, 0,91 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 4 %: diclorometano al 96 % a metanol al 6 %: diclorometano al 94 % a amoníaco al 1 % 35 %: metanol al 7 %: Diclorometano al 92 %), para dar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título (50 mg, 32 %).

Ejemplo E86

1-(4-ciclopropilaminometil-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona

Ejemplo E86.1

Éster metílico de ácido 4-(3-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-3-metil-benzoico

Se añadió cloruro de oxalilo (1,26 ml, 14,4 mmol) a una solución de éster metílico de ácido 4-carboximetil-3-metil-benzoico del ejemplo E32 (1,60 g, 7,2 mmoles) en diclorometano (50 ml) y unas gotas de DMF. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se sometió a azeotropismo con tolueno. El residuo se disolvió en diclorometano (50 ml) y DIEA (2,5 ml, 14,4 mmol) y se añadió éster terc-butílico de ácido ciclopropil-piperidin-4-ilmetil-carbámico del ejemplo E38 (1,83 g, 7,2 mmol) en diclorometano (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 50 %: hexano al 50 %), para dar el compuesto del título (1,42 g, 43 %).

Ejemplo E86.2

Ácido 4-(3-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-3-metil-benzoico

A una solución de éster metílico de ácido 4-(3-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-piperidin-1-il}-3-oxo-propil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E86.1 (1,41 g, 3,1 mmol) en THF (20 ml) y agua (2 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (142 mg, 3,4 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente, después se añadió una solución 1M de NaOH (5 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con HCl 1M, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,25 g, 91 %).

Ejemplo E86.3

Éster terc-butílico de ácido ciclopropil-(1-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperidin-4-ilmetil)-carbámico

A una solución de éster metílico de ácido 4-(3-{4-[(terc-butoxicarbonil-ciclopropil-amino)-metil]-piperidin-1-il}-3-oxopropil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E86.2 (1,25 g, 2,8 mmol) en diclorometano (100 ml) y trietilamina (0,783 ml, 5,6 mmol) se añadieron WSCD (1,08 g, 5,6 mmol) y DMAP (343 mg, 2,8 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, después se añadió 3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo [f]azuleno del Ejemplo E11 (676 mg, 3,4 mmol). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 días, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 2 %: EtOAc al 98 % a metanol al 5 %: EtOAc al 95 %), para dar el compuesto del título (1,1 g, 62 %).

Ejemplo E86.4

1-(4-ciclopropilaminometil-piperidin-1-il)-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-1-propan-1-ona

Se disolvió el éster terc-butílico de ácido ciclopropil-(1-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-piperidin-4-ilmetil)-carbámico del ejemplo E86.3 (220 mg, 0,35 mmol) en metanol (5 ml) y se añadió una solución de HCl 4M en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío, para dar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título (189 mg, 95 %).

Ejemplo E87

Clorhidrato de N-ciclopropil-3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-N-piperidin-4-ilmetil-propionamida

Ejemplo E87.1

Éster terc-butílico de ácido 4-[(ciclopropil-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico

Se añadió PyBroP (238 mg, 0,51 mmol) a una solución de ácido 3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propiónico del Ejemplo E45 (200 mg, 0,51 mmol) y éster terc-butílico de ácido 4-ciclopropilaminometil-piperidin-1-carboxílico (130 mg, 0,51 mmol) en diclorometano (10 ml) y DIEA (0,18 ml, 1,02 mmol). La mezcla se agitó durante 4 días a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con KHCO₃ saturado al 5 %, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %: diclorometano al 95 %), para dar el compuesto del título (235 mg, 73 %).

Ejemplo E87.2

Clorhidrato de N-ciclopropil-3-[2-metil-4-(3-metil-9,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-N-piperidin-4-ilmetil-propionamida

Se disolvió el éster terc-butílico de ácido 4-[(ciclopropil-{3-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fenil]-propionil}-amino)-metil]-piperidin-1-carboxílico del ejemplo E87.1 (235 mg, 0,37 mmol) en una solución de HCl 4M en dioxano (5 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se sometió a azeotropismo con tolueno. El residuo se disolvió en HCl 1M, se lavó dos veces con diclorometano y se liofilizó, para dar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título (82 mg, 39 %).

Ejemplo E88

Éster etílico de ácido 1-metil-5-(3-metil-2-nitro-fenilamino)-1H-pirazol-4-carboxílico

Se añadieron carbonato de cesio (35,2 g, 108 mmol), 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,4 g, 0,7 mmol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,2 g, 0,2 mmol) a una solución de 5-amino-1-metilpirazol-4-carboxilato de etilo (15,3 g, 90 mmol) en dioxano (50 ml) en atmósfera inerte. Se añadió una solución de 3-bromo-2-nitrotolueno (16,2 g, 75 mmol) en dioxano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se calentó a reflujo durante 72 horas. La suspensión se filtró a través de un agente de filtración Celite®, se lavó con EtOAc y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; EtOAc al 50 %: éter de petróleo al 50 %), después se recristalizó en EtOAc/éter de petróleo, para dar el compuesto del título (12,5 g, 45 %).

Ejemplo E89

Éster etílico de ácido 5-amino-1-etil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se añadió cuidadosamente trietilamina (19,6 ml, 144 mmol) a una solución de (etoximetileno)cianoacetato de etilo (10,1 g, 60 mmol) y oxalato de etilhidrazina (9,9 g, 66 mmol) en etanol (200 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas, después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con una solución de KHCO₃ al 5 %, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; éter de petróleo al 25 %: EtOAc al 75 %), para dar el compuesto del título (8,8 g, 80 %).

Ejemplo E90**3-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico**Ejemplo E90.1Éster terc-butílico de ácido [3-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-carbámico

Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-fluoro-benzoico del Ejemplo E2 (1,35 g, 5,0 mmol), 3 metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4, 9-tetraaza-benzo[f]azuleno del Ejemplo E11 (1,0 g, 5,0 mmol) y PyBroP (3,03 g, 6,5 mmol) en diclorometano (25 ml) y DIEA (1,31 ml, 7,5 mmol) se calentó a reflujo durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se lavó con KHCO₃ al 5 %, HCl 1M, después salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (1,25 g, 56 %).

Ejemplo E90.2Clorhidrato de (4-aminometil-2-fluoro-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

Se hizo reaccionar el éster terc-butílico de ácido [3-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-carbámico del ejemplo E90.1 (1,25 g, 2,8 mmol) con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2, para dar el compuesto del título (1,0 g, 97 %).

Ejemplo E90.33-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico

A una solución de ácido 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico del Ejemplo E15a (99 mg, 0,45 mmol) en DMF (5 ml) y DIEA (hasta pH 9) se añadió HBTU (227 mg, 0,6 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió clorhidrato de (4-aminometil-2fluoro-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E90.2 (116 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; amoniaco al 1 % 35 %: metanol al 19 %: diclorometano al 80 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (71,5 mg, 46 %).

Ejemplo E91**Clorhidrato de N-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-2-piperidin-4-il-acetamida**

Una solución de éster terc-butílico de ácido [4-{[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilcarbamoil]-metil}-piperidin-1-carboxílico (compuesto número 1067) (156 mg, 0,27 mmol) se hizo reaccionar con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2, para dar el compuesto del título (135 mg, 97 %).

Ejemplo E92**2-[1-(3,3-Dimetil-butiril)-piperidin-9-il]-N-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-acetamida**

Se añadió 3,3-dimetilbutiraldehído (0,048 ml, 0,38 mmol) a una solución de N-[2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-2-piperidin-4-il-acetamida del ejemplo E91 (130

mg, 0,25 mmol) en metanol/ácido acético (49: 1, v/v, 2,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió cianoborohidruro de sodio (24 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a través de Isolute (eluyente; amoníaco al 1,5 % 35 %: metanol al 15 %: diclorometano al 83,5 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (107 mg, 75 %).

Ejemplo E93

10 2-cloro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-propil-piperidin-4-carboxílico

A una solución de clorhidrato de clorhidrato de 2-cloro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido piperidin-4-carboxílico (compuesto número 1109) (2,8 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml) y DIEA (0,0026 ml) se añadió una solución de propionaldehído (0,29 mg, 0,005 mmol) en 1,2-dicloroetano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (1,59 mg, 0,0075 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 521,4

Ejemplo E94

25 N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-2-(1-hexil-piperidin-4-il)-acetamida

A una solución de clorhidrato de N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-fluoro-bencil]-2-piperidin-4-il-acetamida (número de compuesto 1110) (2,82 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml) y trietilamina (0,0021 ml) se añadió una solución de 1-bromohexano (0,83 mg, 0,005 mmol) en DMF (0,05 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 575,7

Ejemplo E95

35 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencil]-3-(1-propionil-piperidin-4-il)-propionamida

A una solución de clorhidrato de N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencil]-3-piperidin-4-il-propionamida (compuesto número 1108) (2,97 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de propionilo (0,46 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 577,4

Ejemplo E96

45 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencil]-3-(1-etanosulfonil-piperidin-4-il)-propionamida

A una solución de clorhidrato de N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencil]-3-piperidin-4-il-propionamida (compuesto número 1108) (2,97 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de cloruro de etanosulfonilo (0,64 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 613,4

Ejemplo E97

55 Éster 4-nitro-bencilico de ácido 4-{2-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metilbencilcarbamoil]-etil}-piperidin-1-carboxílico

A una solución de clorhidrato de N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metilbencil]-3-piperidin-4-il-propionamida (compuesto número 1108) (2,97 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml) y trietilamina (0,0035 ml) se añadió una solución de clorformiato de 4-nitrobencilo (1,08 mg, 0,005 mmol) en diclorometano (0,05 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se retiraron los disolventes al vacío para dar el compuesto del título. (ESI)+: [M+H]⁺ = 700,5, 702,5

65 Ejemplo E98

4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido propano-1-sulfónicoEjemplo E98.1

5 Éster terc-butílico de ácido [4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-carbámico

10 Una mezcla de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluoro-benzoico del ejemplo E3 (1,38 g, 5,1 mmol) y 3,6-dimetil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E2 (1,0 g, 4,7 mmol) en diclorometano (20 ml) a temperatura ambiente se trató con DIEA (2,44 ml, 14,0 mmol), DMAP (627 mg, 5,1 mmol) y WSCD (1,16 g, 6,1 mmol). La solución se calentó a reflujo durante 2 días, después se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un Isolute (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (1,29 g, 59 %).

Ejemplo E98.2

20 Clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona

Se hizo reaccionar el éster terc-butílico de ácido [4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-carbámico del ejemplo E98.1 (1,29 g, 2,8 mmol) con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para producir el compuesto del título (1,1 g, 99 %).

Ejemplo E98.3

30 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido propano-1-sulfónico

35 Se añadió cloruro de 1-propanosulfonilo (0,016 ml, 0,14 mmol) a una solución de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E98.2 (50 mg, 0,12 mmol) en diclorometano (2 ml) y trietilamina (0,038 ml, 0,27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (30 mg, 51 %).

Ejemplo E99

40 **N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-formamida**

45 Se combinaron ácido fórmico (0,85 ml, 22,5 mmol) y anhídrido acético (1,4 ml, 13,5 mmol) y se agitaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió el clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E98.2 (113 mg, 0,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se diluyó con cloroformo, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío, para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (48 mg, 40 %).

Ejemplo E100

50 **4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico**

55 Se añadieron DIEA (0,08 ml, 0,46 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,013 ml, 0,14 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E98.2 (57 mg, 0,14 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se diluyó con diclorometano, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (33 mg, 54 %).

Ejemplo E101

65 **4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico**

Ejemplo E101.14-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-benzonitrilo

5 Una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E6 (753 mg, 4,7 mmol) y cloruro de tionilo (1,02 ml, 14,0 mmol) en tolueno (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (45 ml) y se añadió una solución de 3,6-dimetil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azuleno del ejemplo E2 (1,0 g, 4,7 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (1,3 ml, 9,3 mmol). La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un Isolute (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (1,42 g, 85 %).

Ejemplo E101.2

15 Clorhidrato de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona

20 Una solución de 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-benzonitrilo del Ejemplo E101.1 (1,42 g, 4,0 mmol) en metanol (50 ml) a 0 °C se trató con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (1,90 g, 8,0 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se añadió borohidruro sódico (1,51 g, 40,0 mmoles) en porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, después se añadió NH₄Cl saturado. La mezcla se agitó durante 30 minutos, después el sólido se eliminó mediante filtración a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se redisolvió en EtOAc y NaHCO₃ saturado. Se repartieron las capas y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con cloroformo. Las fases orgánicas se combinaron, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice a través de Isolute (eluyente; amoníaco al 1 % 35 %: metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (511 mg, 35 %).

Ejemplo E101.34-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

35 Se añadieron trietilamina (0,145 ml, 1,04 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,041 ml, 0,45 mmol) a una solución de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E101.2 (150 mg, 0,41 mmol) en diclorometano (10 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %: Diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanquecino identificado como el compuesto del título (91 mg, 51 %).

Ejemplo E102

45 **4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico**

Ejemplo E102.1

50 Éster terc-butílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-carbámico

Se trató una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-fluoro-benzoico del Ejemplo E3 (568 mg, 2,1 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente con DMAP (256 mg, 2,1 mmol), DIEA MI, 6,3 mmol), después con WSCD (520 mg, 2,7 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, después se añadió 6-cloro-3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azuleno del Ejemplo E1 (450 mg, 1,9 mmol). La mezcla se agitó durante 4 días, después se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (503 mg, 54 %).

Ejemplo E102.2

Clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona

65 Se hizo reaccionar el éster terc-butílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-carbámico del ejemplo E102.1 (503 mg, 1,03 mmol) con HCl

4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para producir el compuesto del título (440 mg, 100 %).

Ejemplo E102.3

4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,045 ml, 0,5 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E102.2 (210 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (40 ml) y DIEA (0,30 ml, 1,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se lavó con NaHCO₃ saturado, con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (134 mg, 59 %).

Ejemplo E103

N-[4-(6-cloro-3-metil-9,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-propionamida

Se añadieron DIEA (0,27 ml, 1,56 mmol) y cloruro de propionilo (0,048 ml, 0,55 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E102.2 (220 mg, 0,52 mmol) en diclorometano (6 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 horas, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (129 mg, 56 %).

Ejemplo E104

N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-butiramida

Se añadieron DIEA (0,135 ml, 0,78 mmol) y cloruro de butirilo (0,027 ml, 0,27 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E102.2 (110 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (77 mg, 65 %).

Ejemplo E105

N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-isobutiramida

Se añadieron DIEA (0,135 ml, 0,78 mmol) y cloruro de isobutirilo (0,029 ml, 0,27 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona del ejemplo E102.2 (110 mg, 0,26 mmol) en diclorometano (3 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (85 mg, 71 %).

Ejemplo E106

2-cloro-9-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

Ejemplo E106.1

Éster terc-butílico de ácido [2-cloro-4-(6-cloro-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-carbámico

Se trató una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-cloro-benzoico del Ejemplo E2b (568 mg, 2,0 mmol) en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente con DMAP (244 mg, 2,0 mmol), DIEA (1,0 ml, 6,0 mmol), después con WSCD (500 mg, 2,6 mmol). La mezcla se agitó durante 3 horas, después se añadió 6-cloro-3-metil-3,4,9,10-tetrahidro-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azuleno del Ejemplo E1 (430 mg, 1,8 mmol). La mezcla se agitó durante 4 días, después se lavó con NaHCO₃ saturado, con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se

purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (570 mg, 63 %).

Ejemplo E106.2

5 Clorhidrato de (4-aminometil-3-cloro-fenil)-(6-cloro-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-il)-metanona

10 Una solución de éster terc-butílico de ácido [2-cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil-carbámico del ejemplo E106.1 (570 mg, 1,13 mmol) se hizo reaccionar con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para producir el compuesto del título (490 mg, 100 %).

Ejemplo E106.3

15 2-cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

20 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,045 ml, 0,5 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-cloro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E106.2 (220 mg, 0,5 mmol) en diclorometano (40 ml) y DIEA (0,30 ml, 1,7 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, después se lavó con NaHCO₃ saturado, con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (135 mg, 57 %).

Ejemplo E107

30 **N-[2-Cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-butiramida**

35 Se añadió cloruro de butirilo (46 mg, 0,4 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-cloro-fenil)-(6-cloro-3-metil-9,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E106.2 (161 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (hasta pH 9) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (110 mg, 58 %).

Ejemplo E108

40 **N-[2-Cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-isobutiramida**

45 Se añadió cloruro de isobutirilo (46 mg, 0,4 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-cloro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E106.2 (161 mg, 0,4 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (hasta pH 9) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 18 horas, se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (75 mg, 40 %).

Ejemplo E109

50 **{4-[(Ciclopropilmetil-amino)-metil]-3-metilfenil}(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona**

55 Se añadió ciclopropanocarboxaldehído (26 mg, 0,34 mmol) a una solución de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona (131 mg, 0,38 mmol) en MeOH/AcOH (99:1, 5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió cianoborohidruro sódico (31 mg, 0,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La solución se lavó con NaHCO₃ acuoso saturado y salmuera, después se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (70 mg, 51 %).

Ejemplo E110

65 **Éster metílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamino]-acético y**

Ejemplo E111**Éster metílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil-metoxicarbonilmetil-amino]-acético**

Se añadió bromoacetato de metilo (0,054 ml, 0,58 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E102.2 (107 mg, 0,28 mmol) y DIEA (0,26 ml, 1,53 mmol) en THF (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una cantidad adicional de bromoacetato de metilo (0,10 ml, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La solución se inactivó con agua y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera (x 3), se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente; amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 9,5 %:diclorometano al 90 %) para dar dos productos. El producto de elución más rápido se aisló como un sólido blanco y se identificó como E111 (68 mg, 46 %).

El producto de elución más lento se aisló como un sólido blanco y se identificó como E110 (13 mg, 10 %).

Ejemplo E112**(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,9,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-(3-fluoro-4-[(2-hidroxi-etilamino)-metil]-fenil)-metanona**

Se añadió hidruro de litio y aluminio (14,5 mg, 0,38 mmol) a una solución de éster metílico de ácido [4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamino]-acético del ejemplo E110 (58,5 mg, 0,13 mmol) en THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Antes de inactivar con MeOH y extraer con EtOAc. El extracto orgánico se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %:diclorometano al 90 %, después metanol al 20 %:diclorometano al 80 %), para dar un sólido amarillo claro identificado como el compuesto del título (15 mg, 28 %).

Ejemplo E113**Éster terc-butílico de ácido {[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilcarbamoil]-metil}-carbámico**

Se añadió HBTU (165 mg, 0,44 mmol) a una solución de N-(terc-butoxicarbonil)glicina (65 mg, 0,37 mmol) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadieron clorhidrato de (4-aminometil-3-fluoro-fenil)-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-il)-metanona del Ejemplo E102.2 (100 mg, 0,22 mmol) y DIEA (0,228 ml, 1,31 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %:diclorometano al 95 %, después metanol al 10 %:diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (123 mg, 100 %).

Ejemplo E114**Clorhidrato de 2-amino-N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluorobencil]-acetamida**

Se hizo reaccionar el éster terc-butílico de ácido {[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilcarbamoil]-metil}-carbámico del ejemplo E113 (120 mg, 0,22 mmol) con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2 para producir el compuesto del título (95 mg, 83 %).

Ejemplo E115**4-[(3-Cloro-benzoilamino)-metil]-N-(4-cloro-fenil)-3,N-dimetil-benzamida**Ejemplo E115.1N-(4-Cloro-fenil)-4-ciano-3,N-dimetil-benzamida

Una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E6 (3,4 g, 21 mmol) y cloruro de tionilo (10 ml, 137 mmol) en diclorometano (50 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (50 ml). Se añadieron (4-clorofenil)-metilamina (3,0 g, 21 mmol) y trietilamina (hasta pH

9) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, después se concentró al vacío. El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con KHSO_4 1M, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 35 %: ciclohexano al 65 %), para dar el compuesto del título (5,1 g, 85 %).

5

Ejemplo E115.24-aminometil-N-(4-cloro-fenil)-3,N-dimetil-benzamida

10 Se trató una solución de N-(4-cloro-fenil)-4-ciano-3,N-dimetil-benzamida del Ejemplo E115.1 (5,1 g, 17,9 mmol) en metanol (250 ml) con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (8,4 g, 35,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, después se enfrió a 0 °C y se añadió borohidruro sódico (6,7 g, 179 mmol) en porciones. La mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró a través de un agente de filtración Celite®, se lavó con metanol y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: amoníaco al 1 % 35 %: metanol al 10 %: diclorometano al 89 %), para dar el compuesto del título (3,6 g, 70 %).

15

Ejemplo E115.320 4-[(3-Cloro-benzoilamino)-metil]-N-(4-cloro-fenil)-3,N-dimetil-benzamida

Se añadieron cloruro de 3-clorobenzoilo (61 mg, 0,35 mmol) y trietilamina (hasta pH 9) a una solución de 4-aminometil-N-(4-cloro-fenil)-3,N dimetilbenzamida del Ejemplo E115.2 (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (101 mg, 69 %).

25

Ejemplo E11630 **4-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-2-metil-bencilamida de ácido 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico**

Se añadieron PyBroP (212 mg, 0,45 mmol) y ácido 1-ciclopropilmetil-piperidin-4-carboxílico del ejemplo E15a (76 mg, 0,42 mmol) a una solución de 4-aminometil-N-(4-cloro-fenil)-3,N-dimetil-benzamida del Ejemplo E115.2 (100 mg, 0,35 mmol) en diclorometano (5 ml) y DMF (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (34 mg, 22 %).

35

Ejemplo E11740 **4-[(4-cloro-fenil)-metil-carbamoil]-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico**

A una solución de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico del Ejemplo E15 (182 mg, 0,73 mmol) en DMF (5 ml) y DIEA (0,272 ml, 1,56 mmol) se añadió HBTU (296 mg, 0,78 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se añadió 4-aminometil-N-(4-cloro-fenil)-3,N-dimetil-benzamida del ejemplo E115.2 (150 mg, 0,52 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, después se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO_3 saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (209 mg, 83 %).

45

50

Ejemplo E11855 **2-metil-4-[metil-(4-trifluorometil-fenil)-carbamoil]-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico**Ejemplo E118.14-Ciano-3-metil-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida

60

Una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E6 (750 mg, 4,6 mmol) y cloruro de tionilo (1,02 ml, 14,0 mmol) en tolueno (40 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (25 ml), después se añadió clorhidrato de 4-trifluorometilanilina (1,11 g, 5,6 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (1,95 ml, 14,0 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

65

sobre gel de sílice a través de un Isolute (eluyente; EtOAc al 20 %:ciclohexano al 80 %), para dar el compuesto del título (1,13 g, 80 %).

Ejemplo E118.2

5

4-Ciano-3,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida

Se disolvió 4-ciano-3-metil-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida del Ejemplo E118.1 (1,10 g, 3,6 mmol) en DMF (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió hidruro sódico (dispersión al 60 % en aceite, 174 mg, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se añadió yoduro de metilo (0,27 ml, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a durante 20 horas. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno El residuo se volvió a disolver en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (1,08 g, 94 %).

Ejemplo E118.3

4-aminometil-3,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida

Se trató una solución de 4-ciano-3,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-fenil)benzamida del Ejemplo E118.2 (1,08 g, 3,4 mmol) en metanol (40 ml) a temperatura ambiente con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (1,61 g, 6,8 mmol). La mezcla se agitó durante 10 minutos, después se añadió borohidruro sódico (1,28 g, 34 mmoles) en porciones. La mezcla se agitó durante 20 horas, después se añadió solución de NH₄Cl (10 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos, se filtró a través de papel de fibra de vidrio y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; amoníaco al 1 % 35 %:metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (863 mg, 79 %).

Ejemplo E118.4

2-metil-4-[metil-(4-trifluorometil-fenil)-carbamoil]-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico

Se añadieron PyBroP (188 mg, 0,40 mmol) y ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico (82 mg, 0,38 mmol) a una solución de 4-aminometil-3,N-dimetil-N-(4-trifluorometil-fenil)-benzamida del Ejemplo E118.3 (100 mg, 0,31 mmol) en diclorometano (5 ml) y DIEA (0,081 ml, 0,46 mmol). La mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanquecino identificado como el compuesto del título (22 mg, 14 %).

Ejemplo E119

40

2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

Ejemplo E119.1

45

Éster terc-butílico de ácido [2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencil]-carbámico

Se trató una solución de ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-metil-benzoico del Ejemplo E2h (400 mg, 1,5 mmol) en diclorometano (20 ml) y trietilamina (hasta pH 9) con WSCD (573 mg, 3,0 mmol) y DMAP (183 mg, 1,5 mmol). La solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se añadió 2-metil-5,6-dihidro-4H-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E6 (300 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 3 días. Se añadió WSCD (287 mg, 1,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante otras 24 horas, después se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con KHSO₄ 1N, agua, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc), para dar el compuesto del título (62 mg, 9 %).

Ejemplo E119.2

Clorhidrato de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona

Se hizo reaccionar el éster terc-butílico de ácido [2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[f]azulen-6-carbonil)-bencil]-carbámico del ejemplo E119.1 (62 mg, 0,14 mmol) en metanol (0,5 ml) con HCl 4N/dioxano usando un procedimiento análogo al descrito para el Ejemplo E4.2, para dar el compuesto del título (53 mg, 100 %).

Ejemplo E119.3

2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

5 Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (26 mg, 0,25 mmol) a una solución de clorhidrato de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona del Ejemplo E119.2 (85 mg, 0,022 mmol) en diclorometano (5 ml) y trietilamina (hasta pH 9) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 1 hora, después se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; metanol al 10 %:diclorometano al 90 %), para dar el sólido blanco identificado como el compuesto del título (62 mg, 67 %).

Ejemplo E120

15 **2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico**

20 Se disolvió el clorhidrato de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona del ejemplo 119.2 (89 mg, 0,225 mmol) en diclorometano (10 ml) y trietilamina (hasta pH 9) a temperatura ambiente. Se añadieron ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico (53 mg, 0,25 mmol), DMAP (27 mg, 0,225 mmol) y PyBroP (165 mg, 0,36 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución se diluyó con EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (eluyente; amoniaco al 1 % 35 %: metanol al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (84 mg, 69 %).

Ejemplo E121

30 **4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-9-carboxílico**

Ejemplo E121.1

4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-benzonitrilo

35 Una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E6 (557 mg, 3,4 mmol) y cloruro de tionilo (0,755 ml, 10,3 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se volvió a disolver en diclorometano (100 ml) y trietilamina (0,962 ml, 6,9 mmol), después se añadió 1-bencil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E5a (1,0 g, 3,4 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; EtOAc al 50 %:éter de petróleo al 50 %), para dar el compuesto del título (844 mg, 56 %).

Ejemplo E121.2

45 (4-aminometil-3-metil-fenil)-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona

50 Una solución de 4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzof]azulen-6-carbonil)-2-metil-benzonitrilo del Ejemplo E121.1 (830 mg, 1,9 mmol) en metanol (10 ml) a temperatura ambiente se trató con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (913 mg, 3,8 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos, después se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (726 mg, 19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota amoniaco al 35 % (5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; amoniaco al 1 % 35 %:metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (680 mg, 81 %).

Ejemplo E121.3

60 4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico

65 A una solución de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico (86 mg, 0,34 mmol) en DMF (5 ml) se añadió HBTU (175 mg, 0,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después se añadió (4-aminometil-3-metil-fenil)-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona del Ejemplo E121.2 (100 mg, 0,23 mmol) y DIEA (0,12 ml, 0,69 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, después se eliminaron los disolventes al vacío y se destilaron azeotrópicamente con tolueno. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice a través de un Isolate (eluyente; metanol

al 5 %:diclorometano al 95 %, después metanol al 10 %:diclorometano al 90 %), para dar una espuma amarilla identificada como el compuesto del título (114 mg, 79 %).

Ejemplo E122

5 **2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico**

10 La 4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico del ejemplo E121 (110 mg, 0,17 mmol) se disolvió en etanol absoluto (5 ml) y se colocó en una atmósfera inerte. Se añadieron paladio sobre carbono al 10 % (110 mg) y ciclohexeno (0,176 ml, 1,7 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 3 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (45 mg, 48 %).

Ejemplo E123

20 **2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico**

Ejemplo E123.1

25 4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

30 Se añadieron DIEA (0,176 ml, 1,02 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,033 ml, 0,36 mmol) a una solución de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona del ejemplo E121.2 (150 mg, 0,34 mmol) en diclorometano (5 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 20 horas, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 90 %:diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (155 mg, 90 %).

Ejemplo E123.2

35 2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

40 La 4-(1-bencil-2-metil-4,5-dihidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico del Ejemplo E123.1 (155 mg, 0,31 mmol) se disolvió en etanol absoluto (10 ml) y se colocó en una atmósfera inerte. Se añadieron paladio sobre carbono al 10 % (155 mg) y ciclohexeno (0,311 ml, 3,1 mmol) y la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 horas. El catalizador se eliminó mediante filtración a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %/metanol al 9,5 %/ diclorometano al 90 %), para dar un sólido blanco identificado como el compuesto del título (67 mg, 53 %).

Ejemplo E124

50 **2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico**

Ejemplo E124.1

55 2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-benzonitrilo

60 Se disolvió una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E6 (147 mg, 0,91 mmol) en diclorometano (25 ml) y 2 gotas de DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió lentamente cloruro de oxalilo (0,1 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno El residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadieron trietilamina (0,5 ml) y 2-metil-5,6-dihidro-4H-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E7 (165 mg, 0,76 mmol) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 2 días a temperatura ambiente. Se formaron otros 0,91 mmol de cloruro de ácido como anteriormente y se añadieron a la mezcla. La solución se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 10 %: ciclohexano al 90 %, después etOAc al 20 %:ciclohexano al 80 %), para dar el compuesto del título (220 mg, 80 %).

Ejemplo E124.2Clorhidrato de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona

- 5 Una solución de 2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-benzoniitrilo del Ejemplo E124.1 (190 mg, 0,53 mmol) en metanol (15 ml) a temperatura ambiente se trató con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (275 mg, 1,15 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos, después se enfrió a 0 °C. Se añadió en porciones borohidruro sódico (200 mg, 5,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota NH₄Cl saturado (2 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos, después se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; amoníaco al 1 % 35 %:metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (100 mg, 52 %).

Ejemplo E124.3

- 15 2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico

- 20 Se añadieron DIEA (0,02 ml, 0,115 mmol) y cloruro de ciclopropanocarbonilo (0,008 ml, 0,088 mmol) a una solución de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(2-metil-4,5-dihidro-3-tia-1,6-diaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona del E124.2 (20 mg, 0,055 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente, después se concentró al vacío y se purificó mediante HPLC preparativa (eluyente: amoníaco al 0,5 % 35 %: metanol al 90 %: diclorometano al 90 %) para dar un polvo blanco identificado como el compuesto del título (11 mg, 46 %).

Ejemplo E125**N-[4-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencil]isobutiramida**30 Ejemplo E125.14-[1-(4-Ciano-3-metil-benzoil)-9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil]-2-metil-benzoniitrilo

- 35 Se disolvió una mezcla de ácido 4-ciano-3-metil-benzoico del Ejemplo E6 (262 mg, 1,6 mmol) en diclorometano (20 ml) y 2 gotas de DMF y se enfrió a 0 °C. Se añadió cloruro de oxalilo (0,6 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno El residuo se volvió a disolver en diclorometano (10 ml) y se añadió a una solución de 9-cloro-2-metil-1,4,5,6-tetrahidro-1,3,6-triaza-benzo[e]azuleno del Ejemplo E7 (190 mg, 0,8 mmol) y DIEA (0,5 ml) en diclorometano (10 ml) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente: EtOAc al 40 %: ciclohexano al 60 %), para dar el compuesto del título (124 mg, 30 %).

45 Ejemplo E125.24-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-benzoniitrilo

- 50 El 4-[1-(4-Ciano-3-metil-benzoil)-9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil]-2-metil-benzoniitrilo de E125.1 (124 mg, 0,24 mmol) se disolvió en MeOH 5 ml). Se añadió NaOH 2M (2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Los disolventes se eliminaron al vacío y se realizó azeotropismo con tolueno El residuo se suspendió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ saturado, después con salmuera, se secó y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (80 mg, 89 %).

55 Ejemplo E125.3(4-aminometil-3-metil-fenil)-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona

- 60 Una solución de 4-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzof[f]azulen-6-carbonil)-2-metil-benzoniitrilo del Ejemplo E125.2 (80 mg, 0,2 mmol) en metanol (5 ml) a temperatura ambiente se trató con hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (101 mg, 0,4 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C, después se añadió borohidruro sódico (80 mg, 2,1 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, durante 2 horas a temperatura ambiente, después se añadió NH₄Cl saturado. La mezcla se agitó durante 10 minutos, después el sólido se eliminó mediante filtración a través de un agente de filtración Celite® y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; amoníaco al 1 % 35 %:metanol al 9 %: diclorometano al 90 %), para dar el compuesto del título (24 mg, 30 %).

Ejemplo E125.4N-[4-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencil]isobutiramida

5 Se añadió cloruro de isobutirilo (0,07 ml, 0,07 mmol) a una solución de (4-aminometil-3-metil-fenil)-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-il)-metanona del Ejemplo E125.3 (24 mg, 0,07 mmol) en diclorometano (3 ml) y DIEA (0,10 ml, 0,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas a temperatura ambiente, después se eliminaron los disolventes al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente; metanol al 5 %:diclorometano al 95 % a metanol al 10 %:diclorometano al 90 %), para dar un aceite incoloro identificado como el compuesto del título (24 mg, 85 %).

Ejemplo A**15 Análisis in vitro**

Los compuestos se analizaron para determinar su capacidad para inhibir las consecuencias celulares de la estimulación con AVP en células intactas. En el ensayo, los compuestos de la invención causan una inhibición significativa de la activación celular a concentraciones de 30 µM o menos. Los compuestos preferidos causan una inhibición significativa a concentraciones de 300 nM.

Ejemplo de referencia B**25 Comprimido para administración oral**

Los comprimidos que contienen 100 mg del compuesto del Ejemplo E8 como agente activo se pueden preparar a partir de los siguientes:

30	Compuesto del Ejemplo E8	200,0 g
	Almidón de maíz	71,0 g
	Hidroxipropilcelulosa	18,0 g
35	Carboximetilcelulosa cálcica	13,0 g
	Estearato de magnesio	3,0 g
	Lactosa	195,0 g
40	Total	500,0 g

Los materiales se mezclan y después se prensan para dar 2000 comprimidos de 250 mg, conteniendo cada uno 100 mg del compuesto del Ejemplo E8.

45 Esquemas y estructuras**Ejemplo E1**

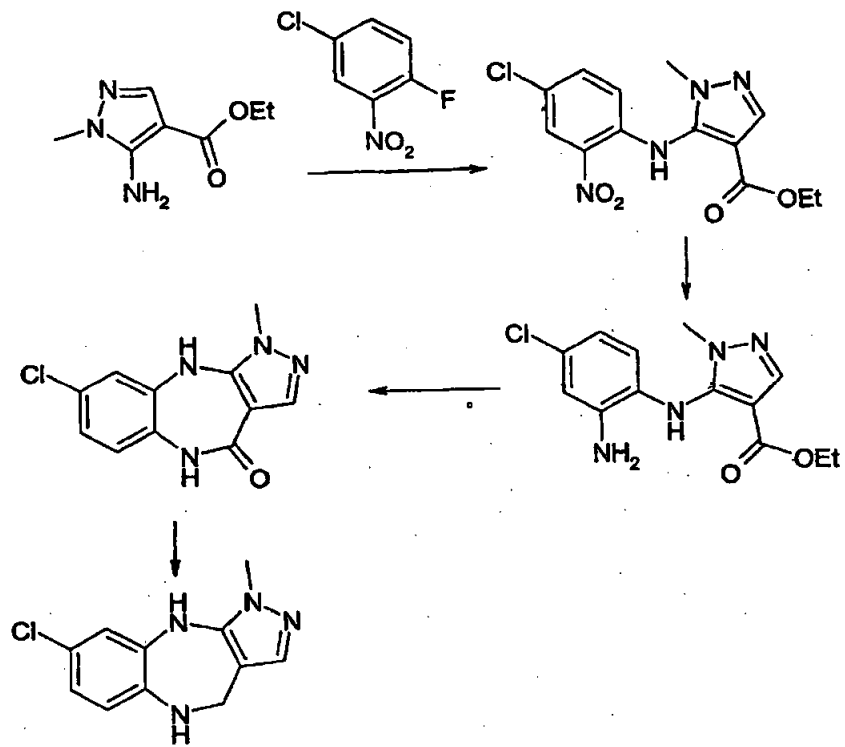
50

55

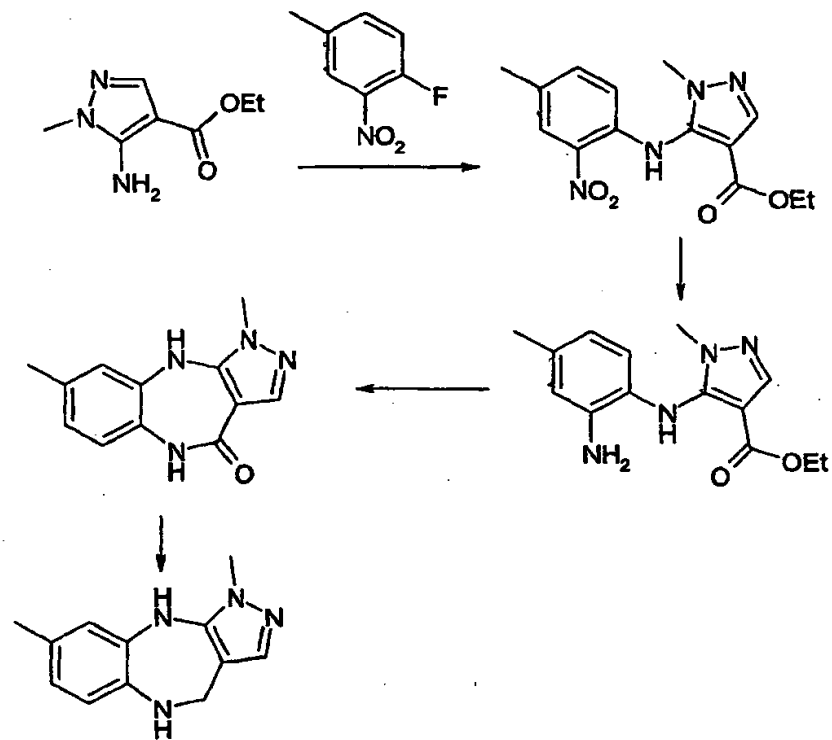
60

65

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

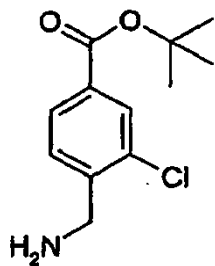


Ejemplo E2



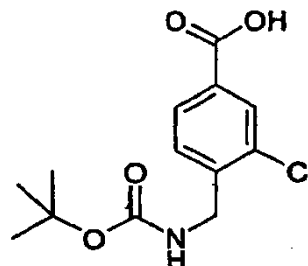
Ejemplos E2a-g

5



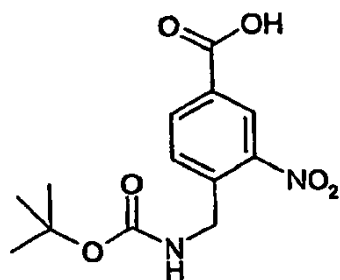
10

Ejemplo E2a Éster terc-butílico de ácido 4-aminometil-3-clorobenzoico



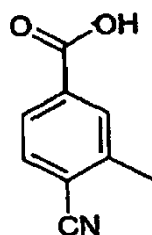
Ejemplo E2b Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-cloro-benzoico

15



Ejemplo E2c Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-3-nitro-benzoico

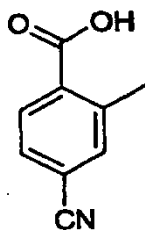
20



Ejemplo E2d Ácido 4-ciano-3-metil-benzoico

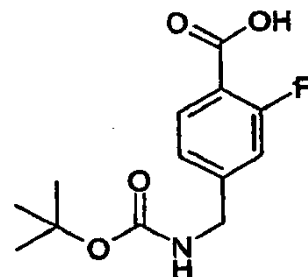
25

30



Ejemplo E2e Ácido 4-ciano-2-metil-benzoico

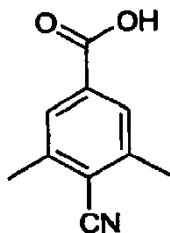
35



Ejemplo E2f Ácido 4-(terc-butoxicarbonilamino-metil)-2-fluoro-benzoico

40

45



Ejemplo E2g Ácido 4-ciano-3,5-dimetil-benzoico

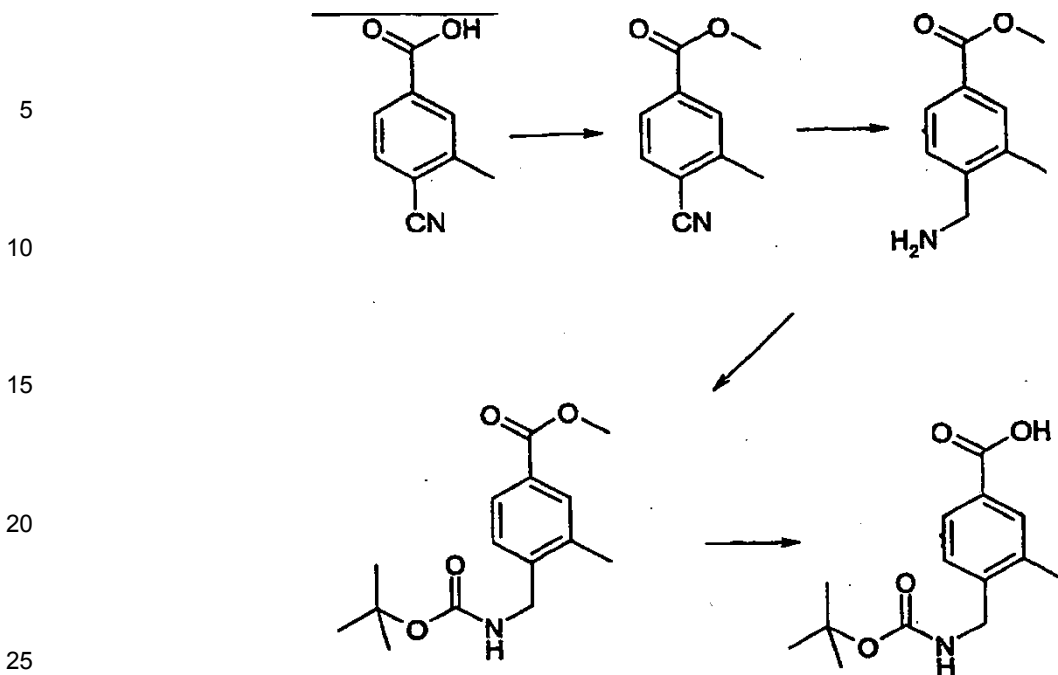
50

55

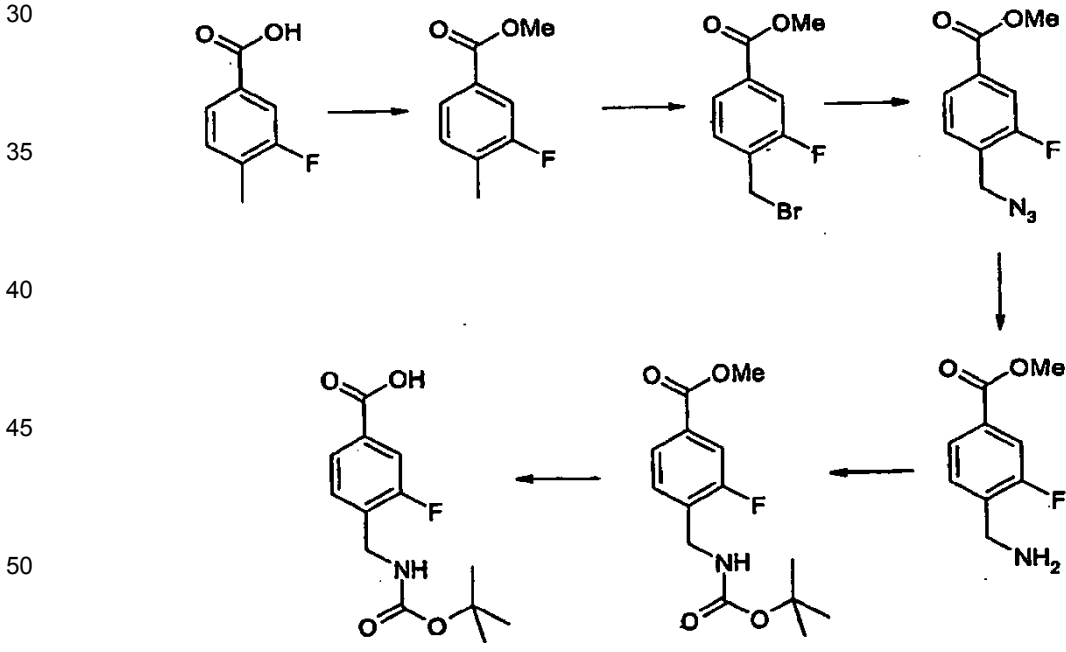
60

65

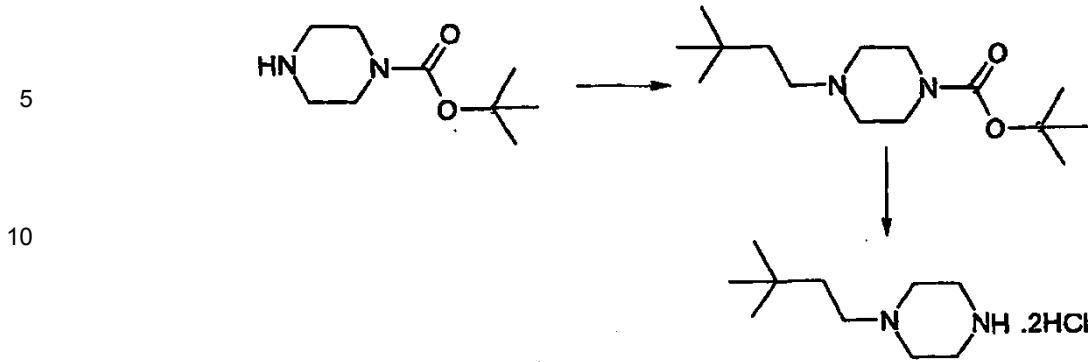
Ejemplo E2h



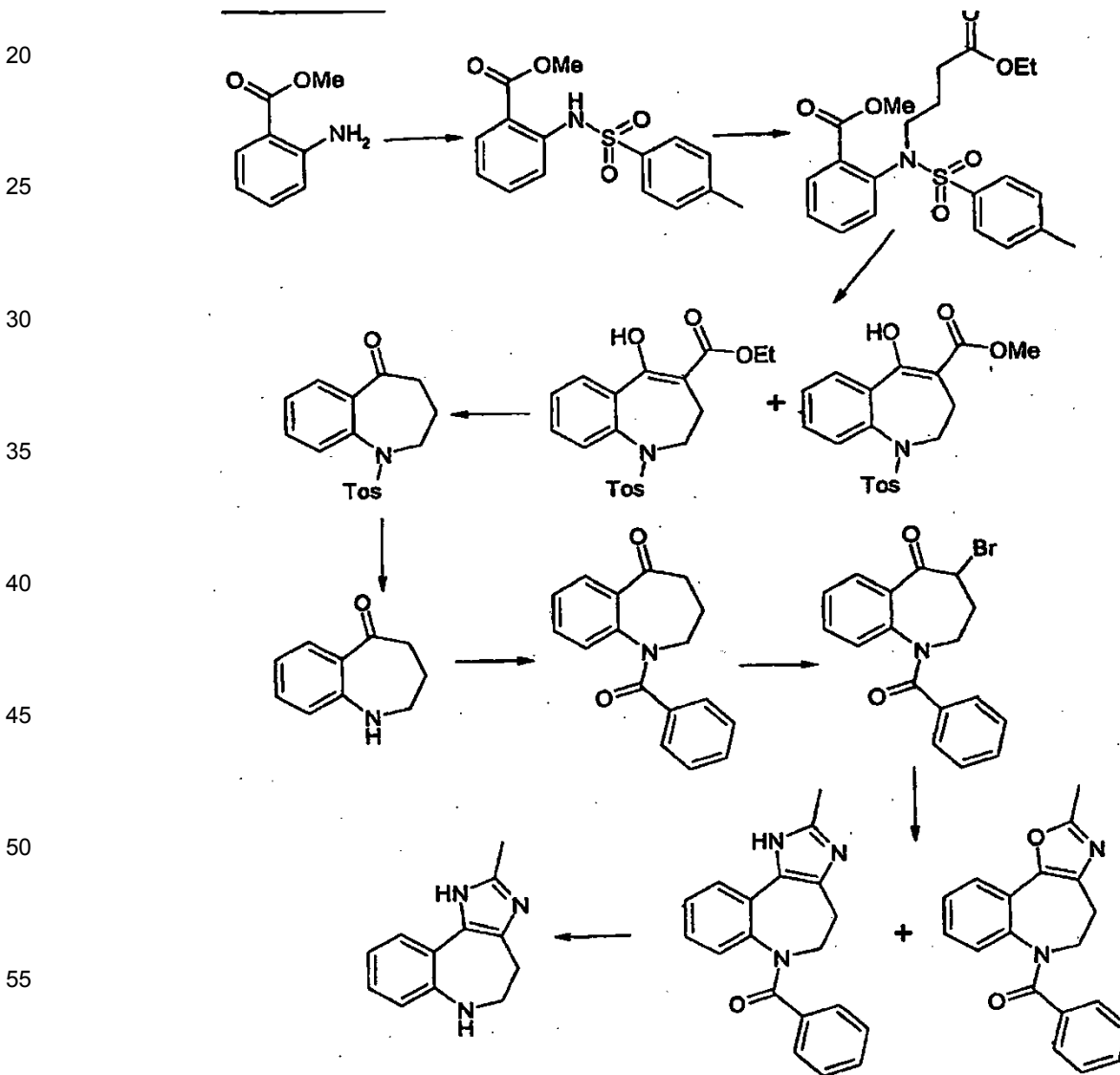
Ejemplo E3



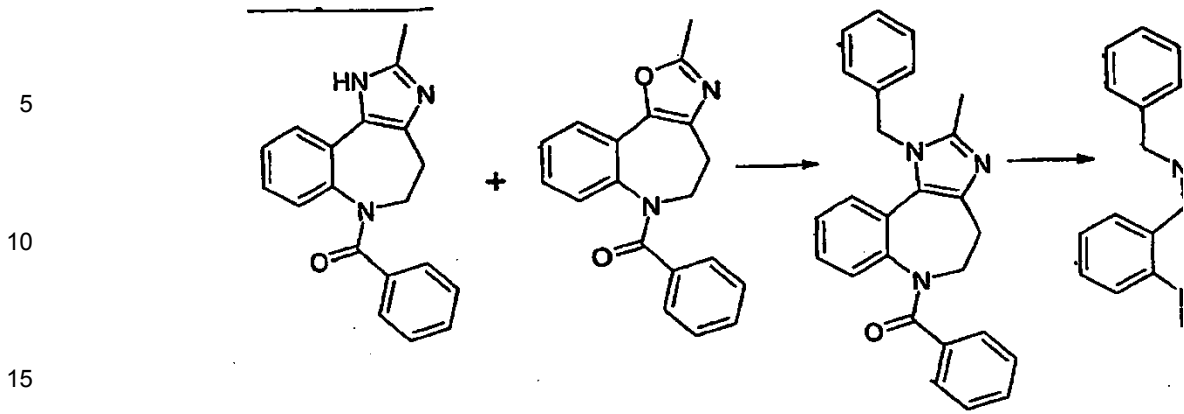
Ejemplo E4



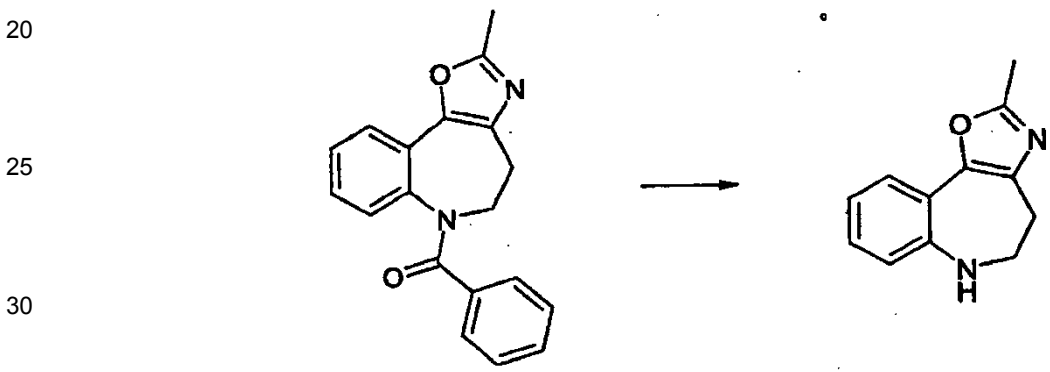
Ejemplo E5



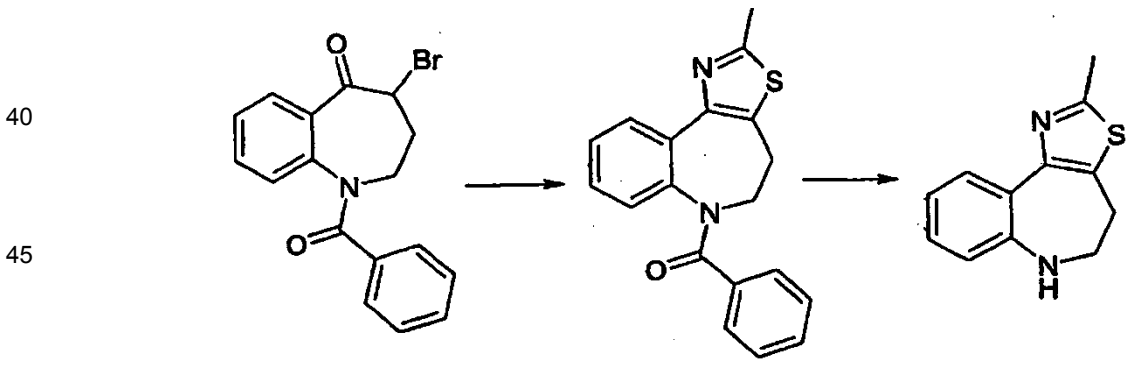
Ejemplo E5a



Ejemplo E6



Ejemplo E7



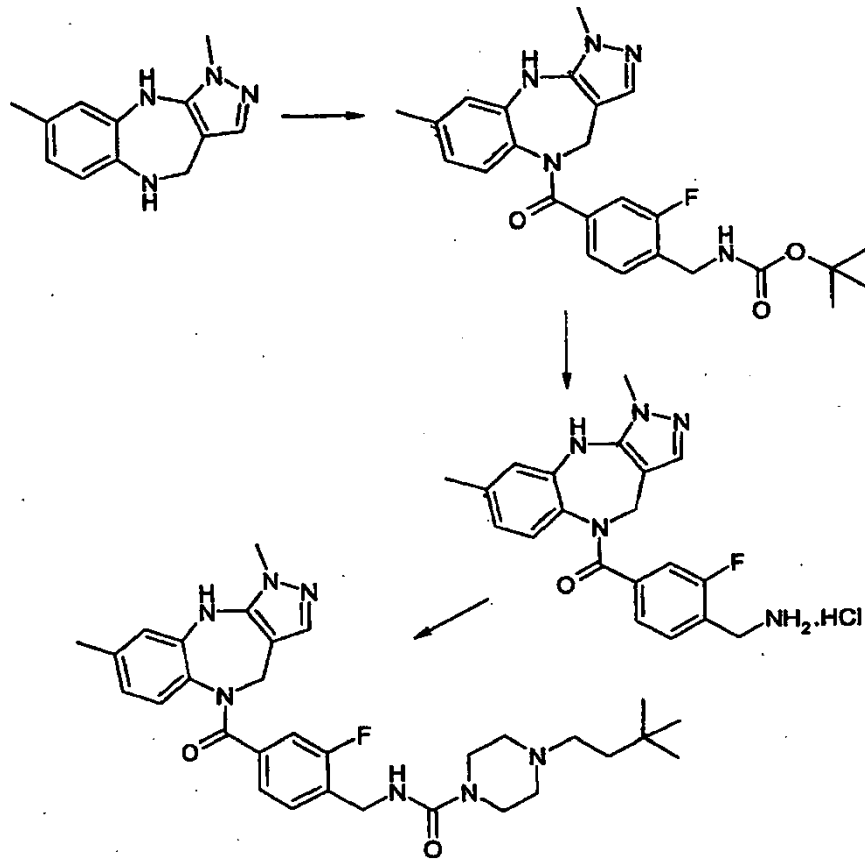
55

60

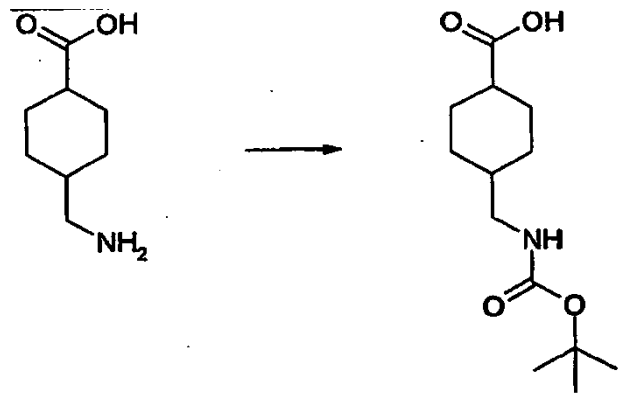
65

Ejemplo E8

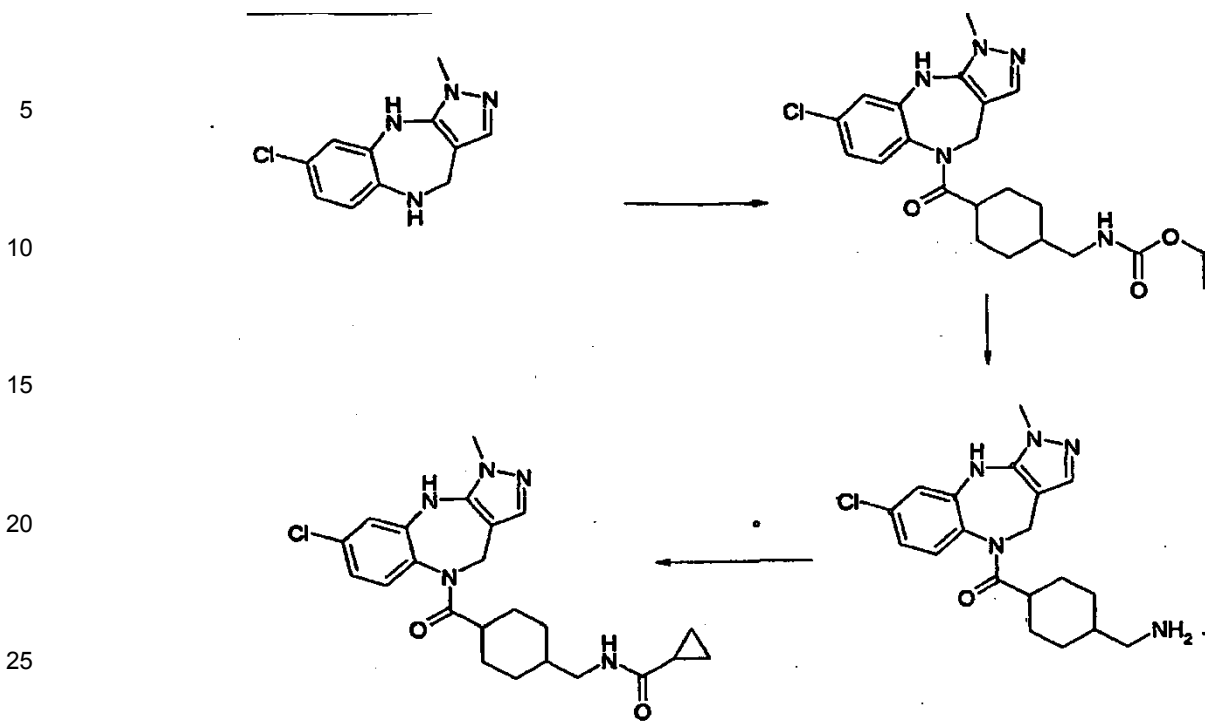
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



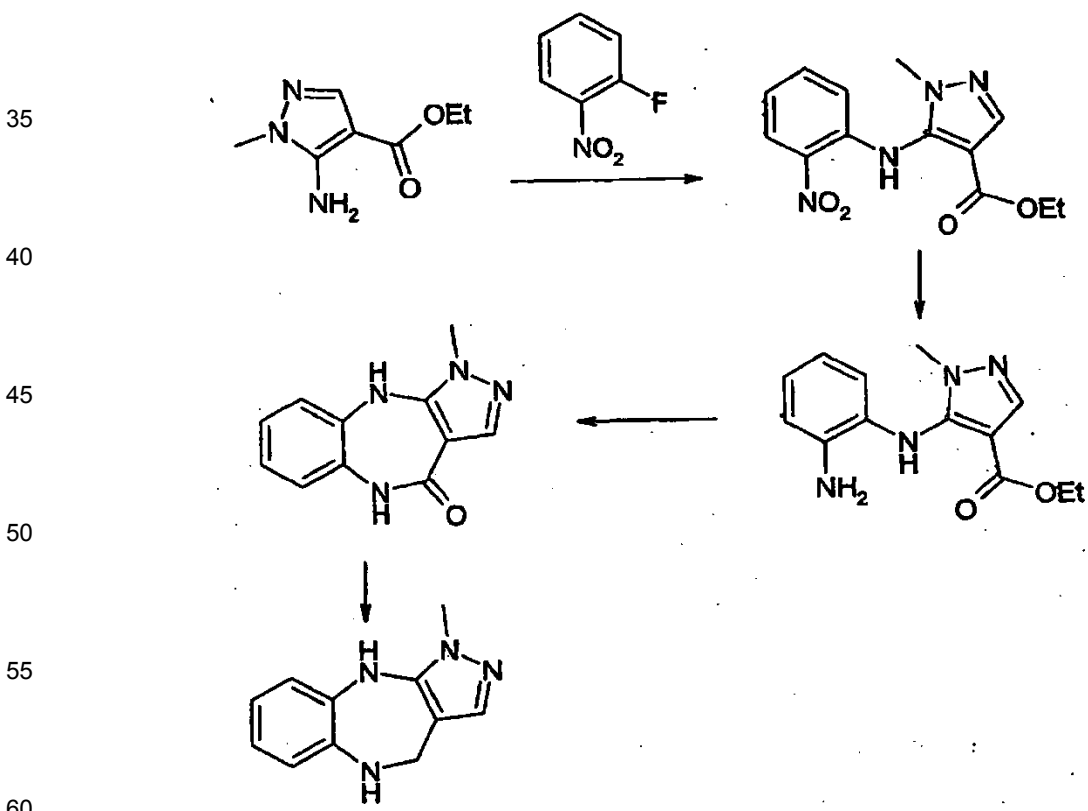
Ejemplo E9



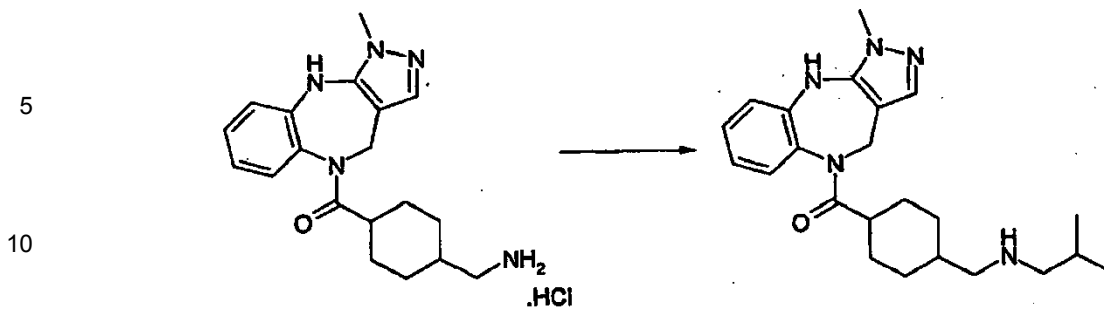
Ejemplo E10



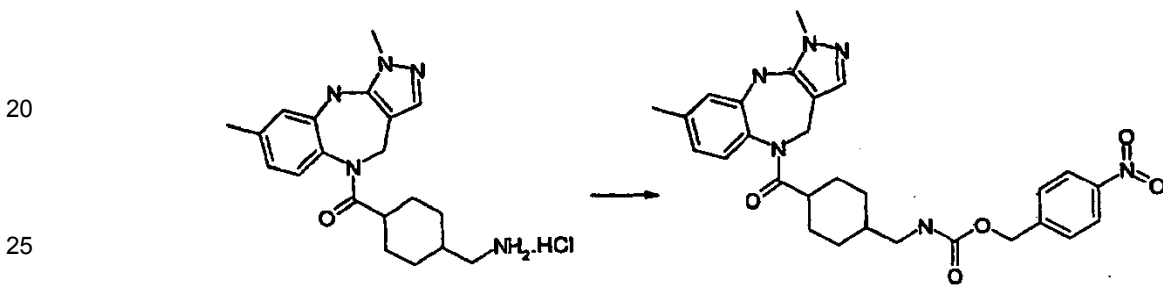
Ejemplo E11



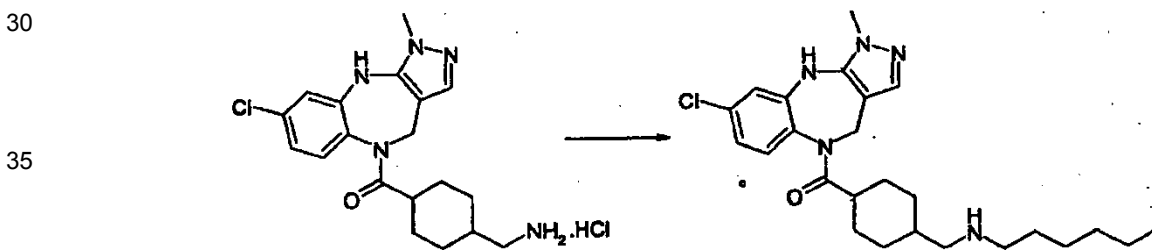
Ejemplo E12



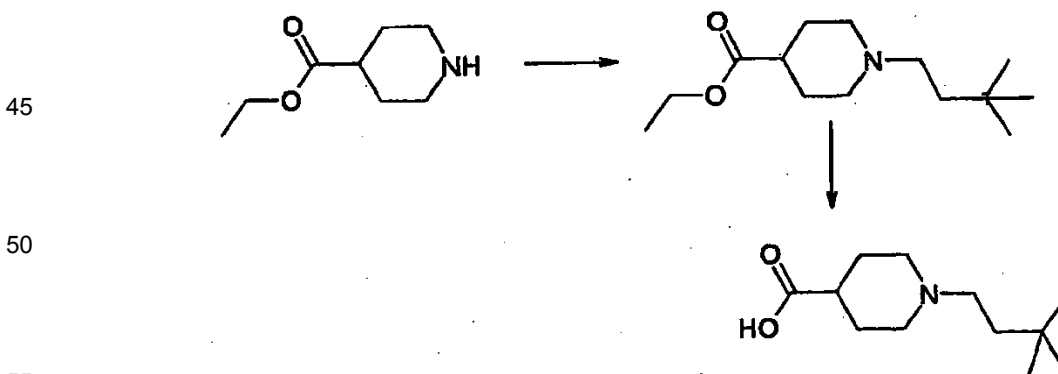
Ejemplo E13



Ejemplo E14



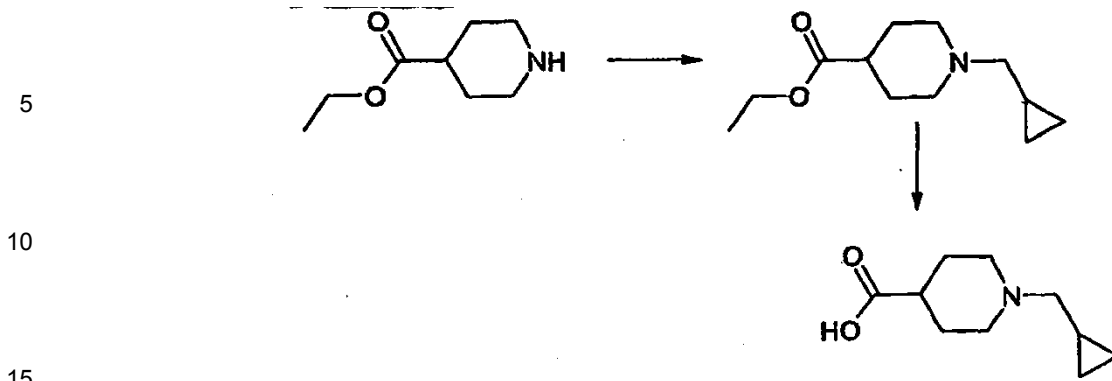
Ejemplo E15



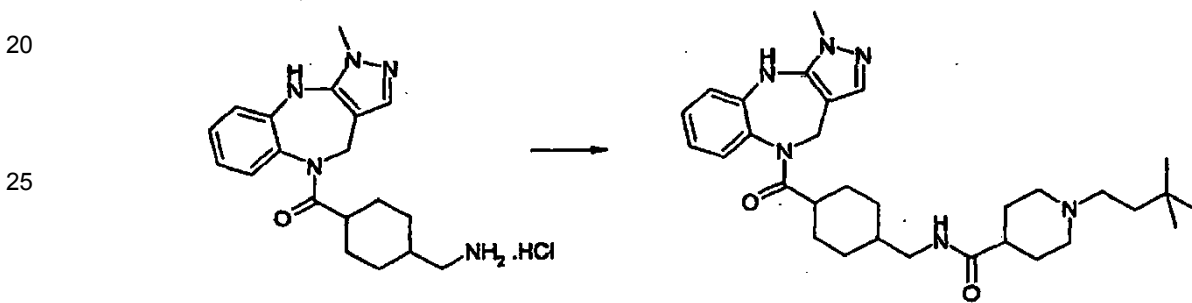
60

65

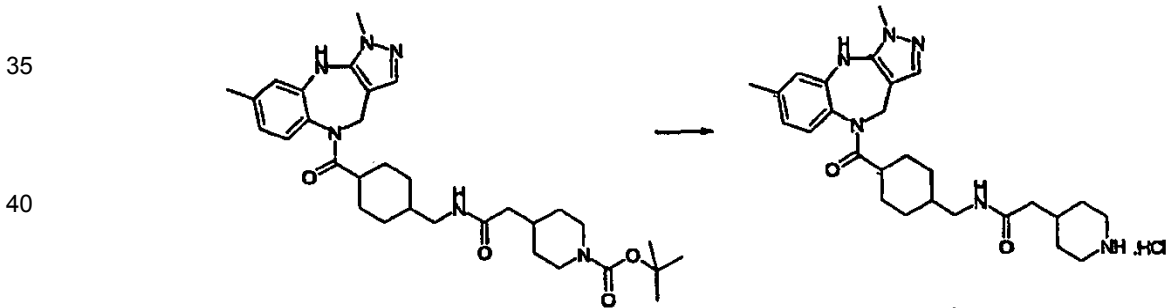
Ejemplo E15a



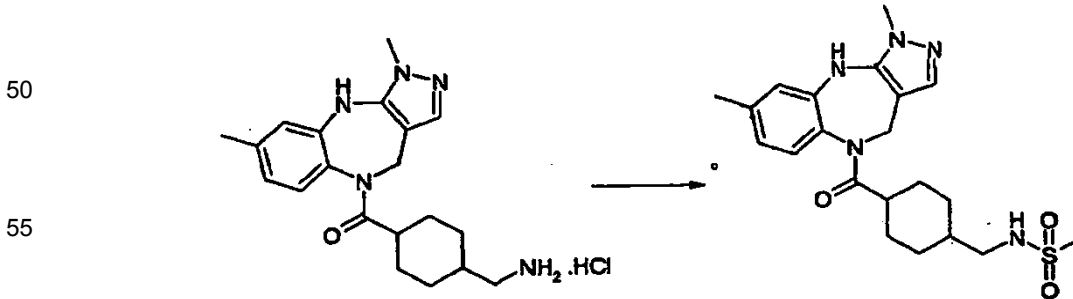
Ejemplo E16



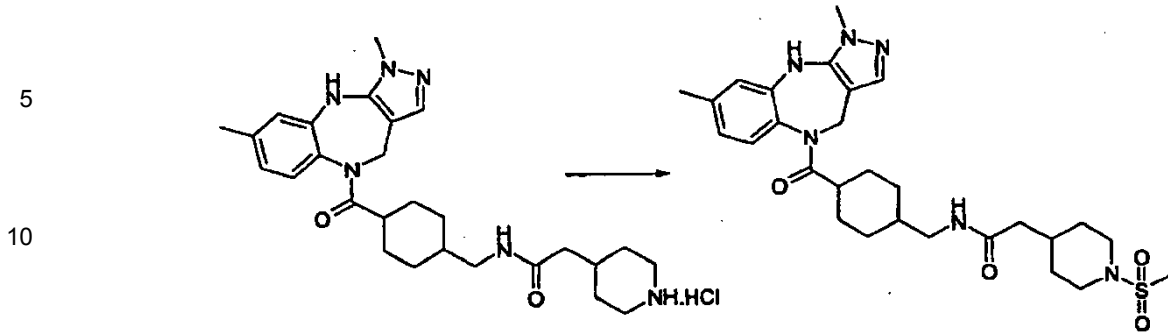
Ejemplo E17



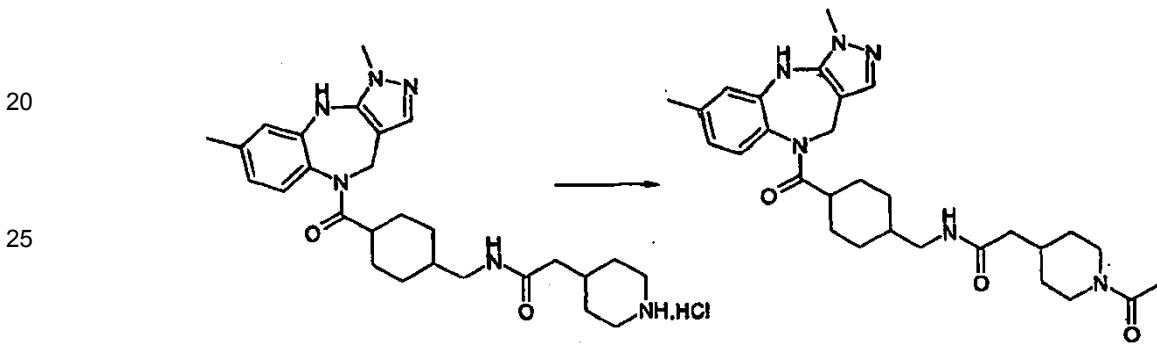
Ejemplo E18



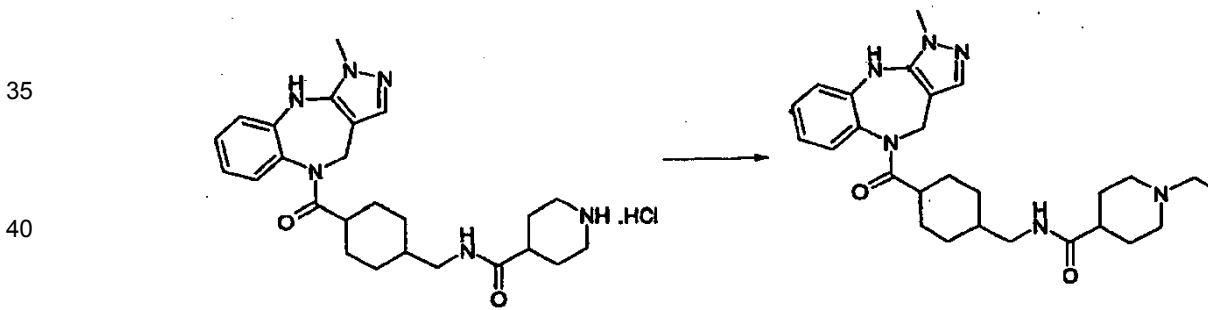
Ejemplo E19



Ejemplo E20



Ejemplo E21



45

50

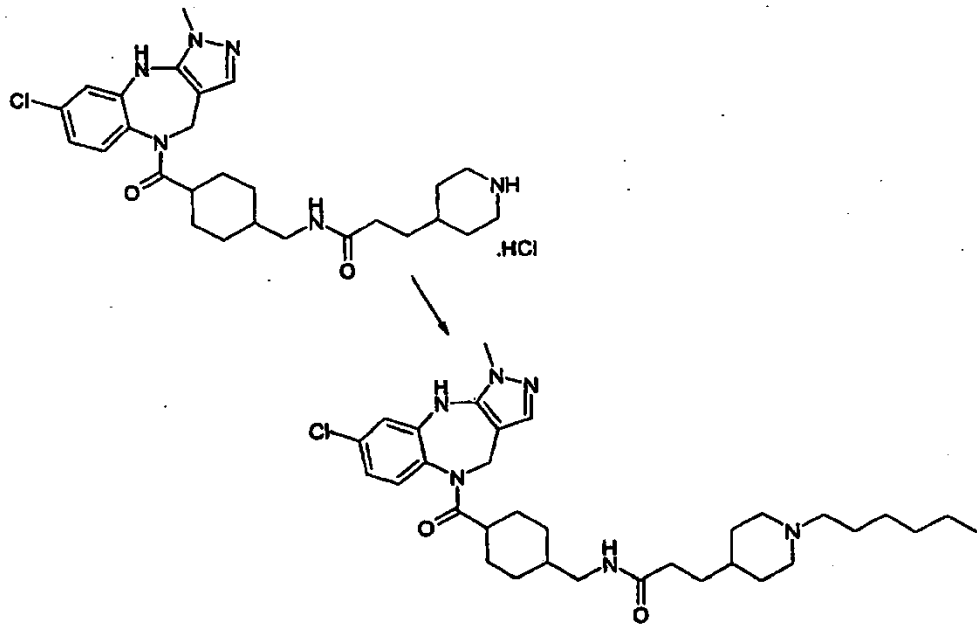
55

60

65

Ejemplo E22

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



Ejemplo E23

5

10

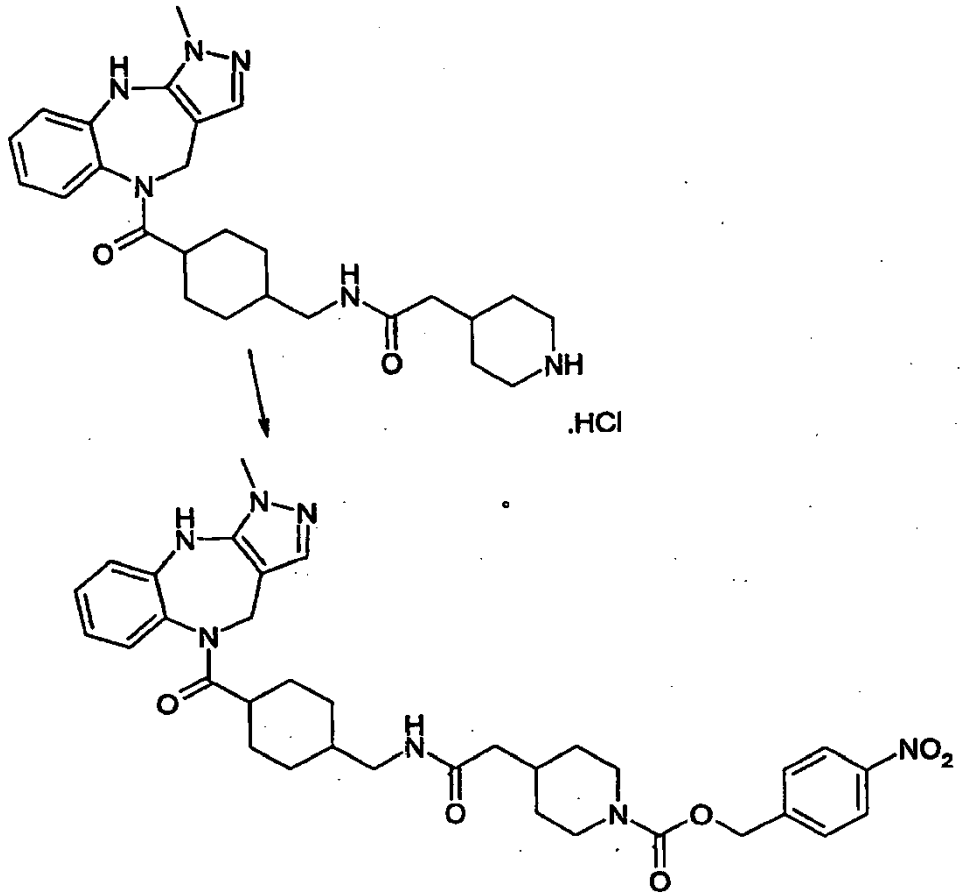
15

20

25

30

35



Ejemplo E24

40

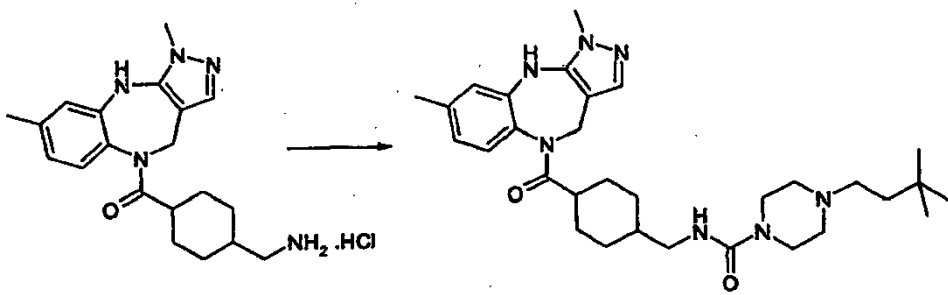
45

50

55

60

65



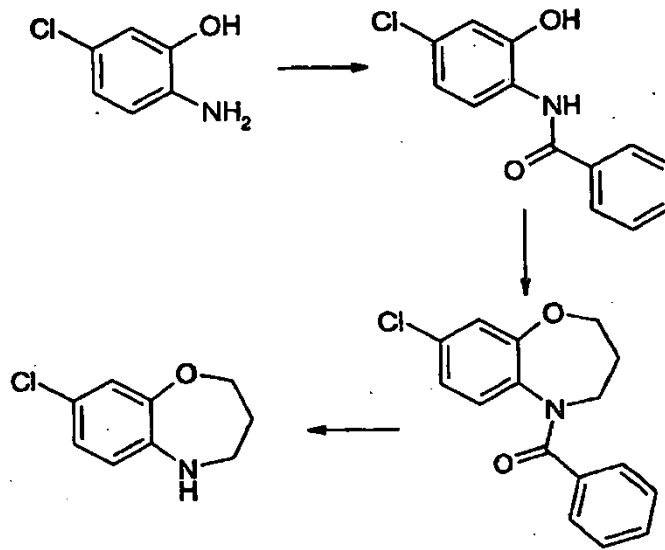
Ejemplo E25

5

10

15

20



Ejemplo E26

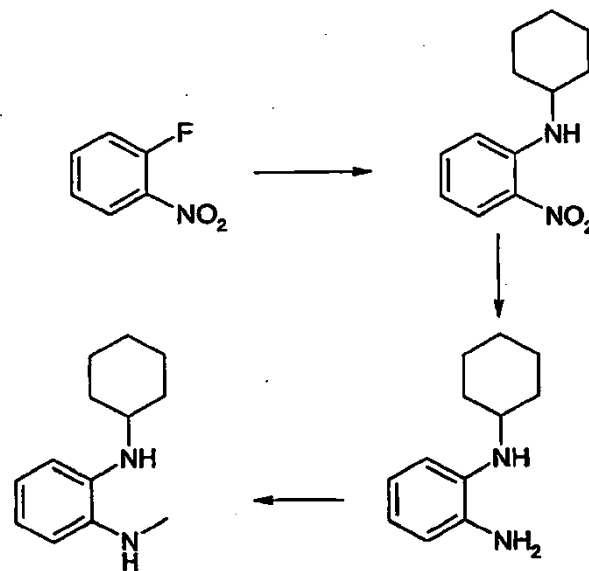
25

30

35

40

45



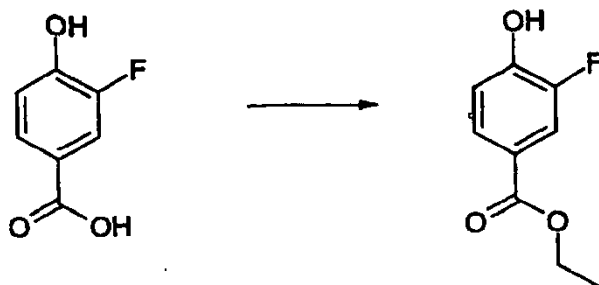
Ejemplo E27

50

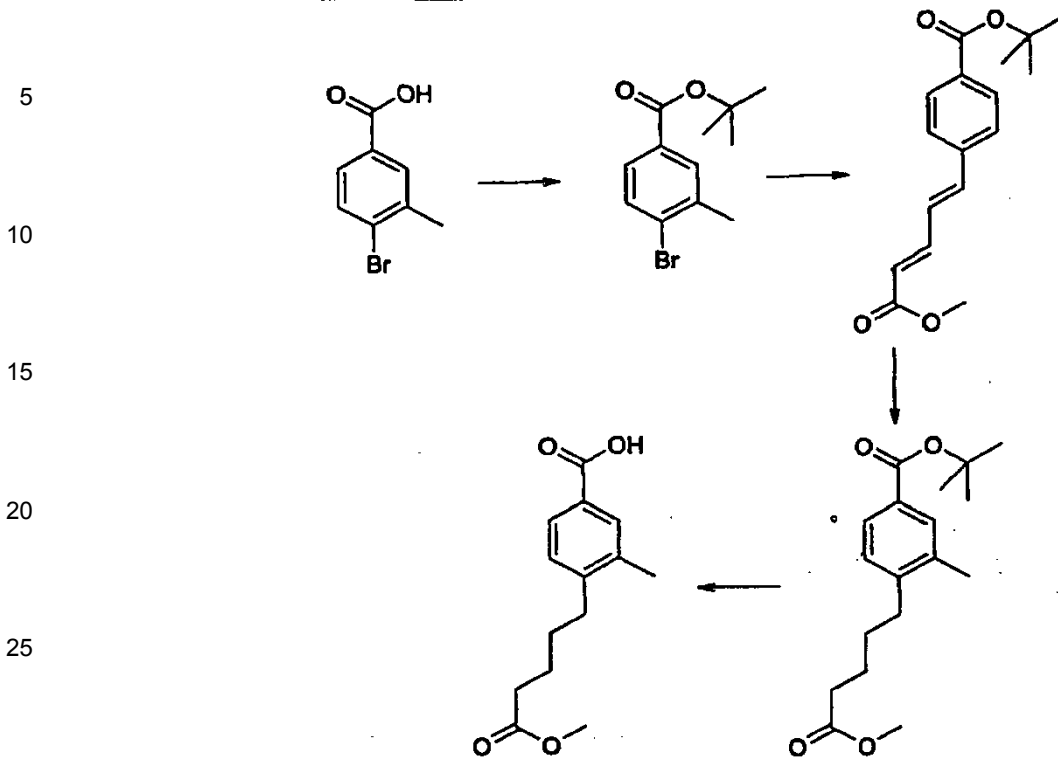
55

60

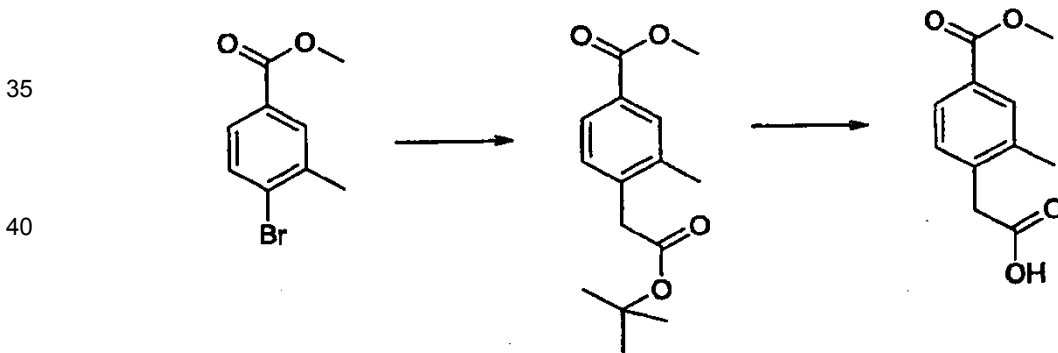
65



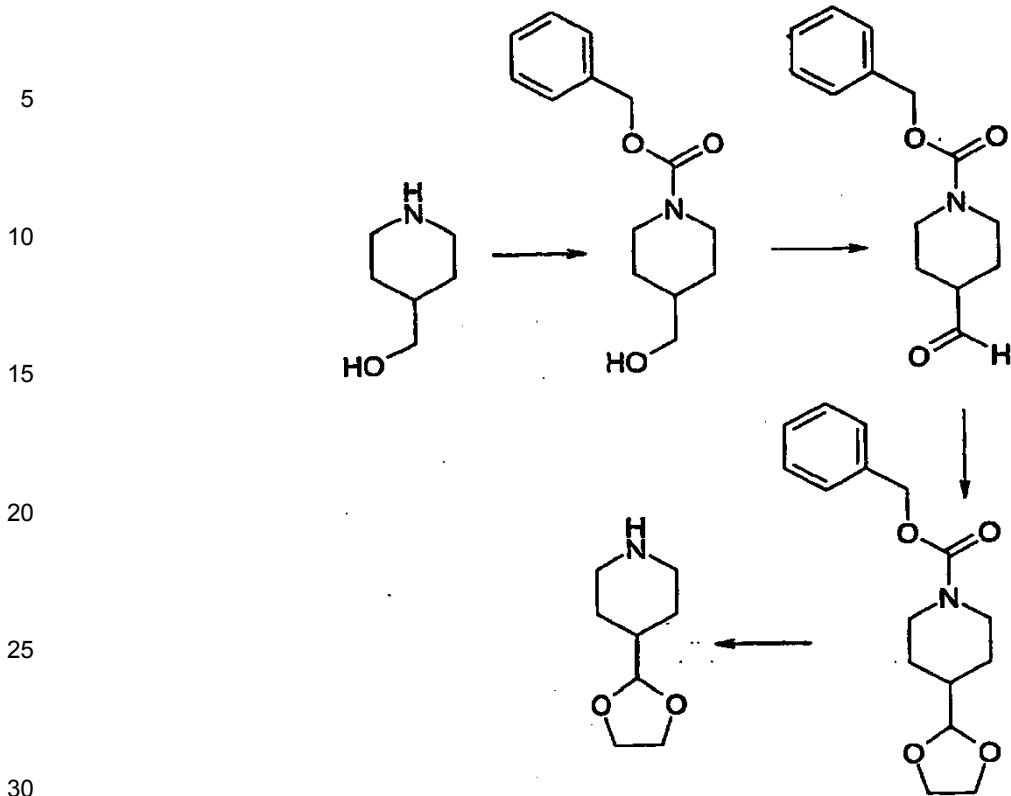
Ejemplo E31



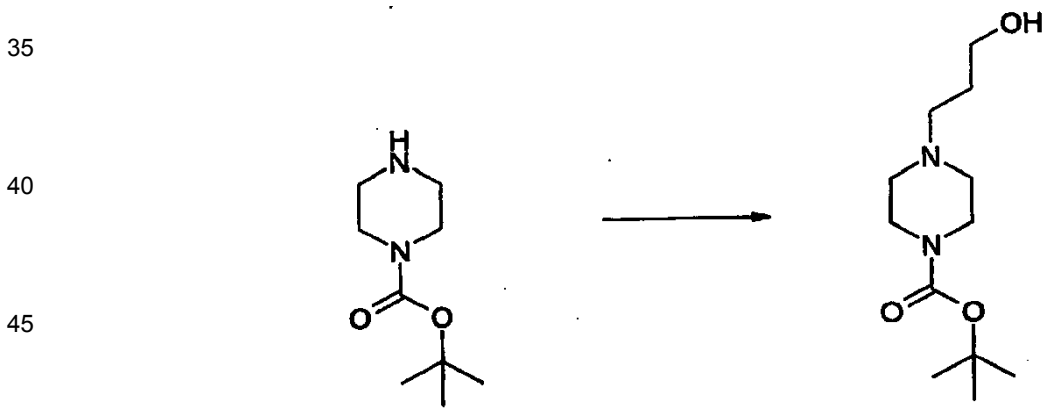
Ejemplo E32



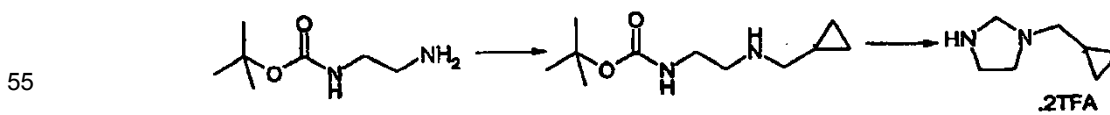
Ejemplo E33



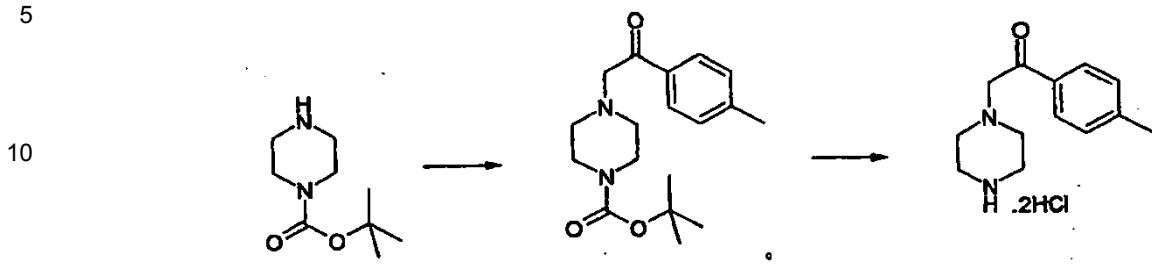
Ejemplo E34



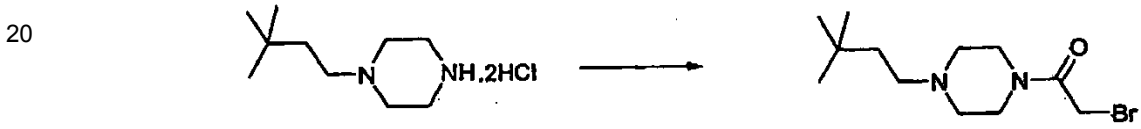
Ejemplo E35



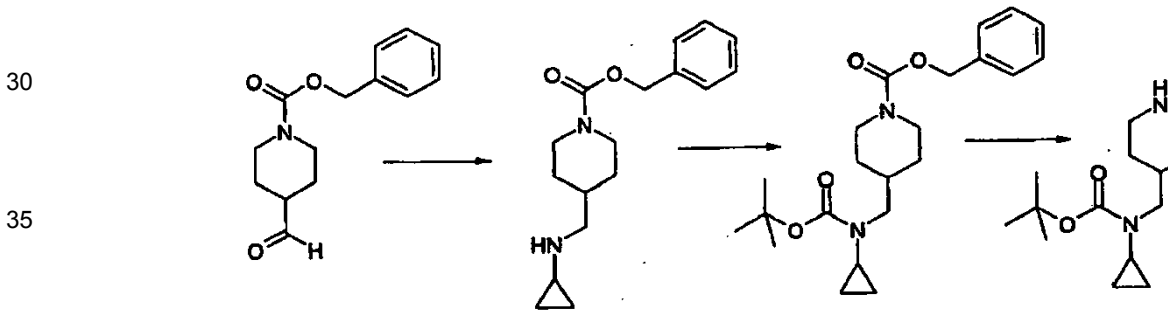
Ejemplo E36



Ejemplo E37

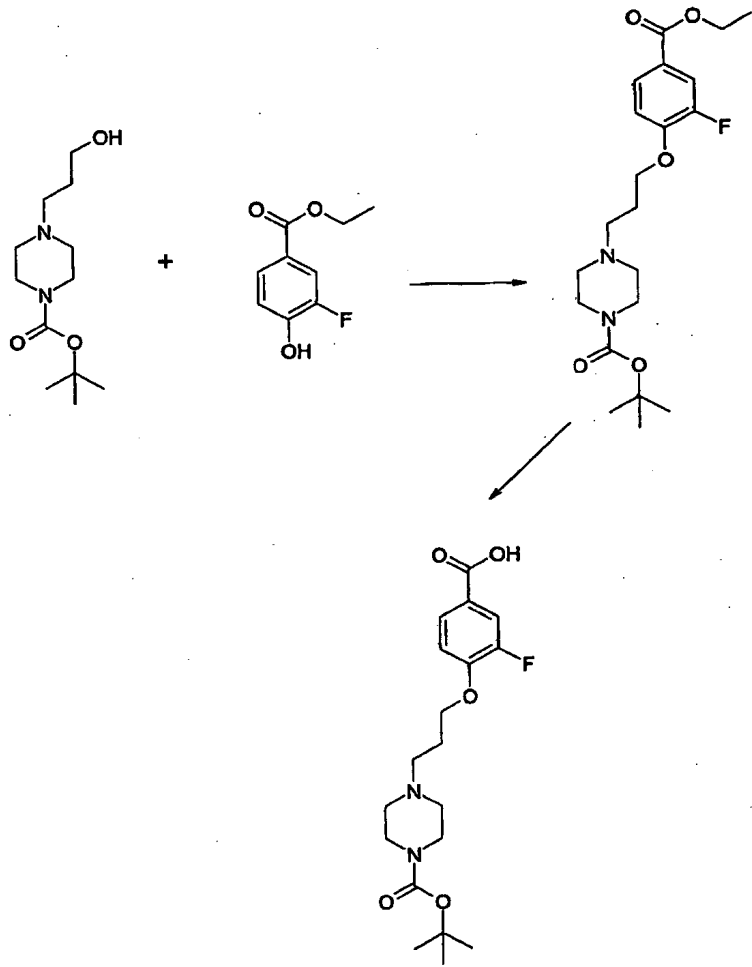


Ejemplo E38



Ejemplo E39

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



Ejemplo E40

5

10

15

20

25

30

35

40

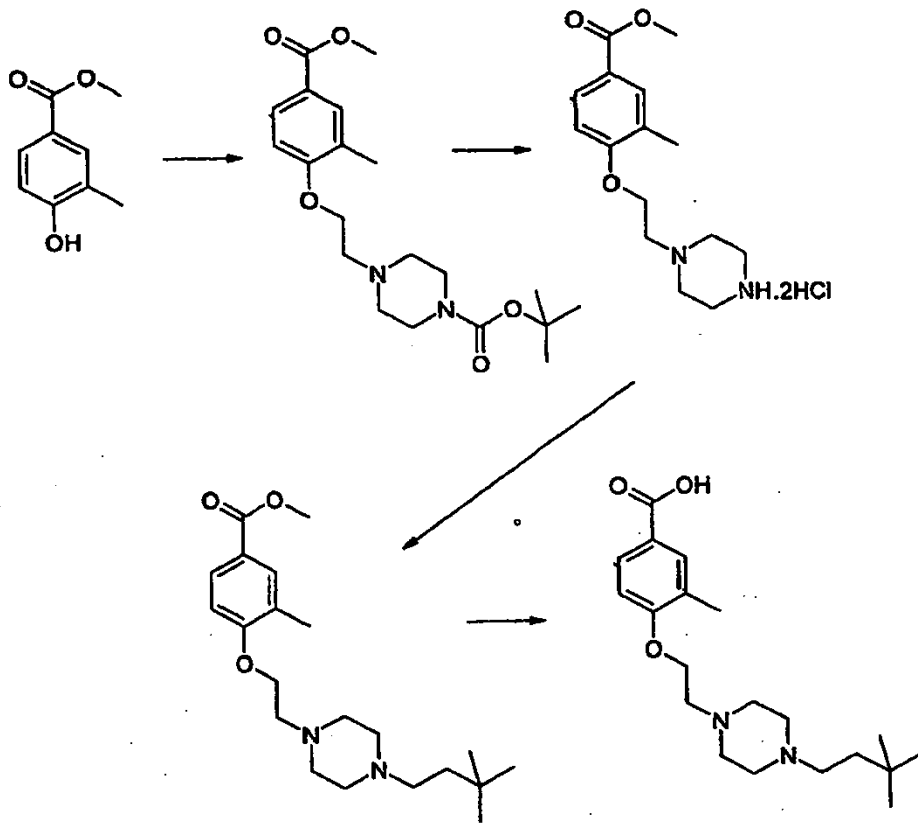
45

50

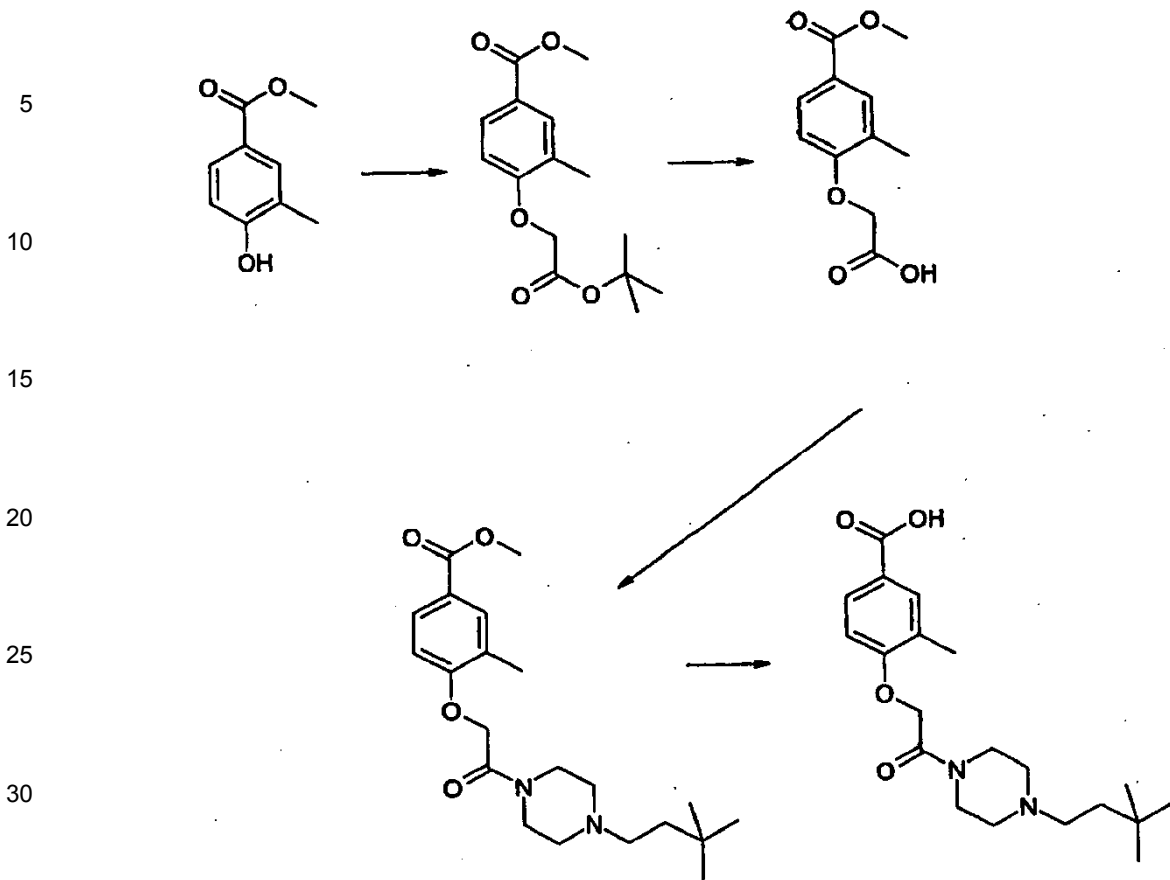
55

60

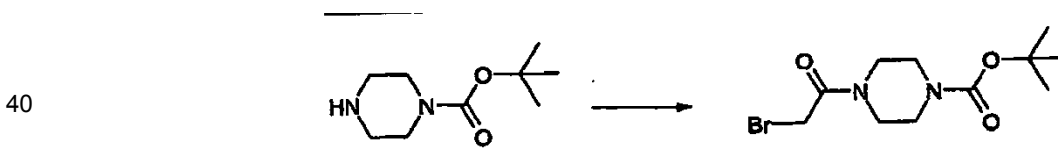
65



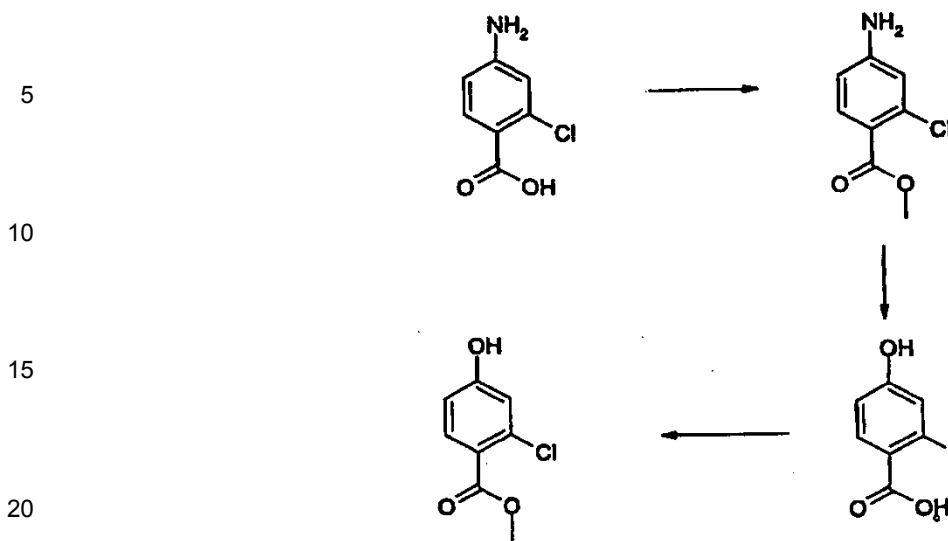
Ejemplo E41



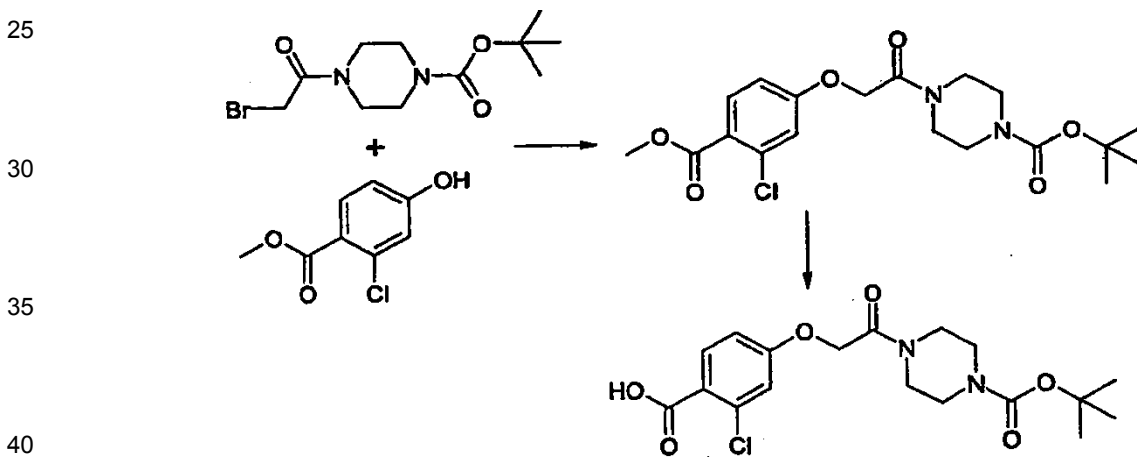
Ejemplo E41a



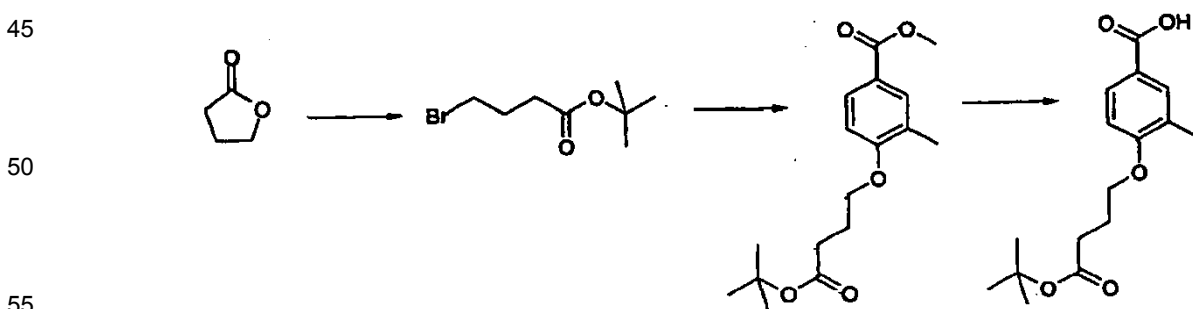
Ejemplo E41b



Ejemplo E41c



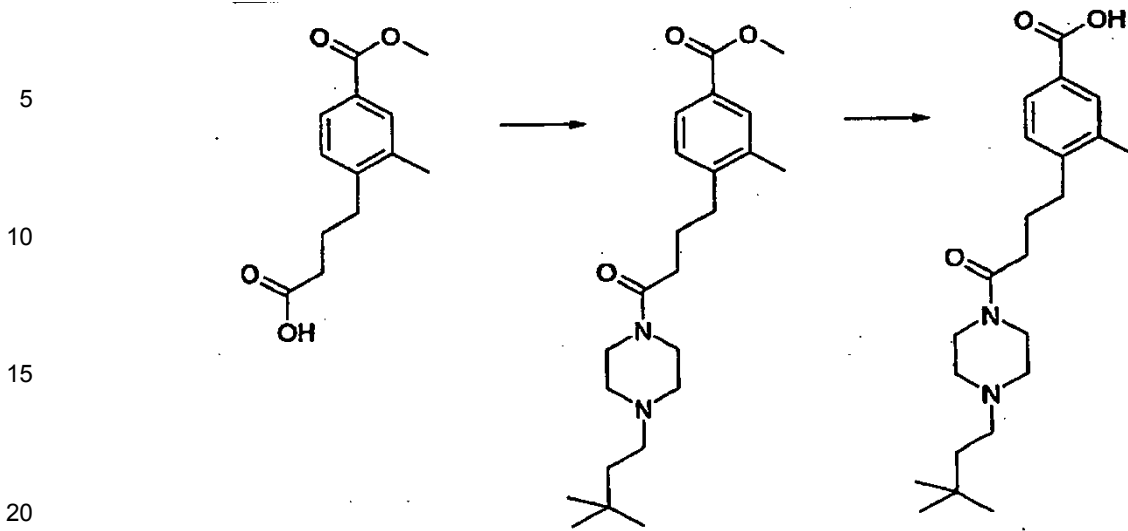
Ejemplo E42



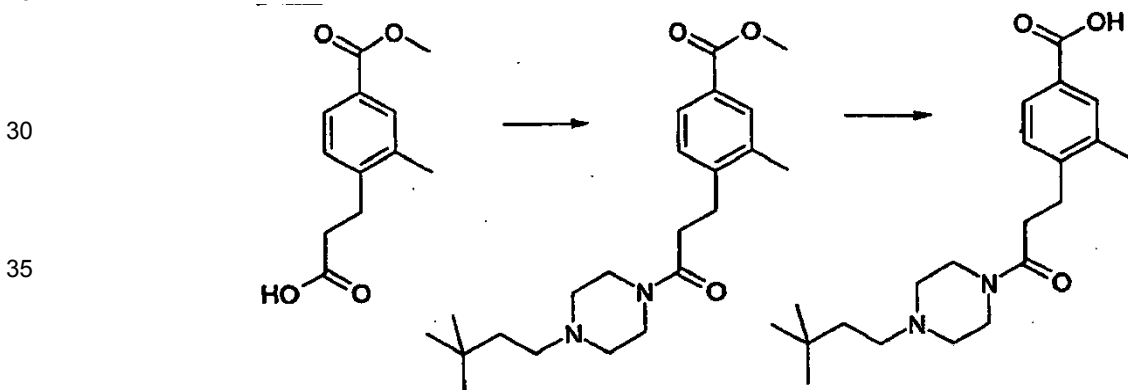
60

65

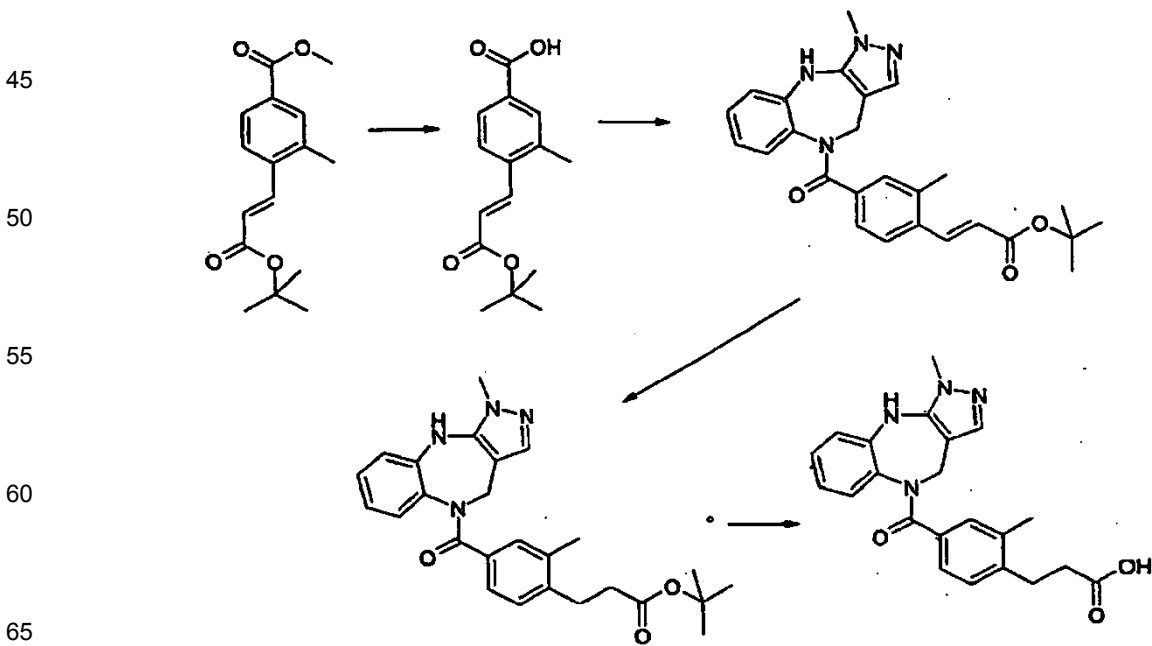
Ejemplo E43



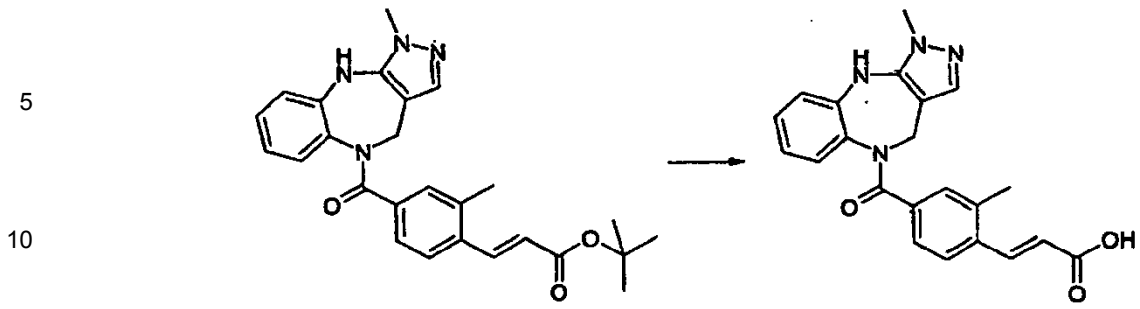
Ejemplo E44



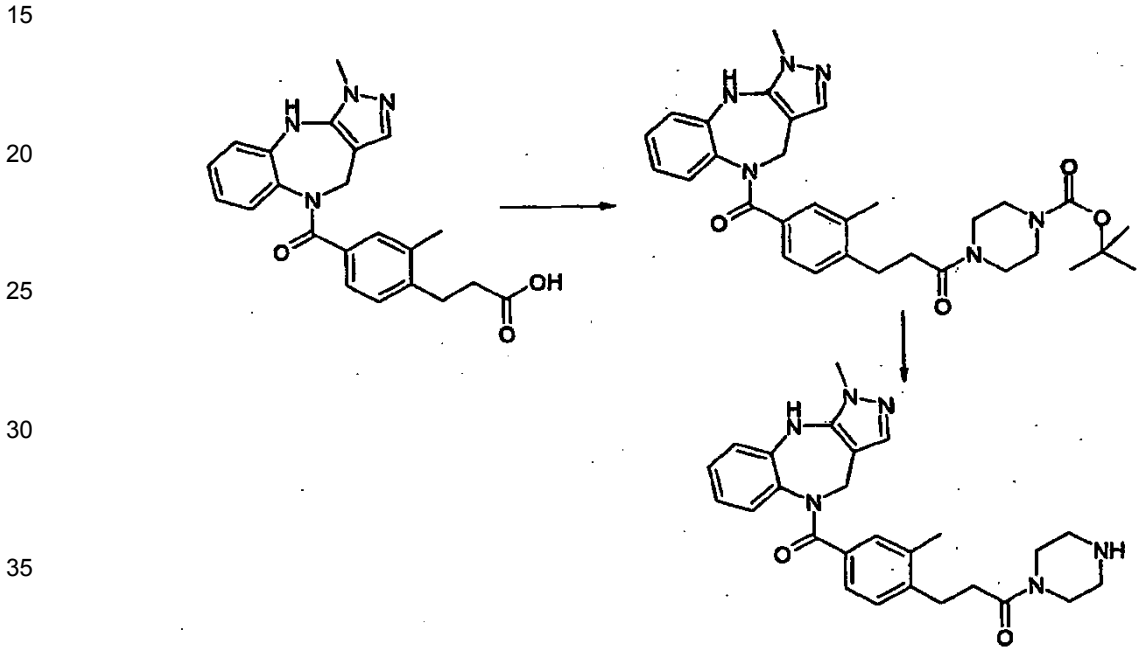
Ejemplo E45



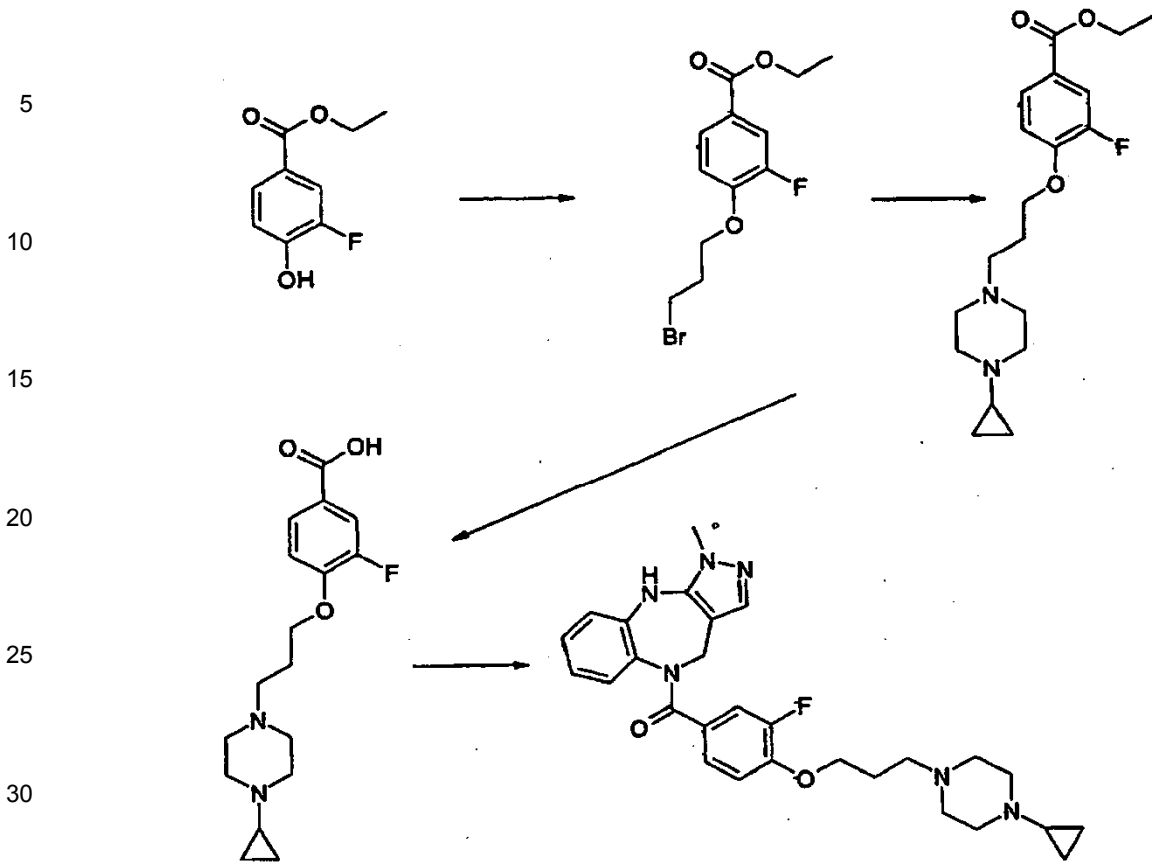
Ejemplo E46



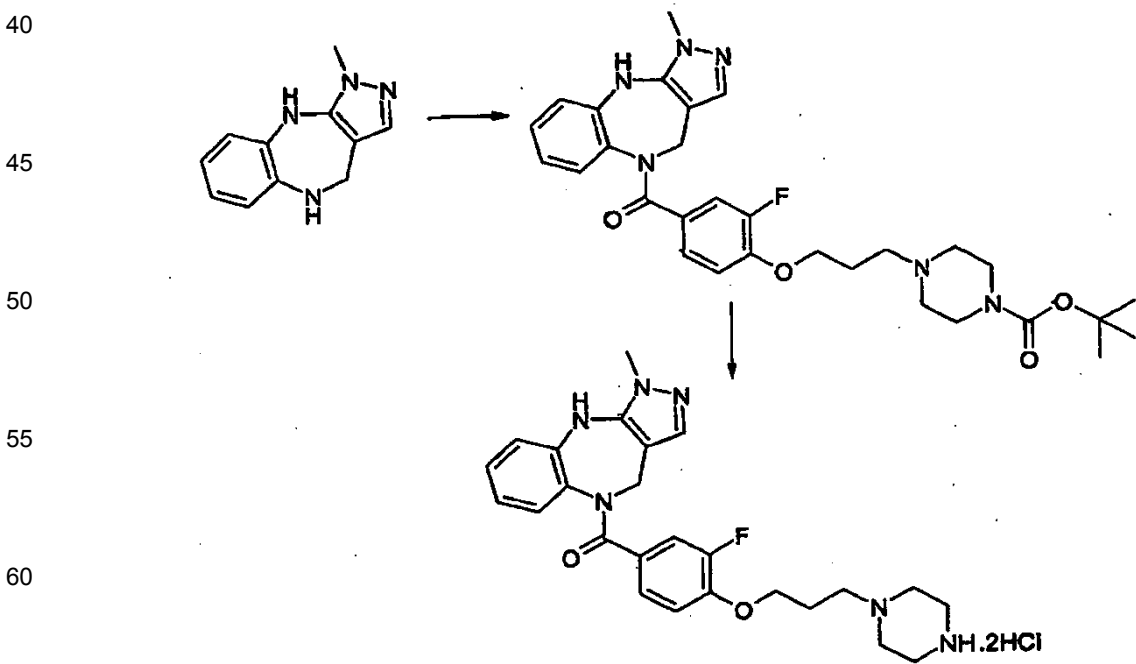
Ejemplo E47



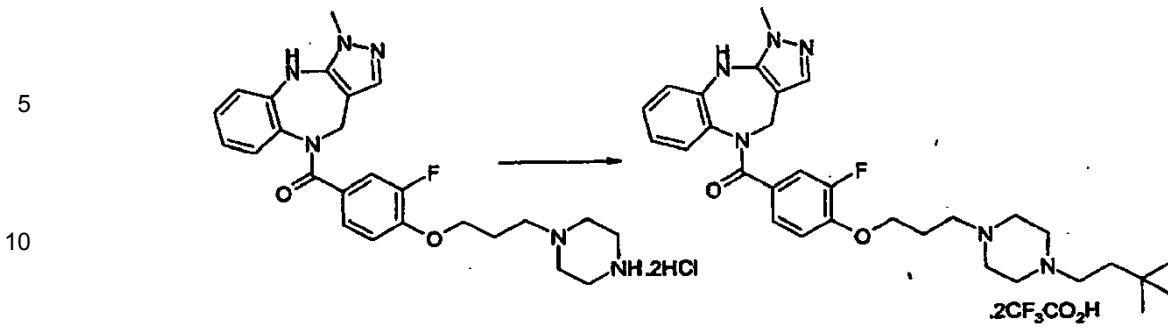
Ejemplo E48



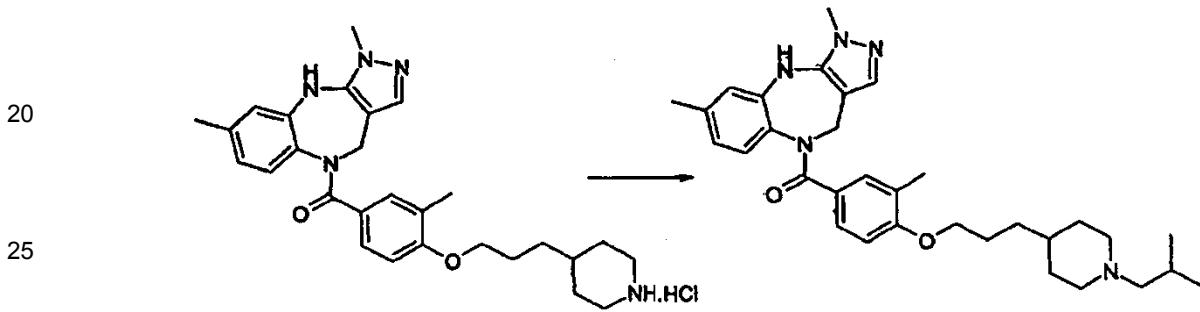
Ejemplo E49



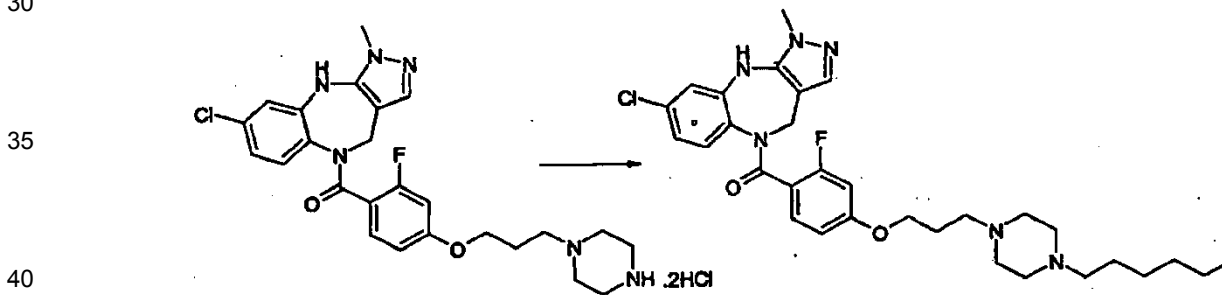
Ejemplo E50



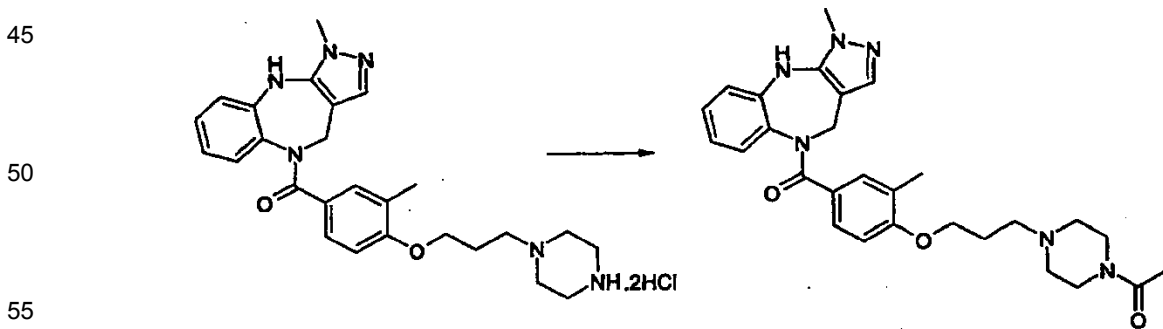
Ejemplo E51



Ejemplo E52



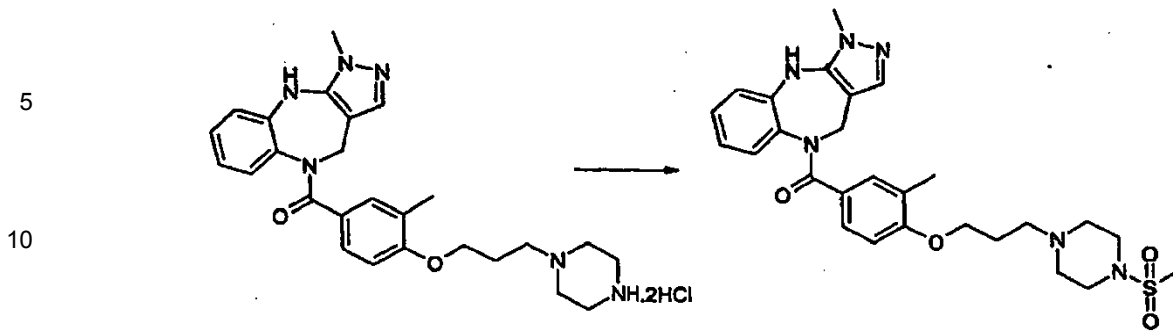
Ejemplo E53



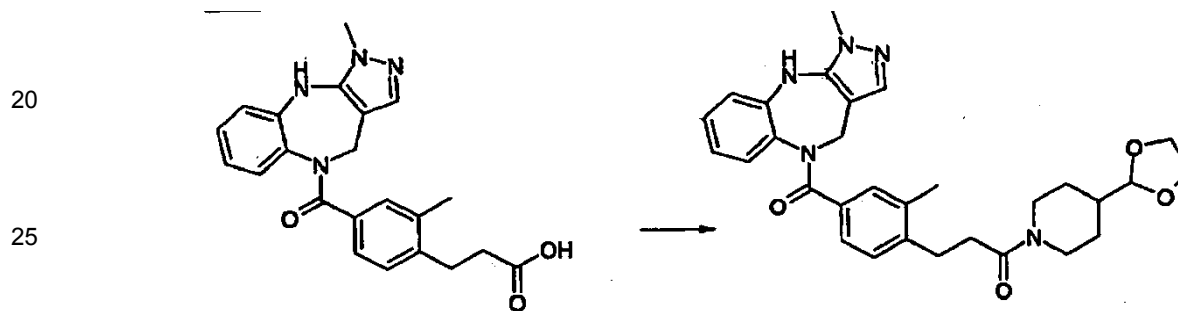
60

65

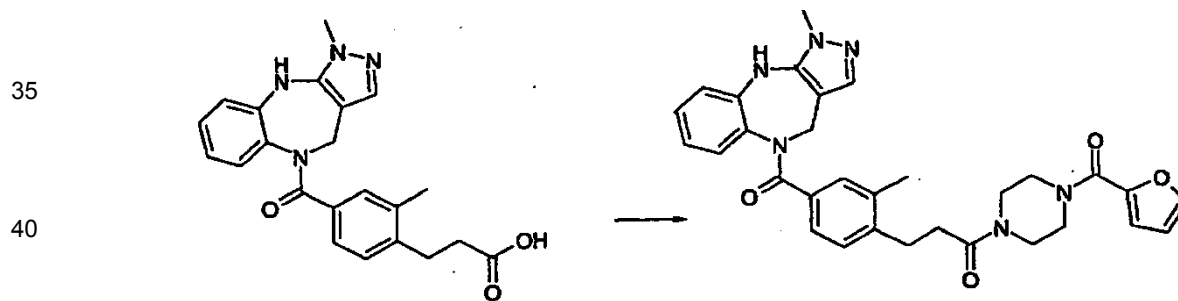
Ejemplo E54



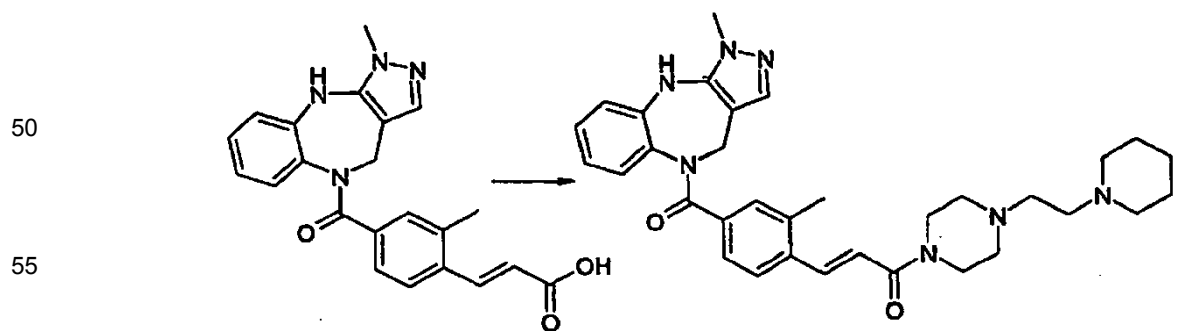
Ejemplo E55



Ejemplo E56



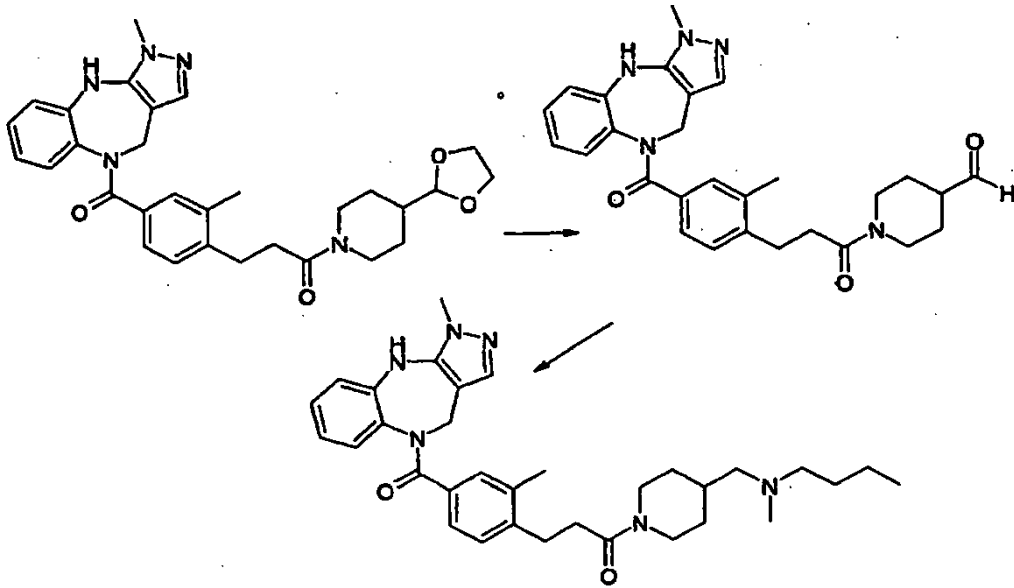
Ejemplo E57



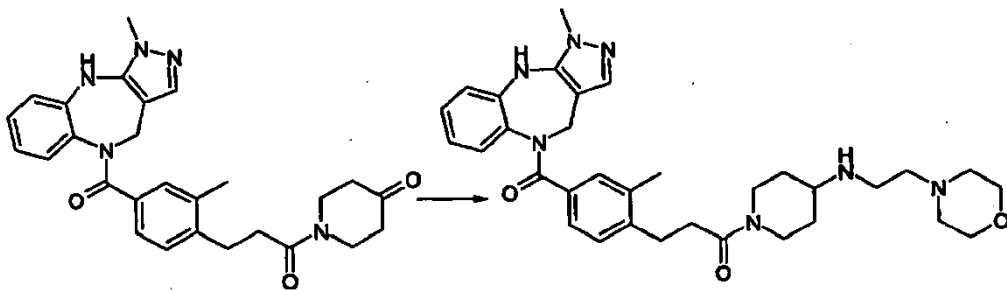
60

65

Ejemplo E58

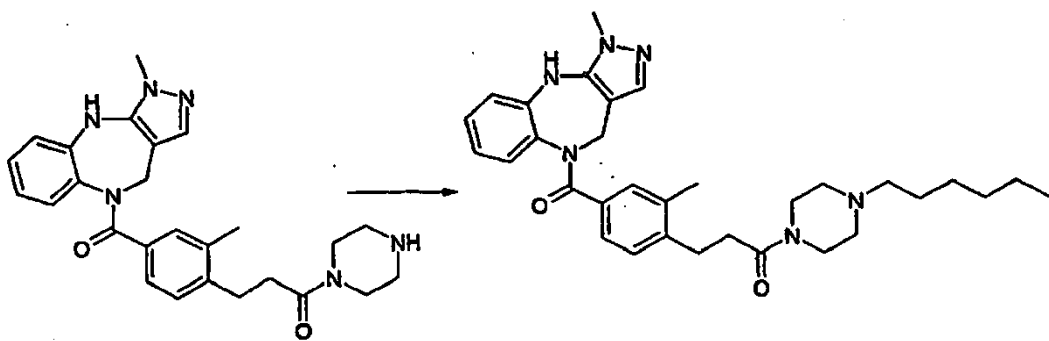


5 Ejemplo E59

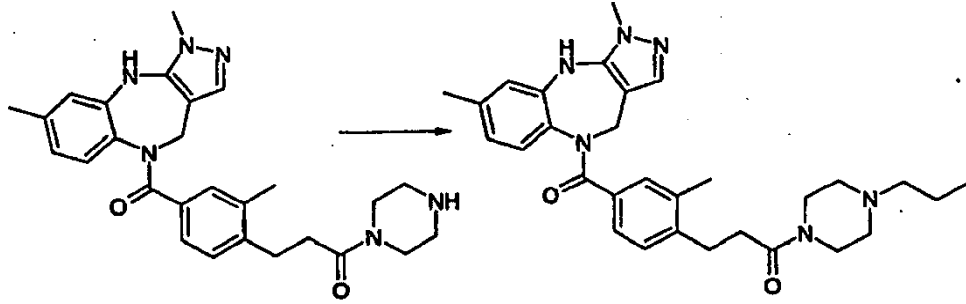


Ejemplo E60

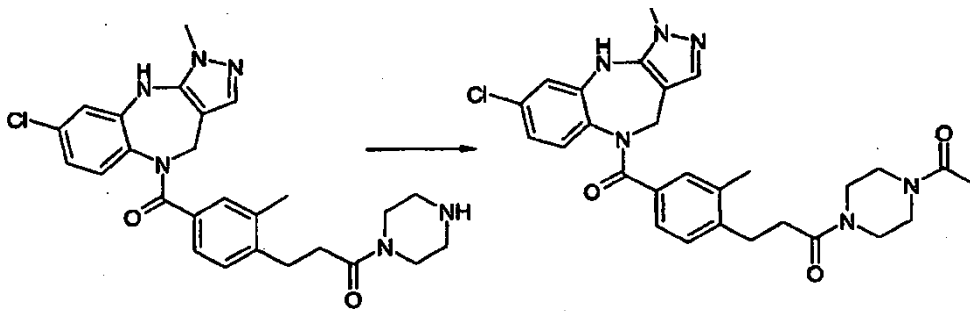
10



Ejemplo E61

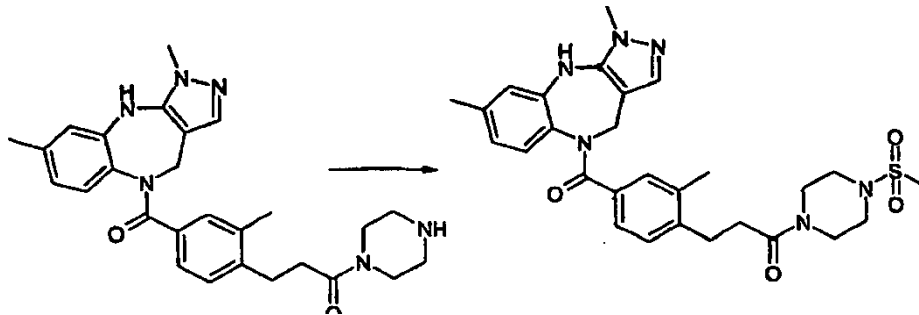


5 Ejemplo E62

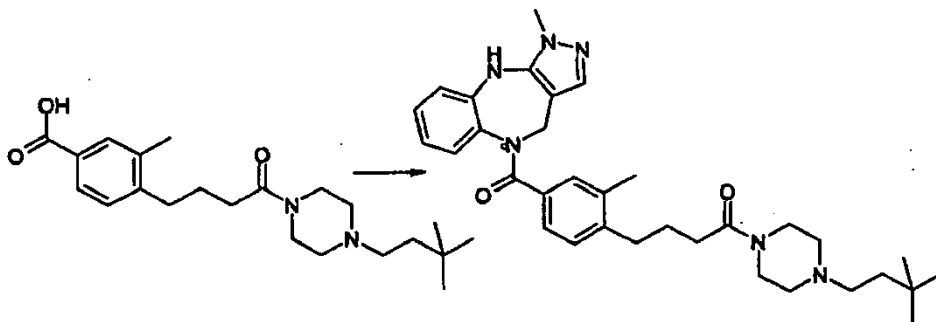


Ejemplo E63

10

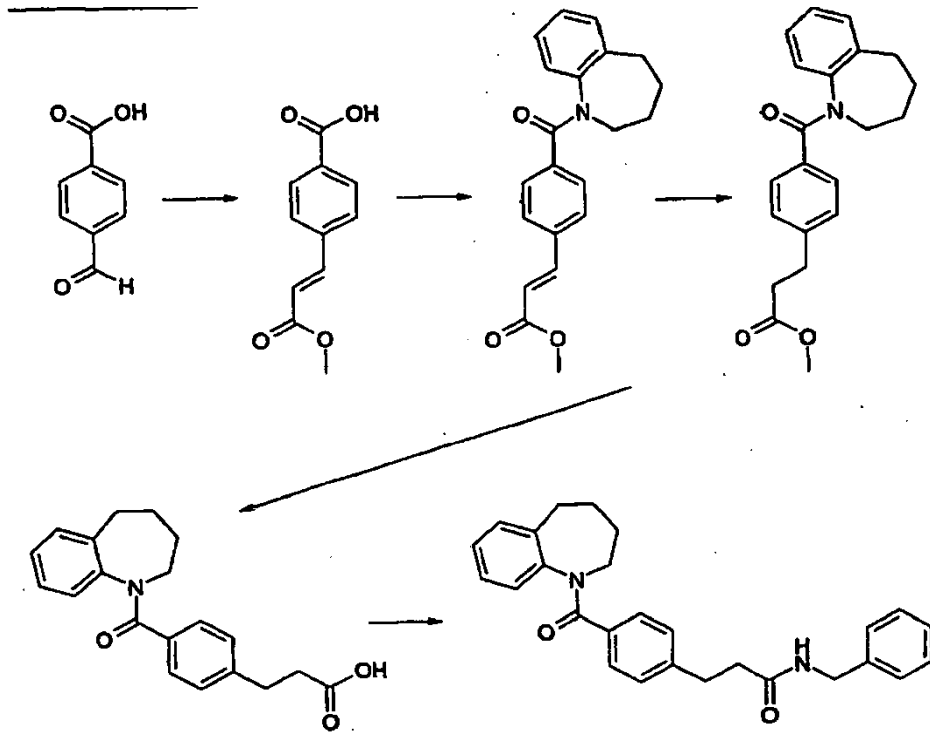


Ejemplo E64

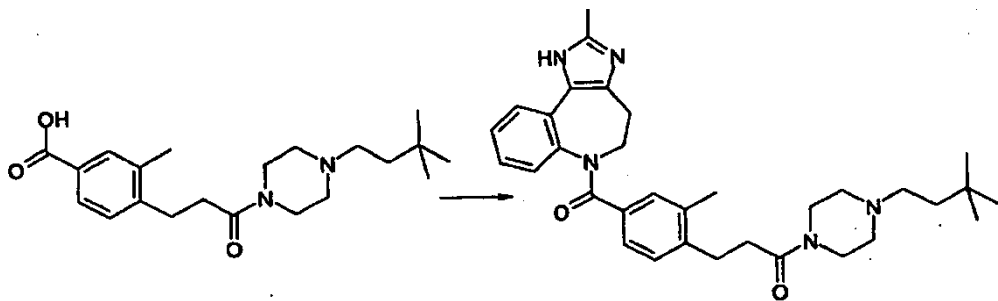


15

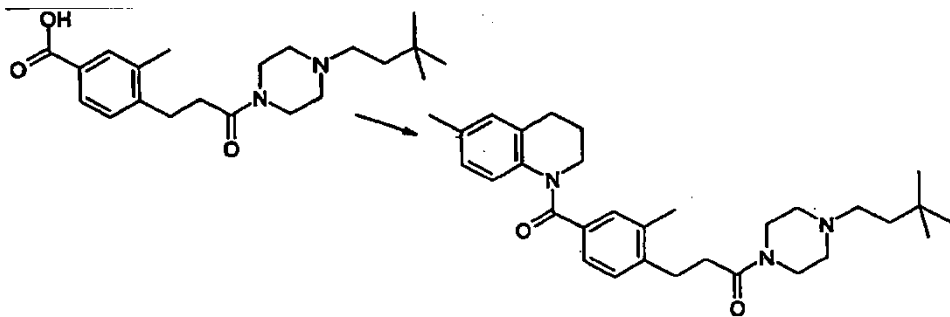
Ejemplo E65



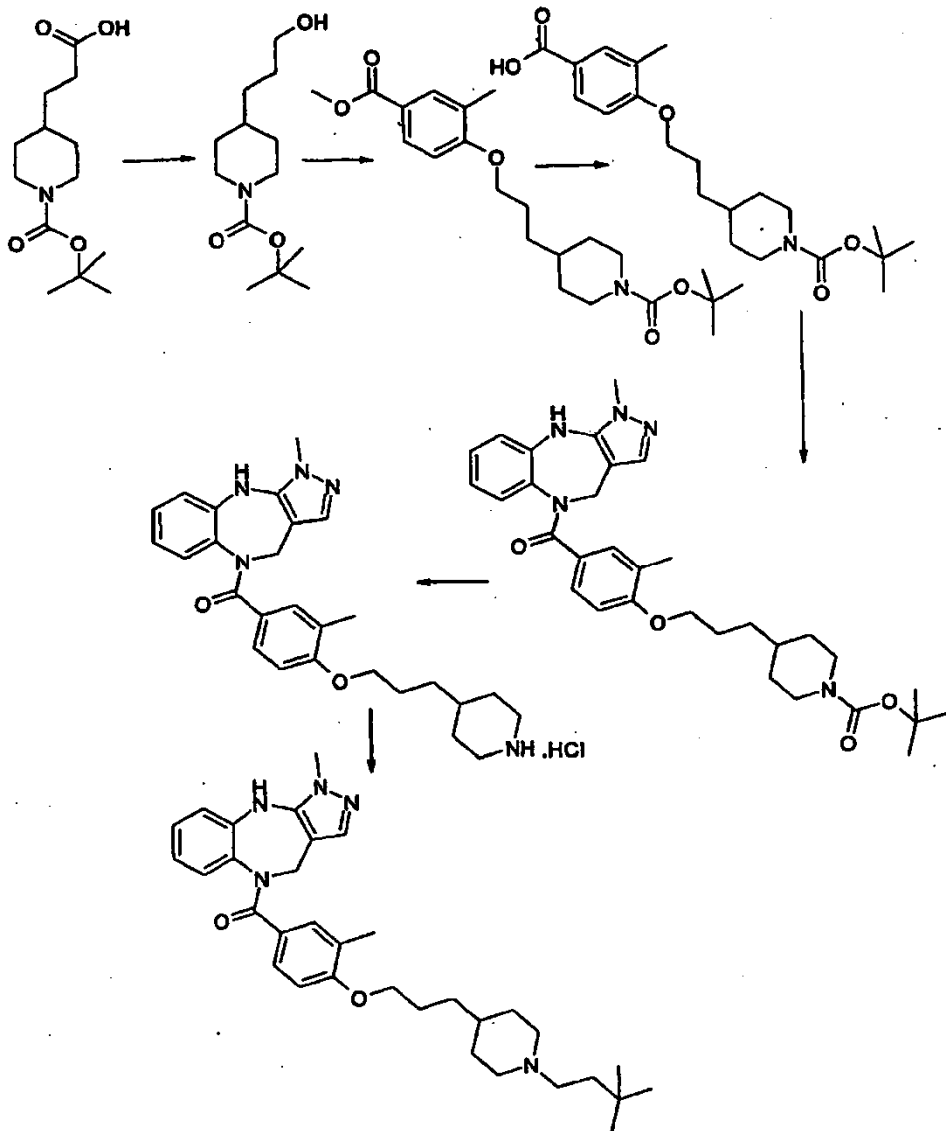
5 Ejemplo E66



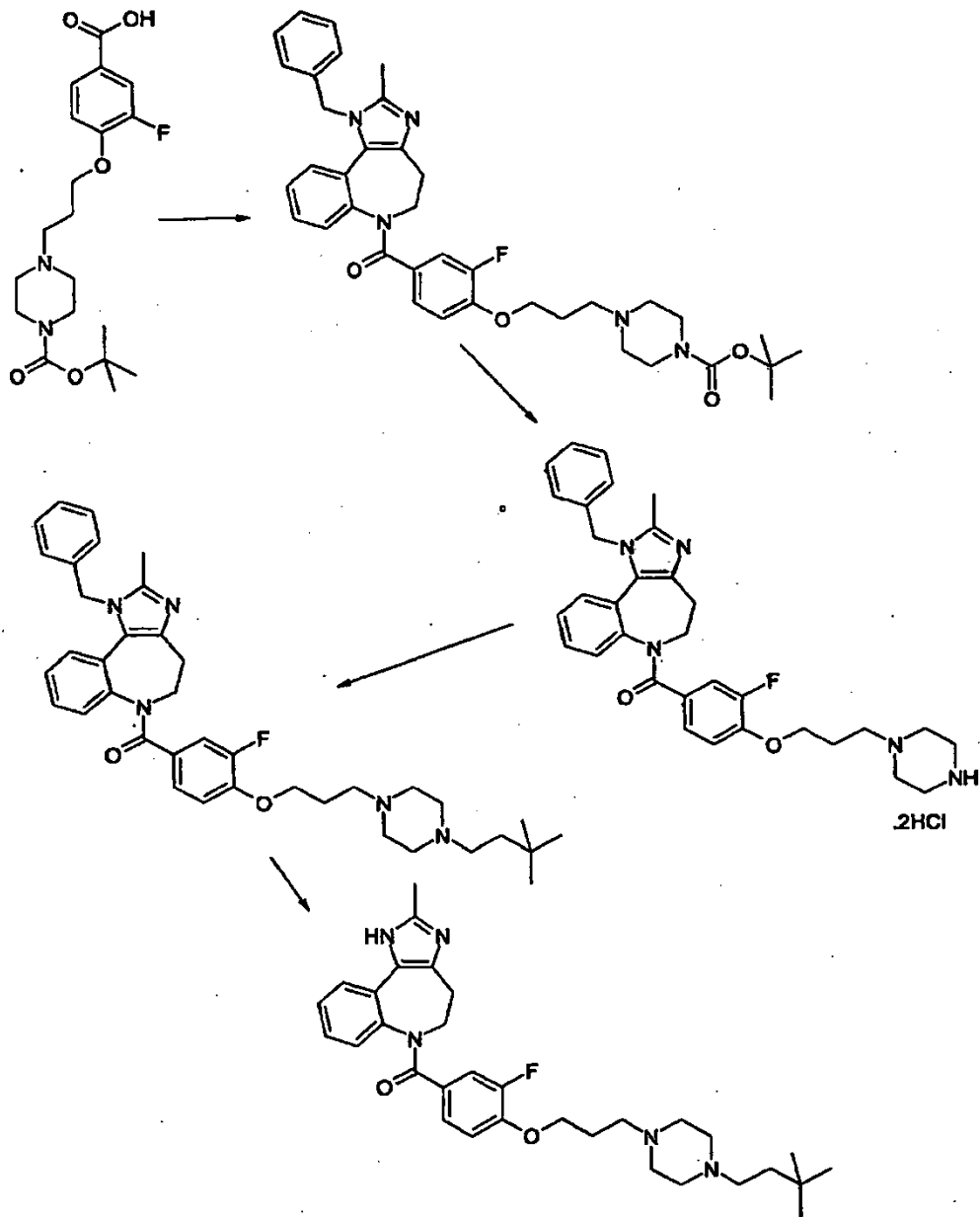
10 Ejemplo E67



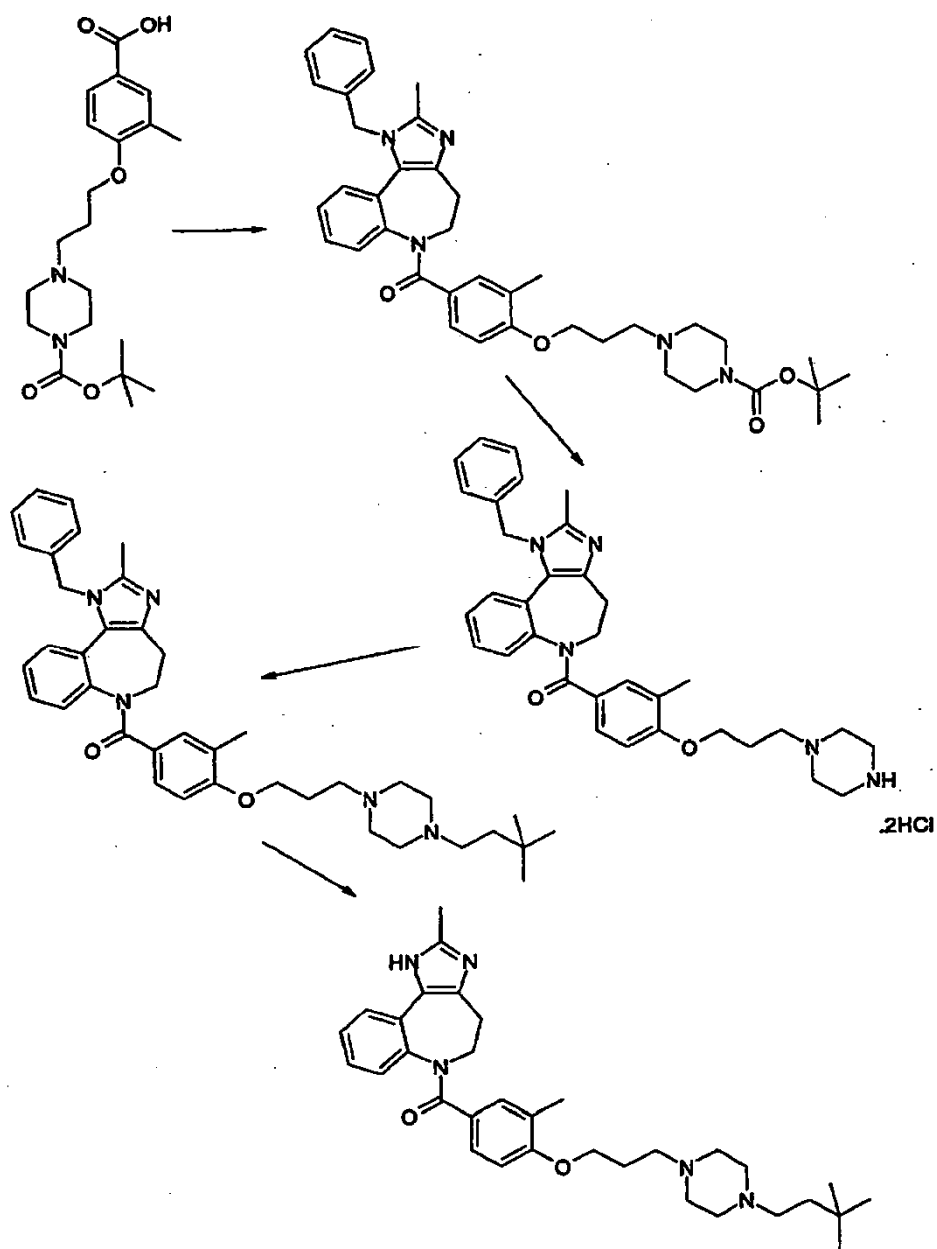
Ejemplo E68



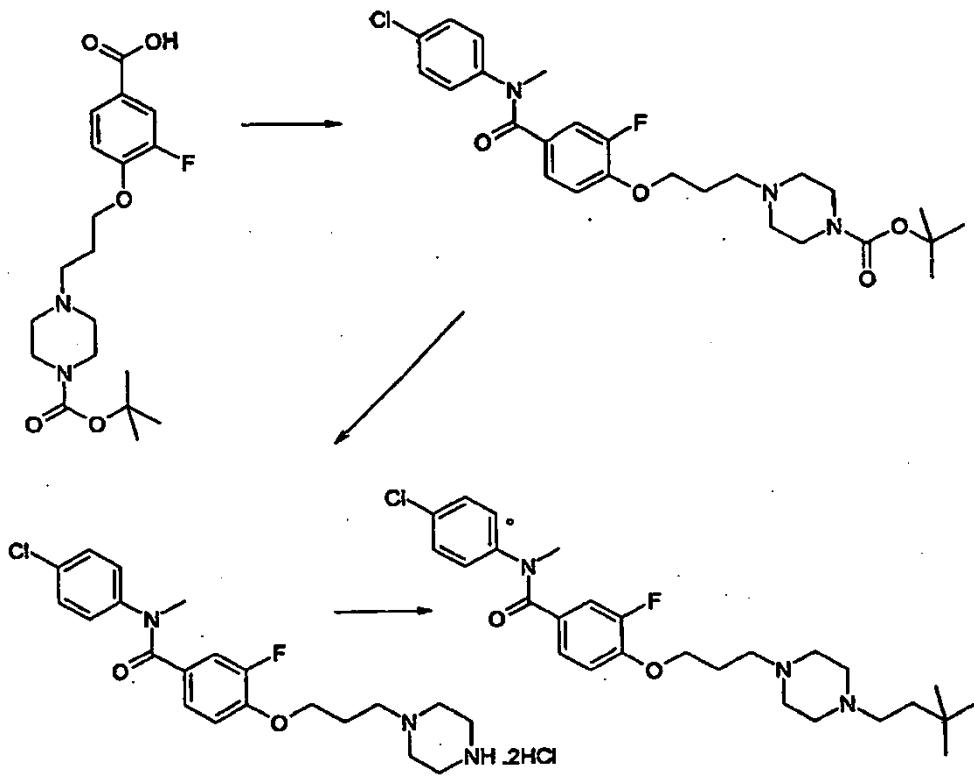
Ejemplo E69



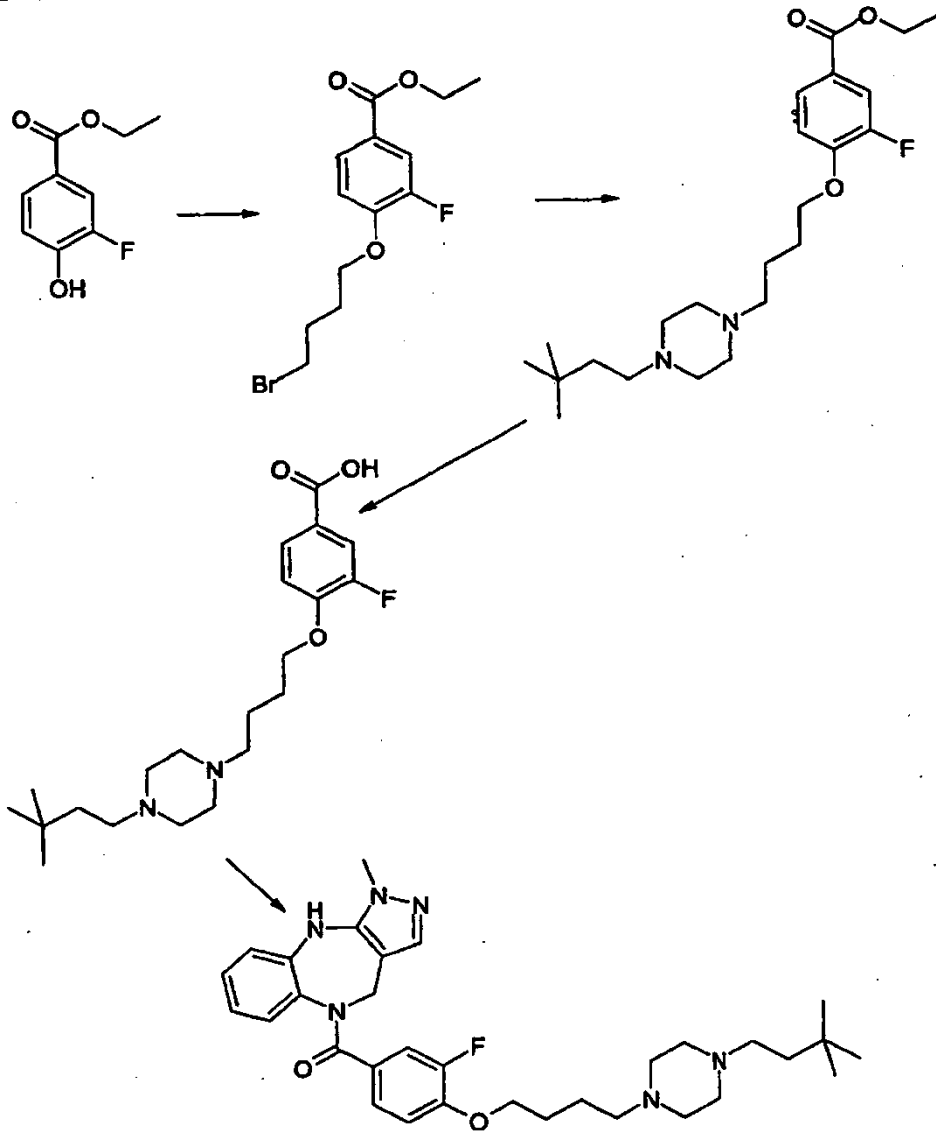
Ejemplo E70



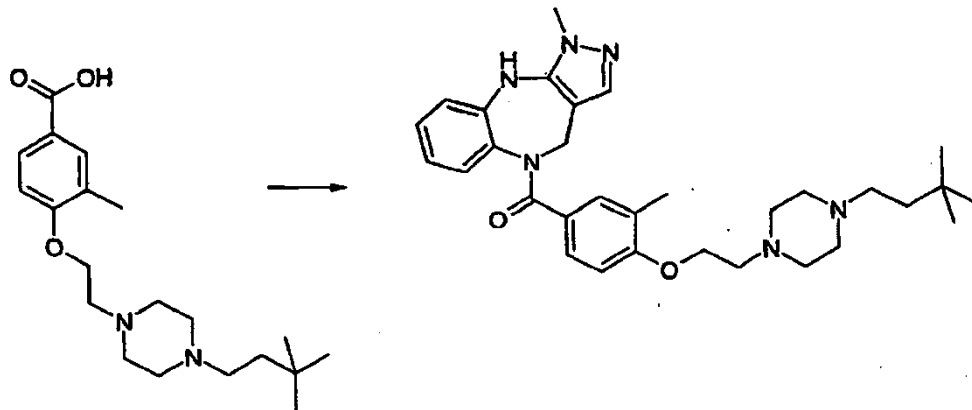
Ejemplo E71



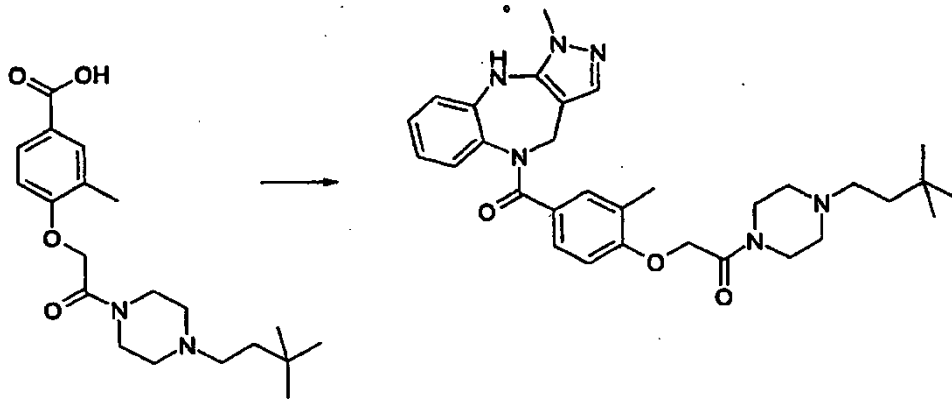
Ejemplo E72



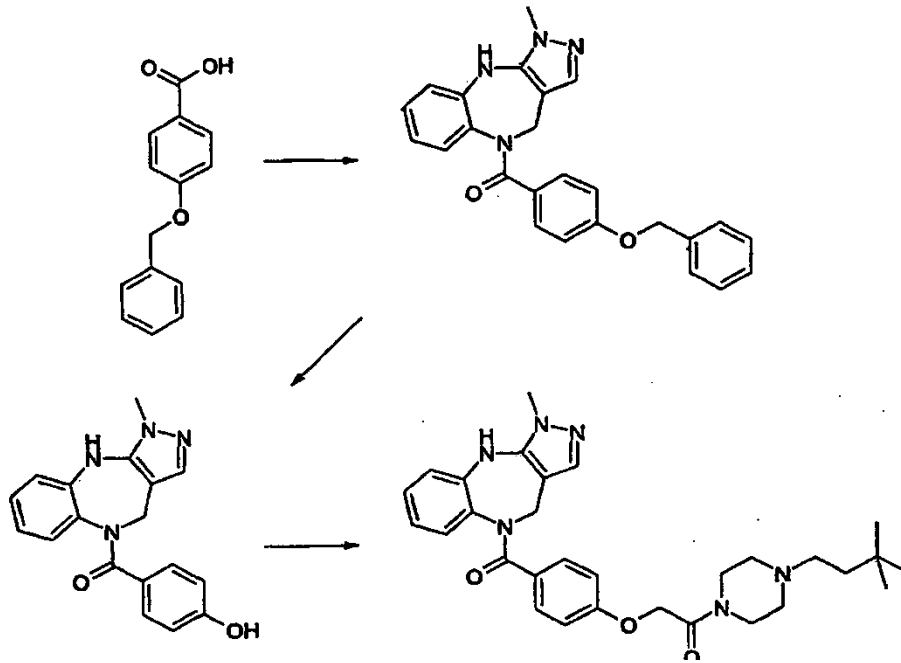
5 Ejemplo E73



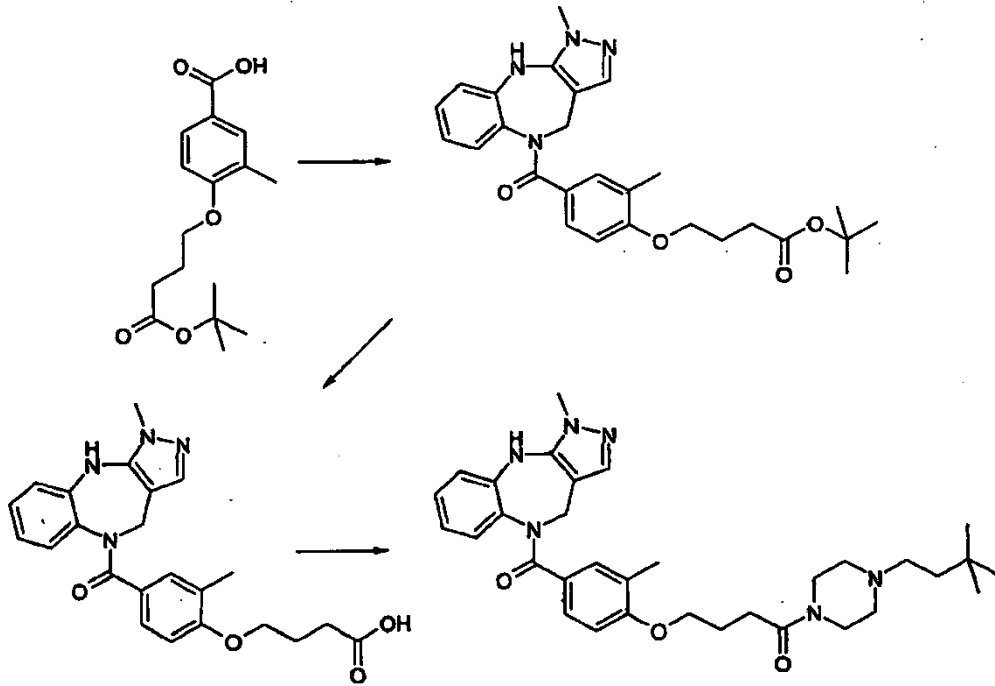
Ejemplo E74



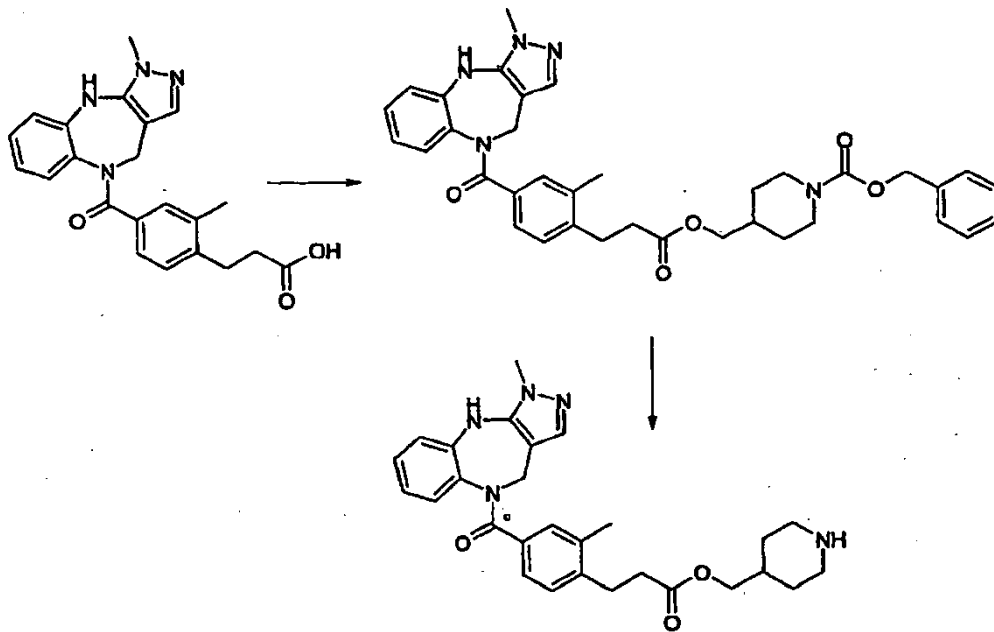
5 Ejemplo E75



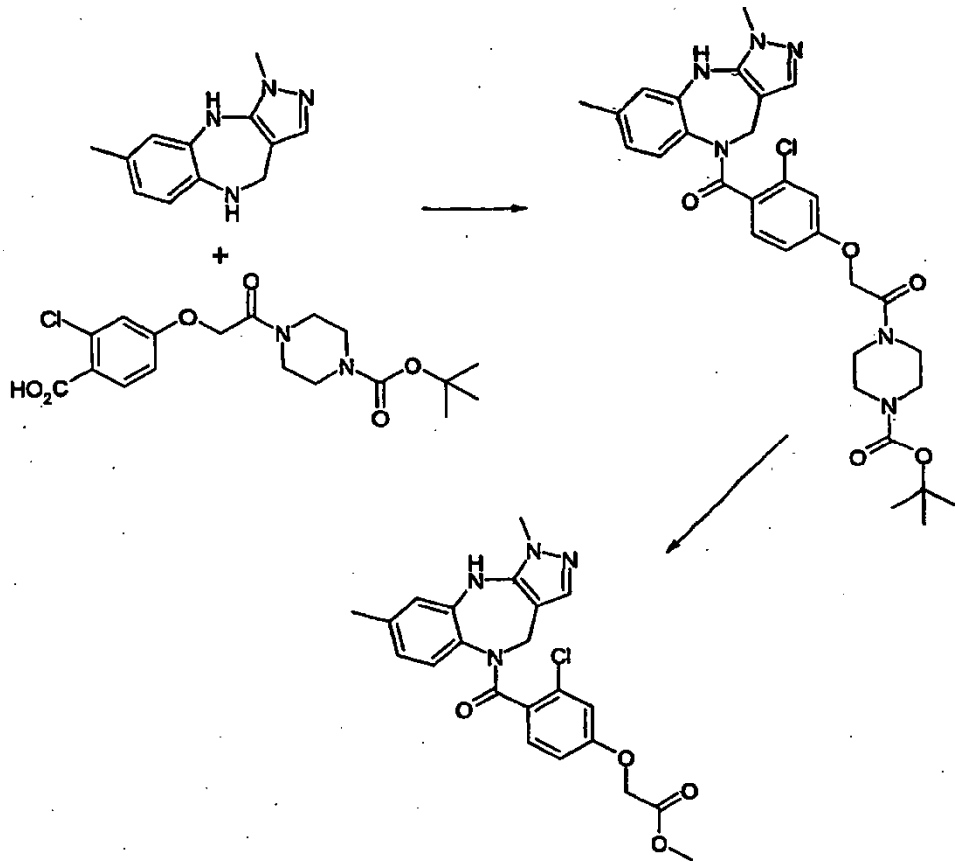
Ejemplo E76



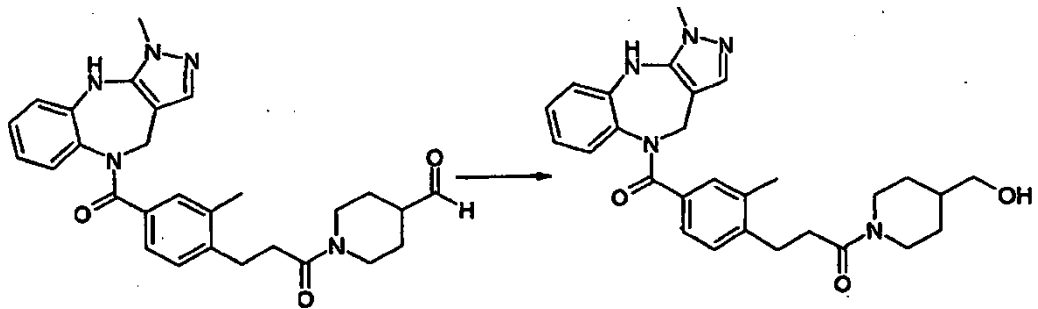
5 Ejemplo E77



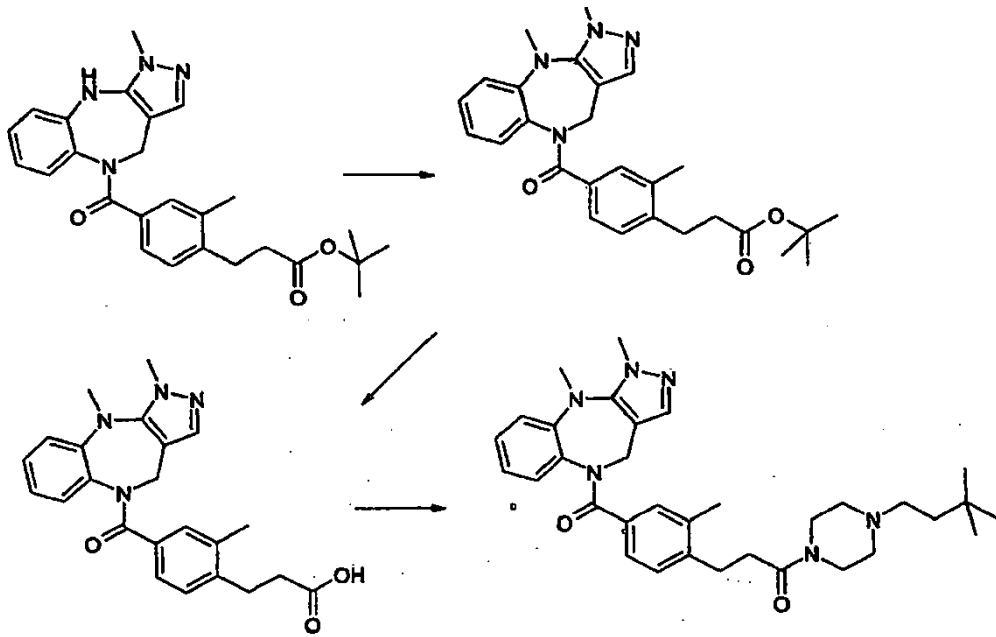
Ejemplo E78



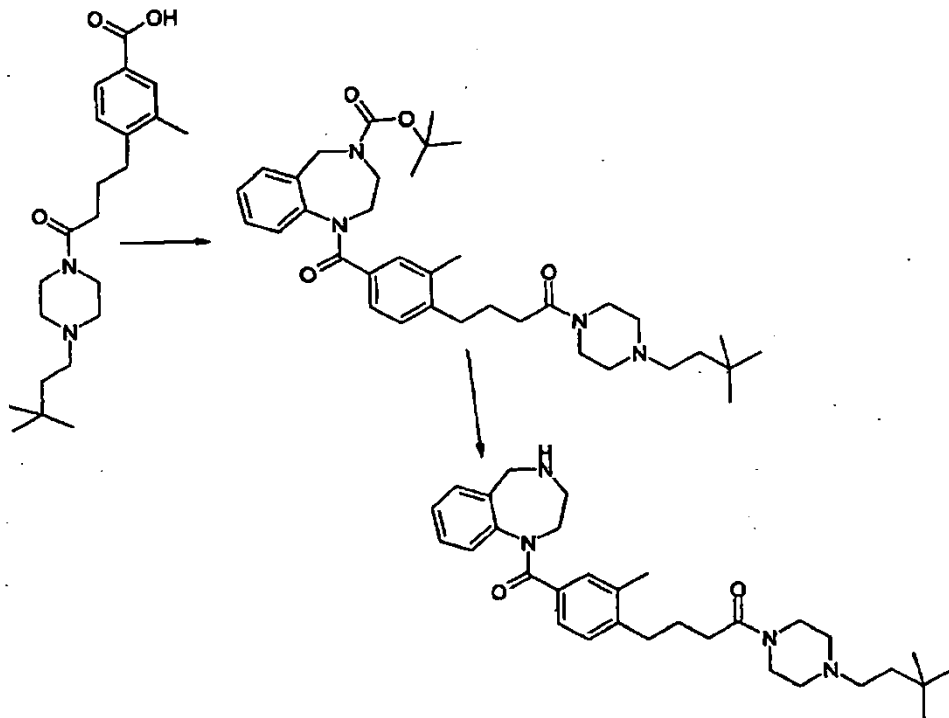
5 Ejemplo E79



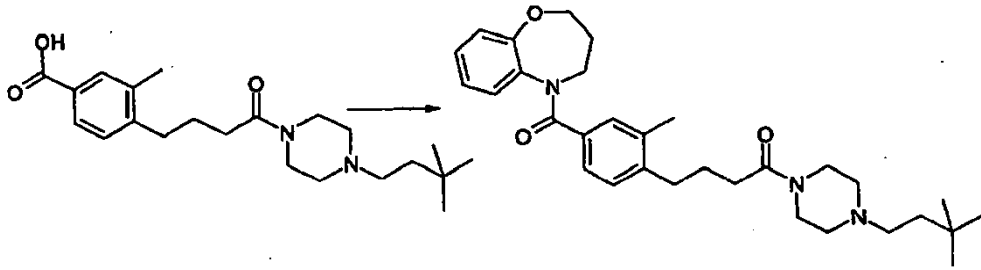
Ejemplo E80



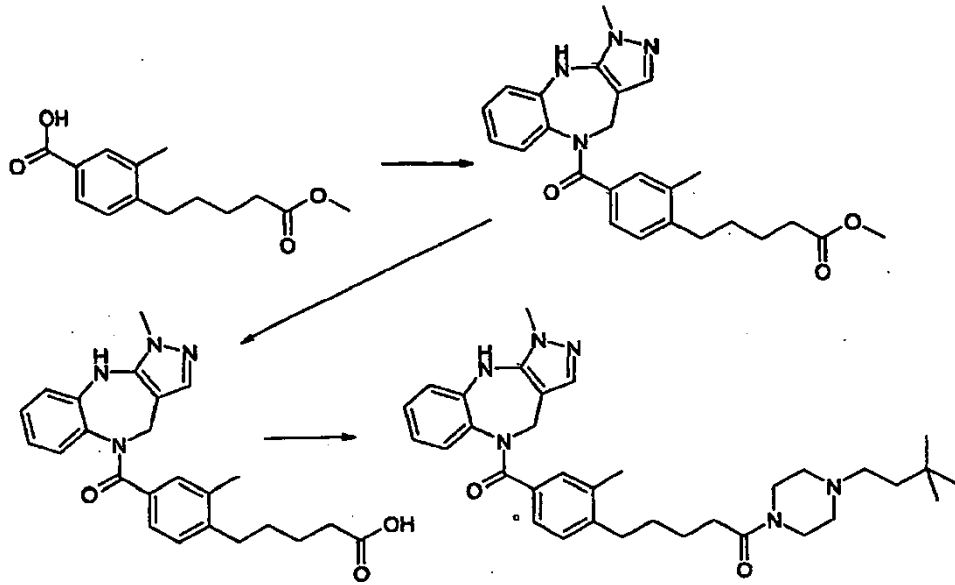
5 Ejemplo E81



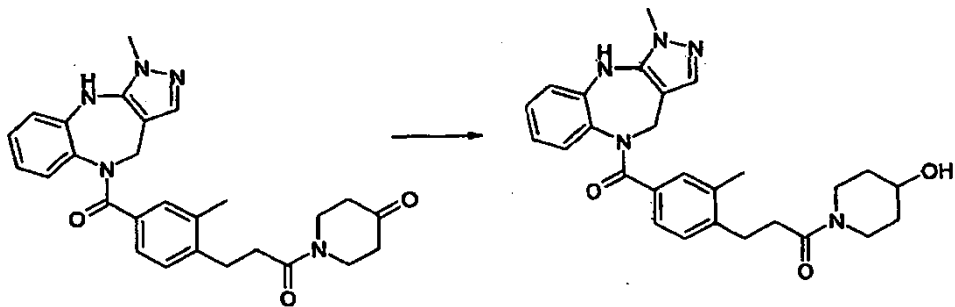
Ejemplo E82



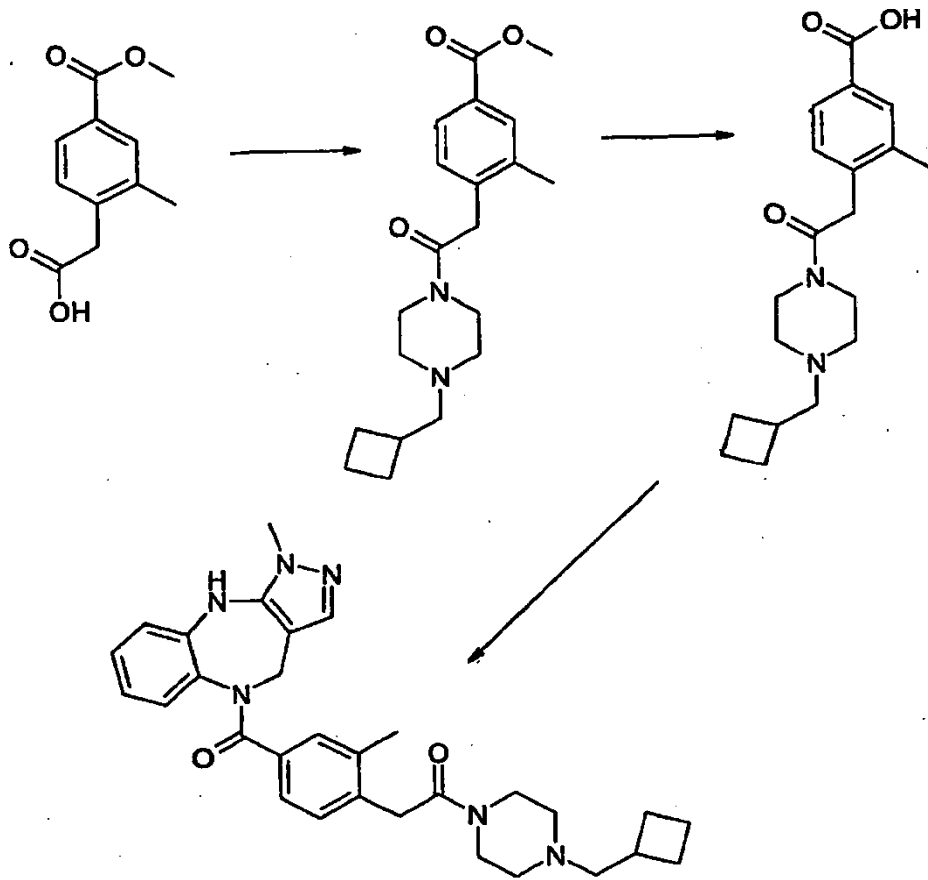
5 Ejemplo E83



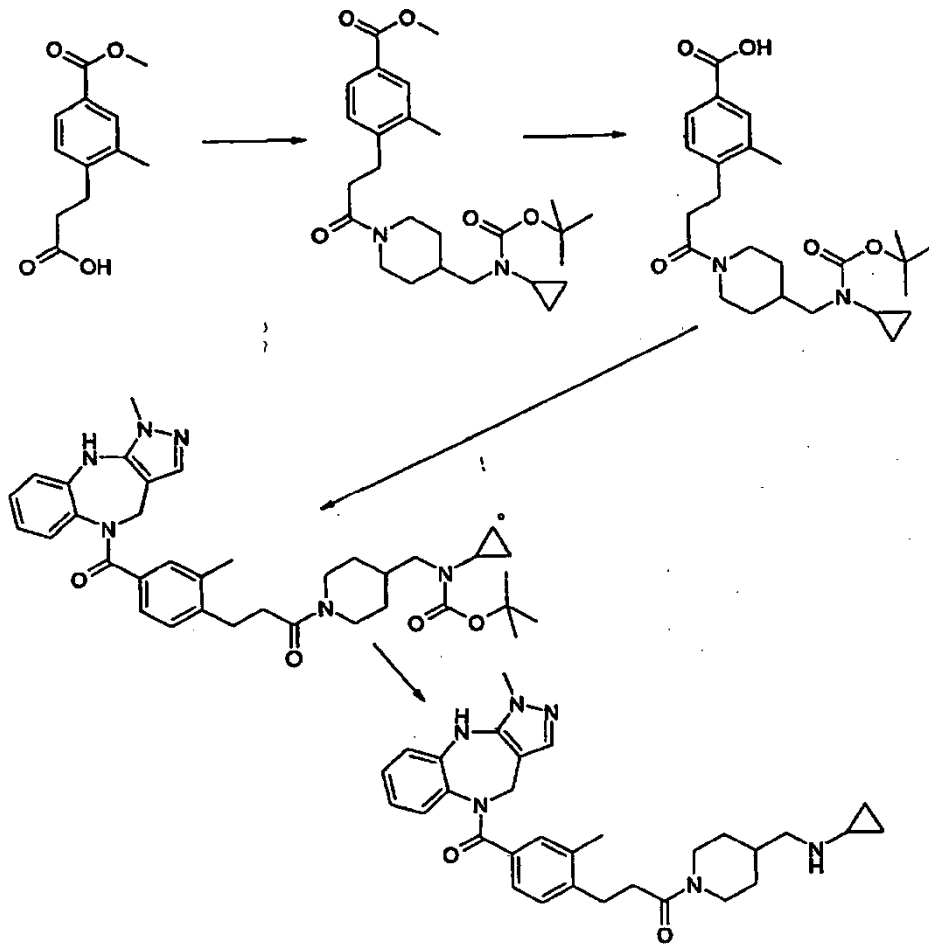
10 Ejemplo E84



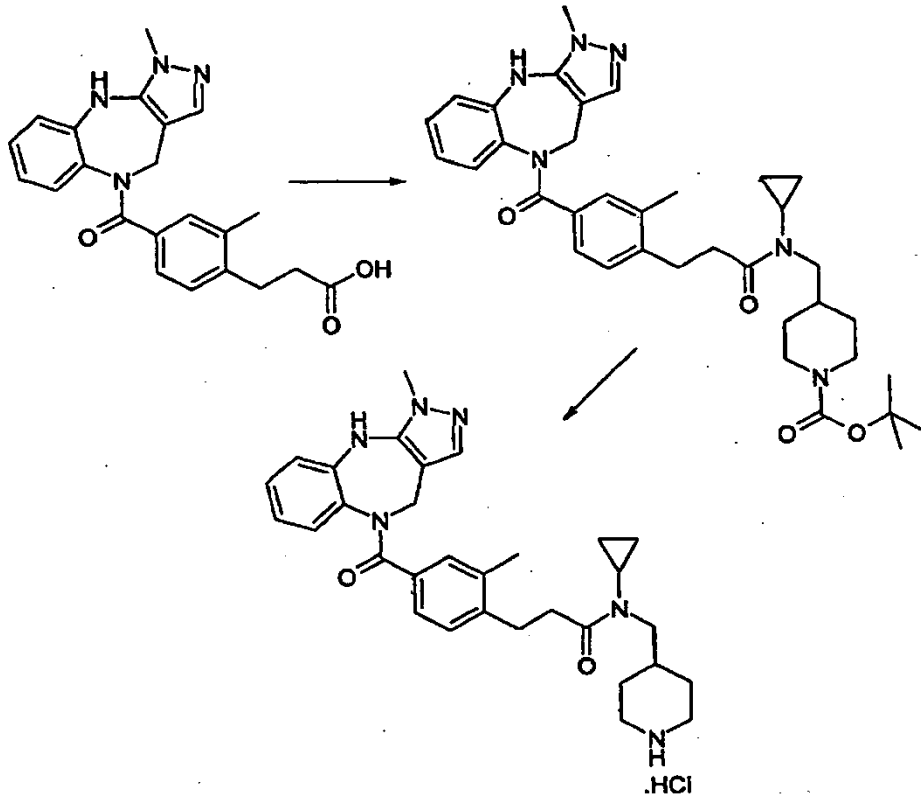
Ejemplo E85



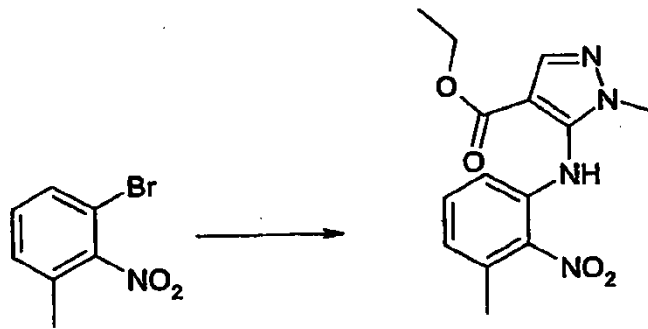
Ejemplo E86



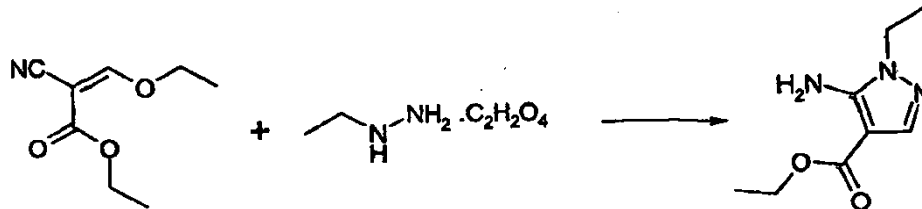
Ejemplo E87



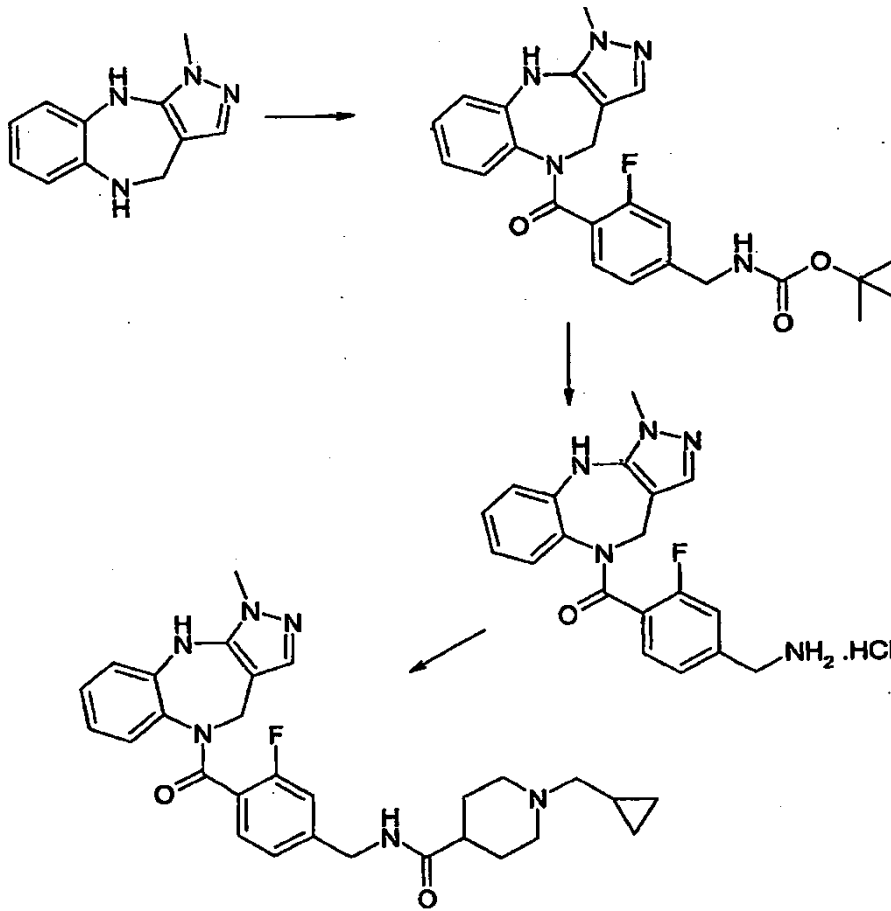
5 Ejemplo E88



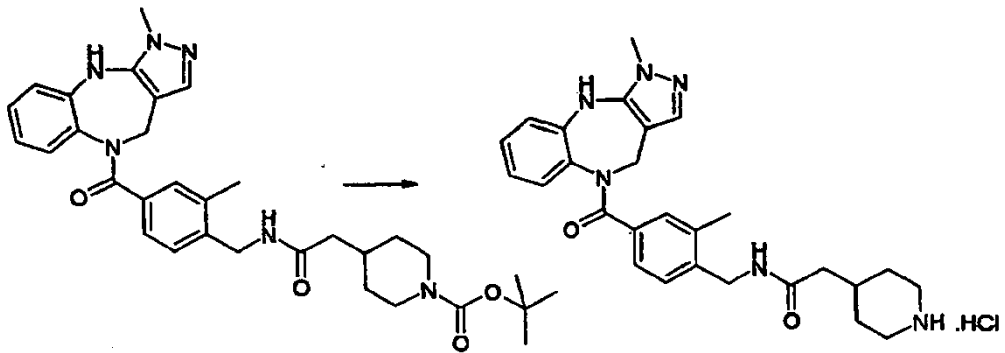
10 Ejemplo E89



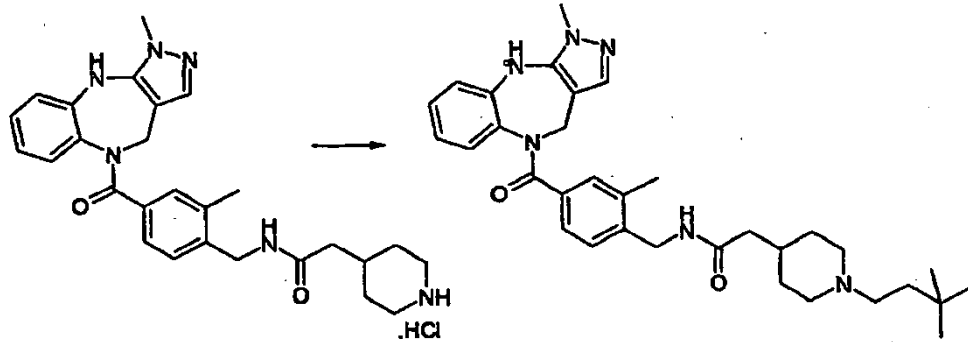
Ejemplo E90



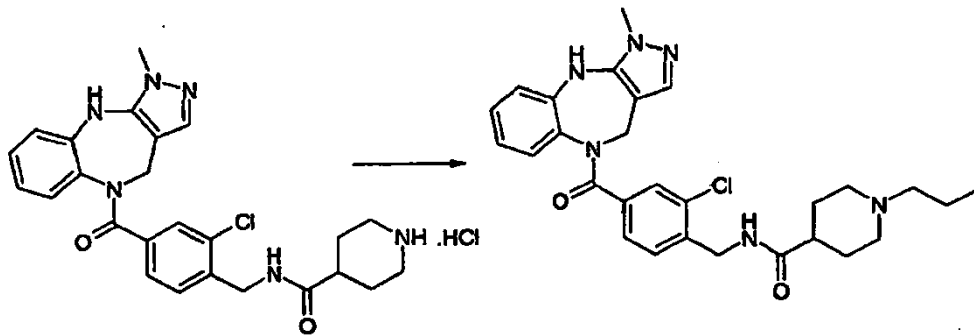
5 Ejemplo E91



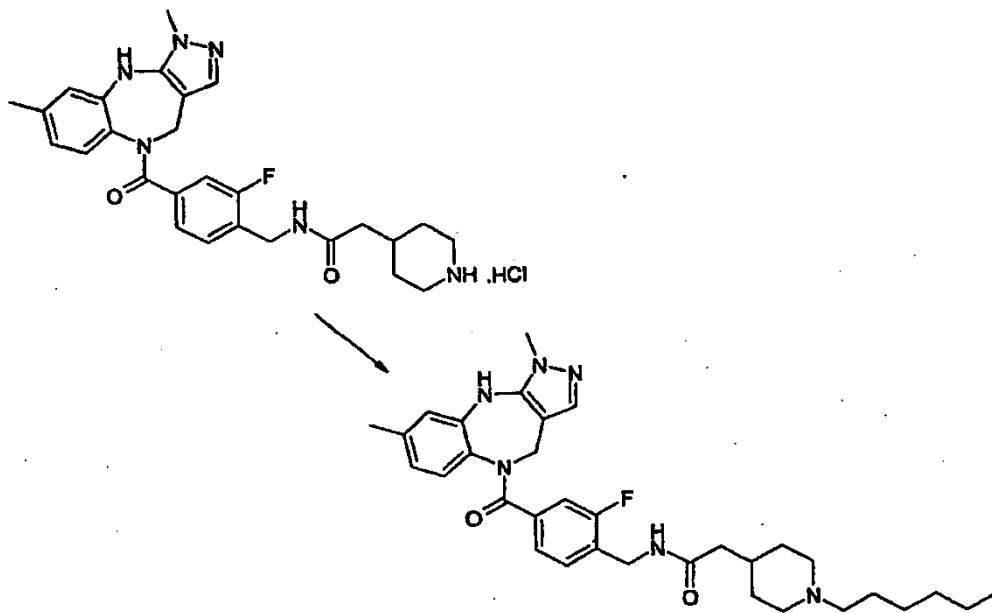
Ejemplo E92



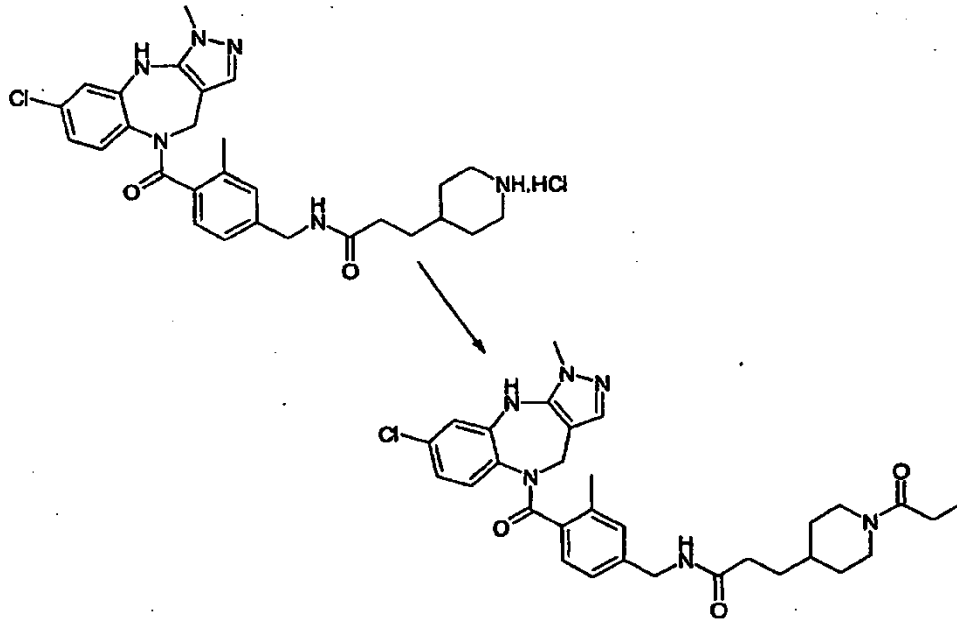
5 Ejemplo E93



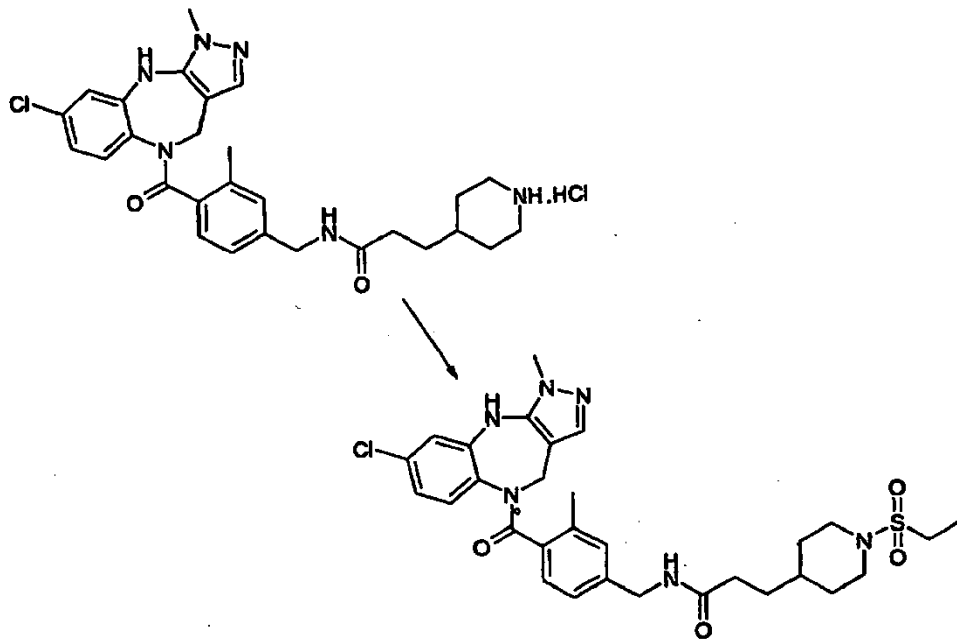
10 Ejemplo E94



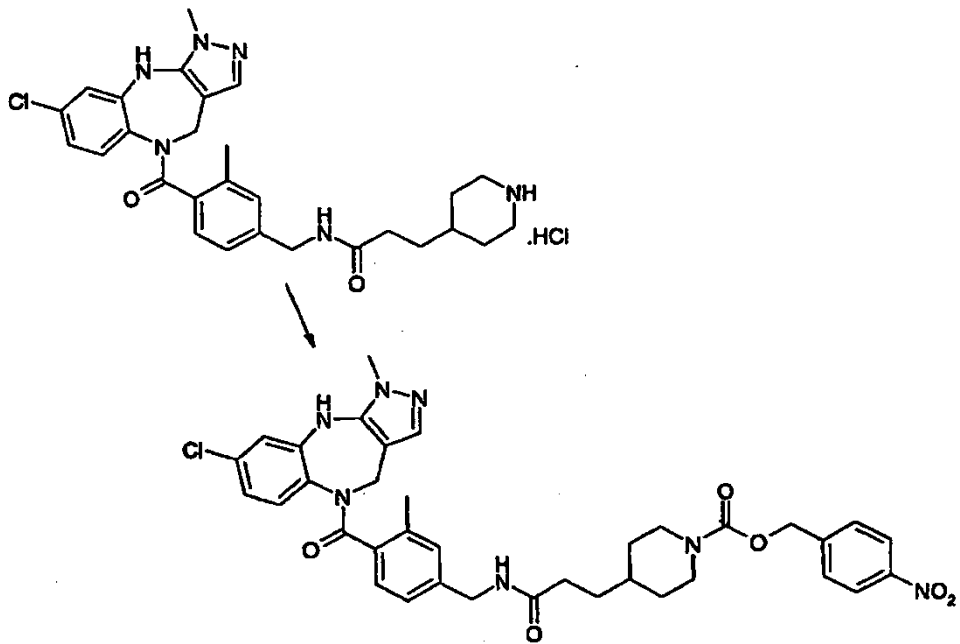
Ejemplo E95



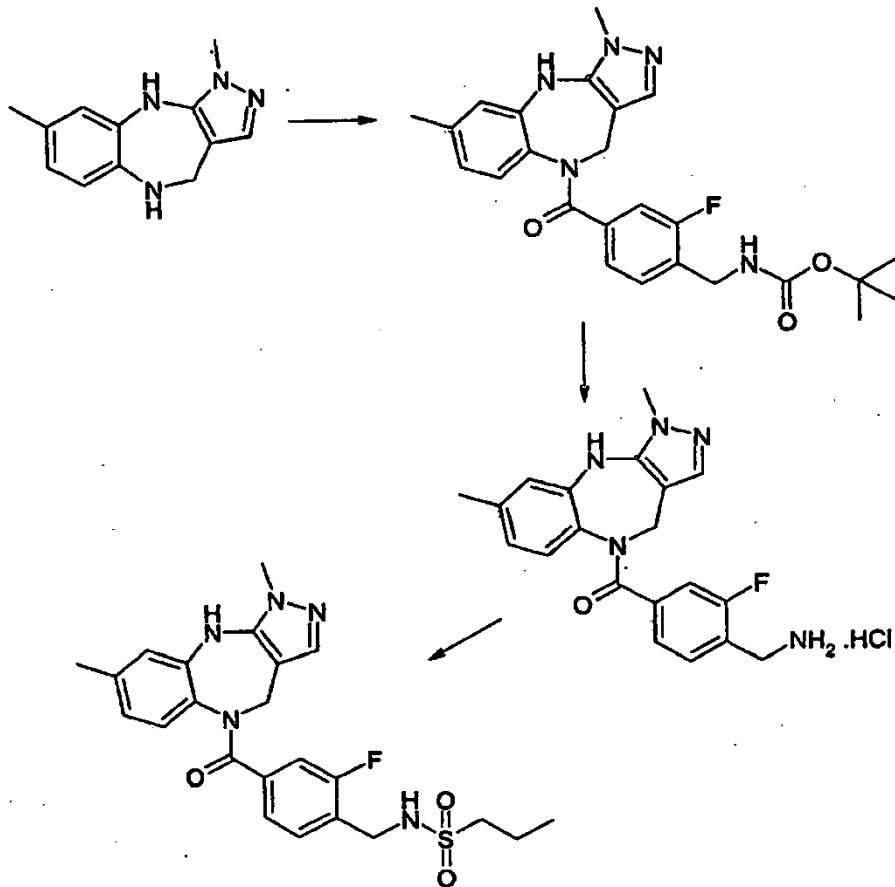
5 Ejemplo E96



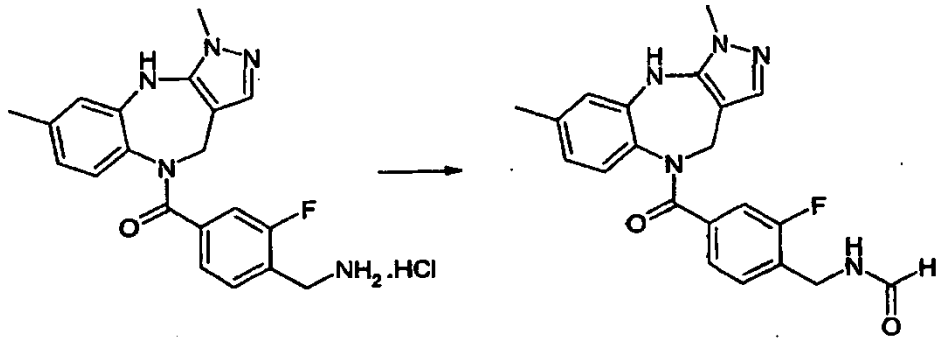
Ejemplo E97



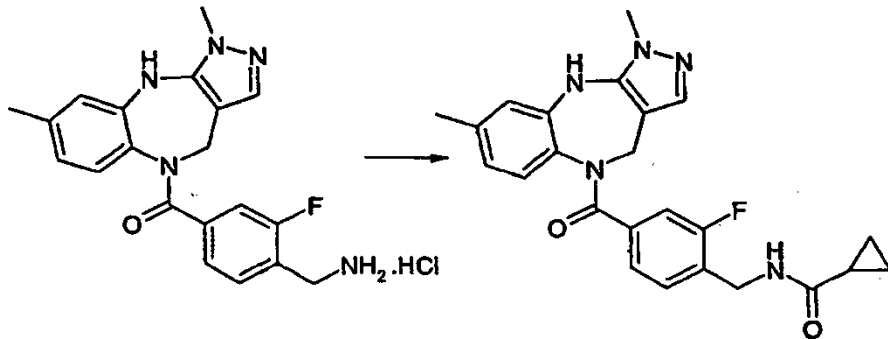
5 Ejemplo E98



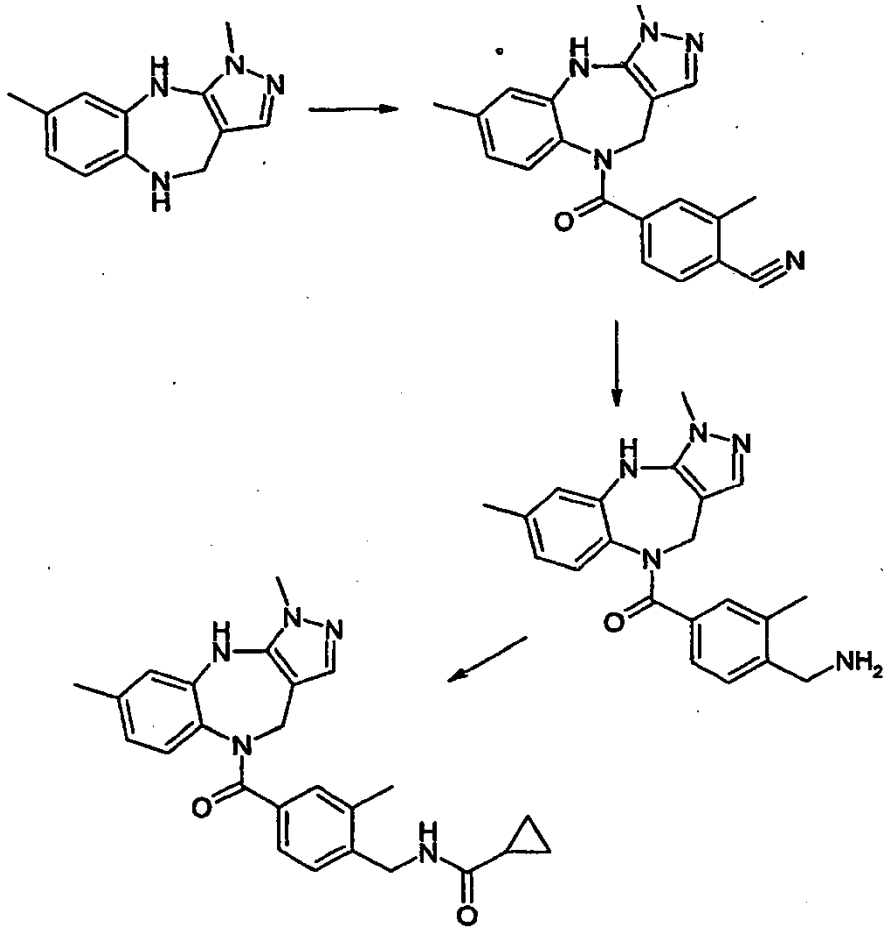
Ejemplo E99



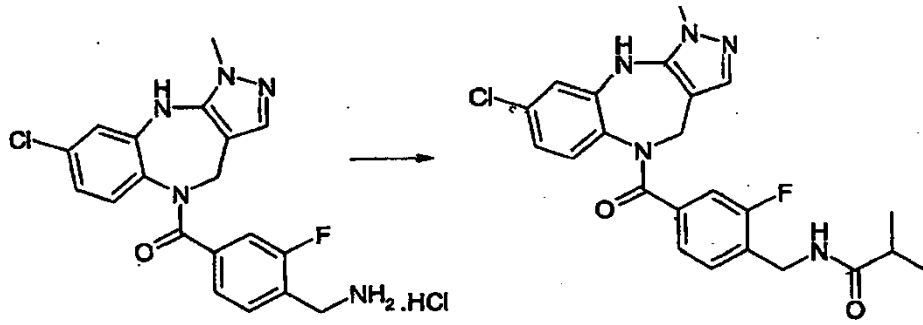
5 Ejemplo E100



Ejemplo E101

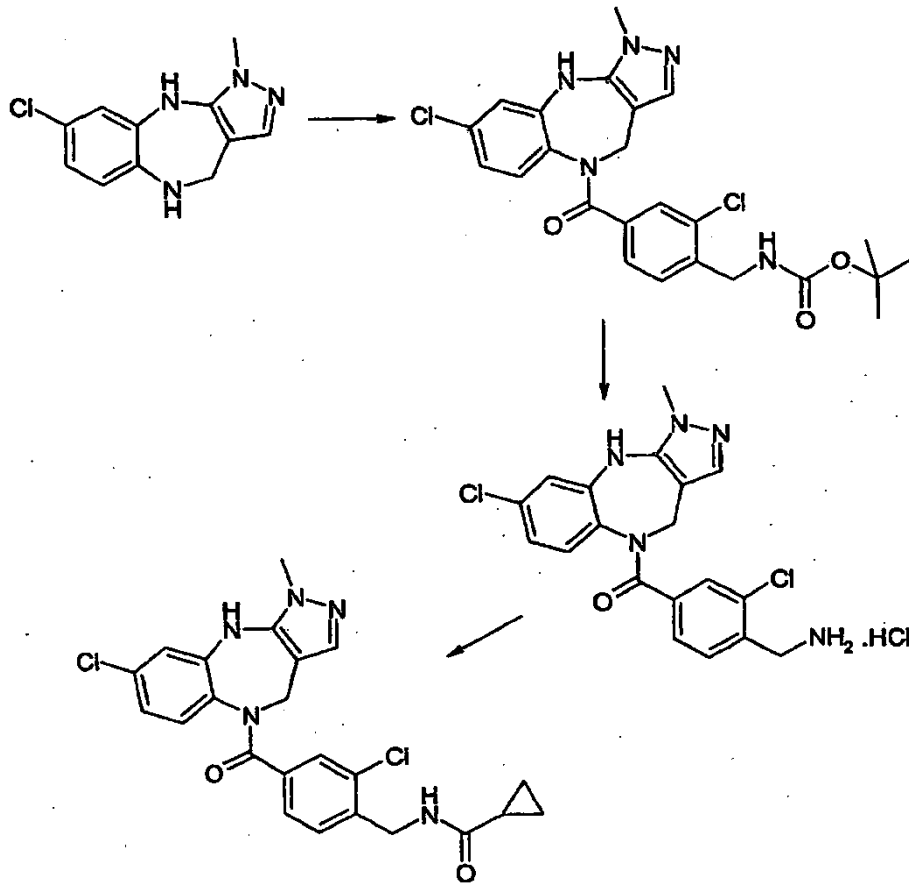


Ejemplo E105

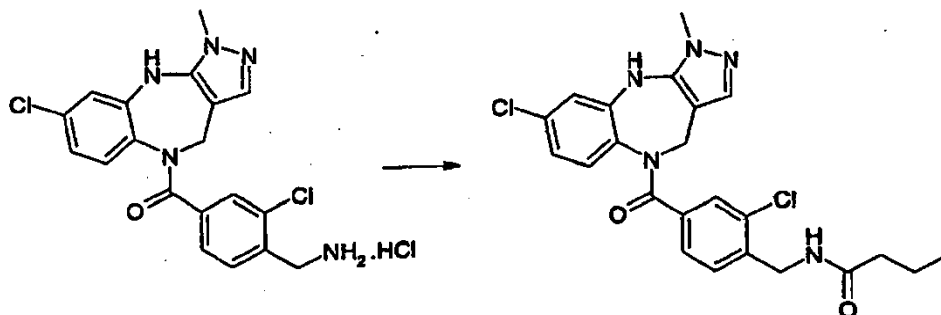


5

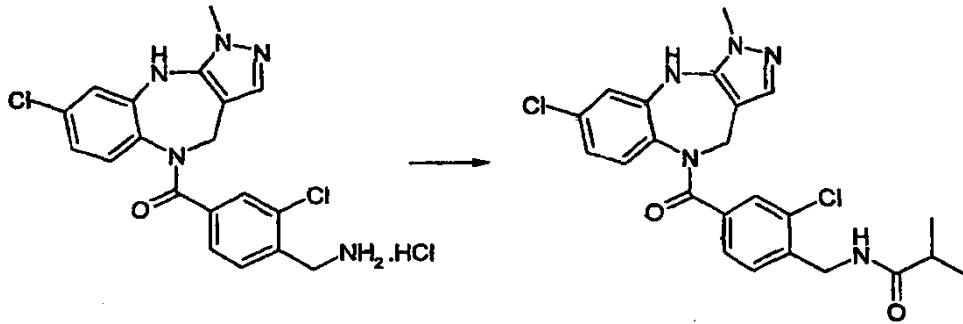
Ejemplo E106



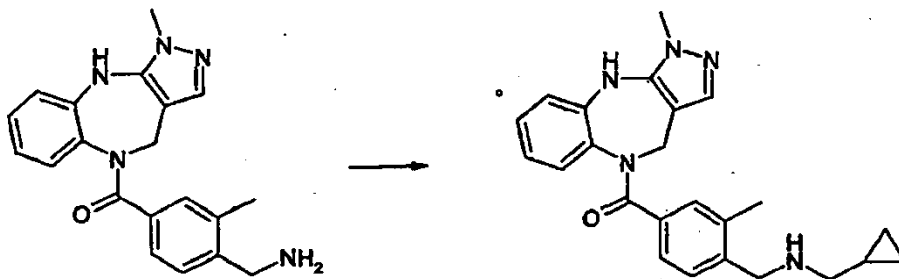
10 Ejemplo E107



Ejemplo E108

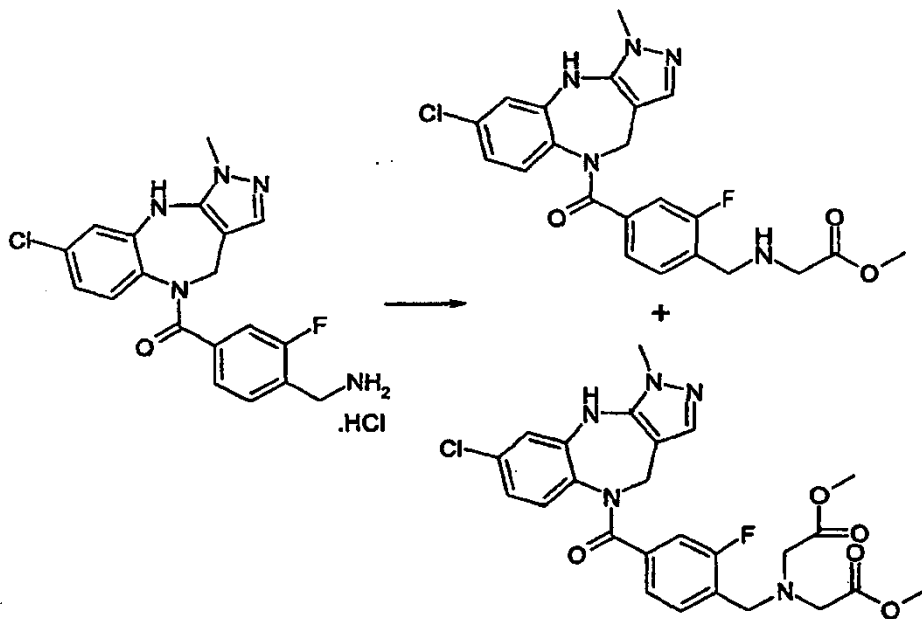


5 Ejemplo E109

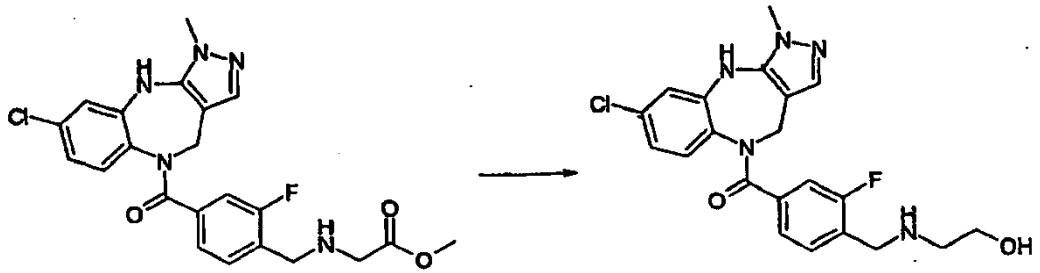


Ejemplo E110 y Ejemplo E111

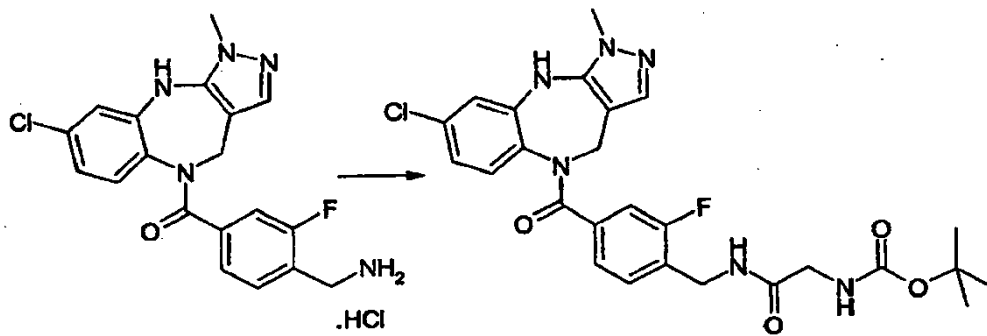
10



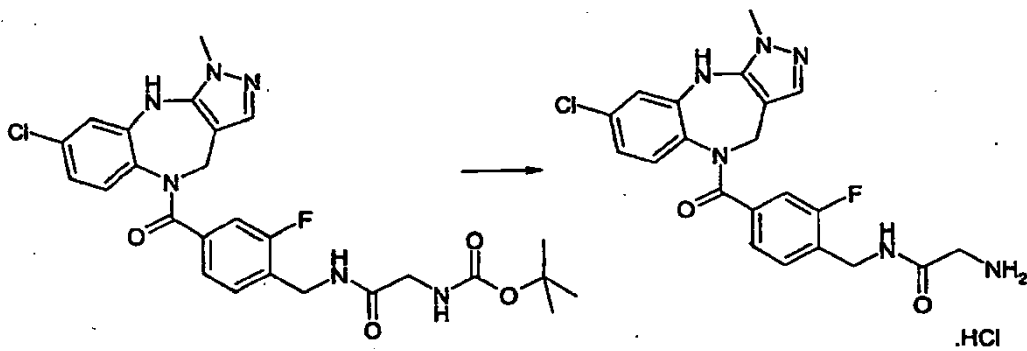
Ejemplo E112



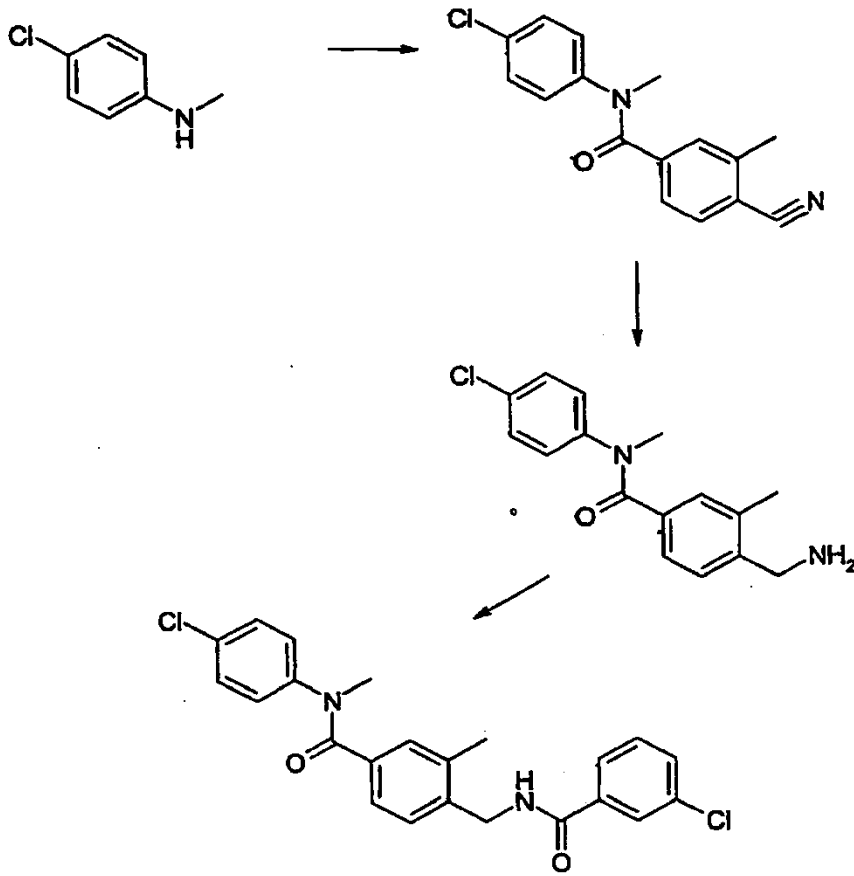
5 Ejemplo E113



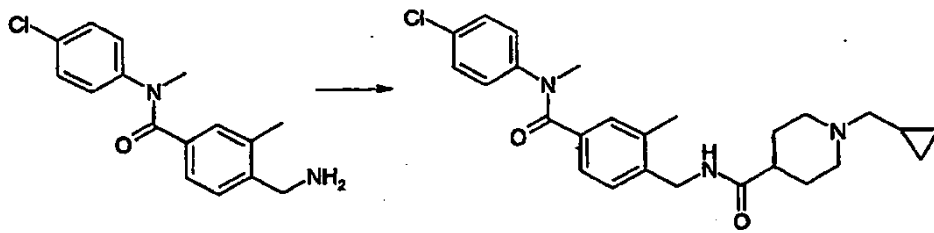
10 Ejemplo E114



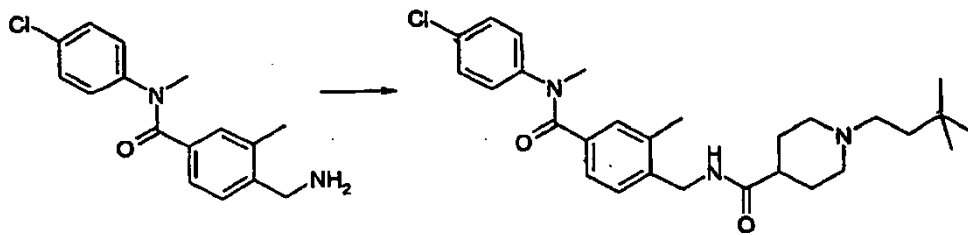
Ejemplo E115



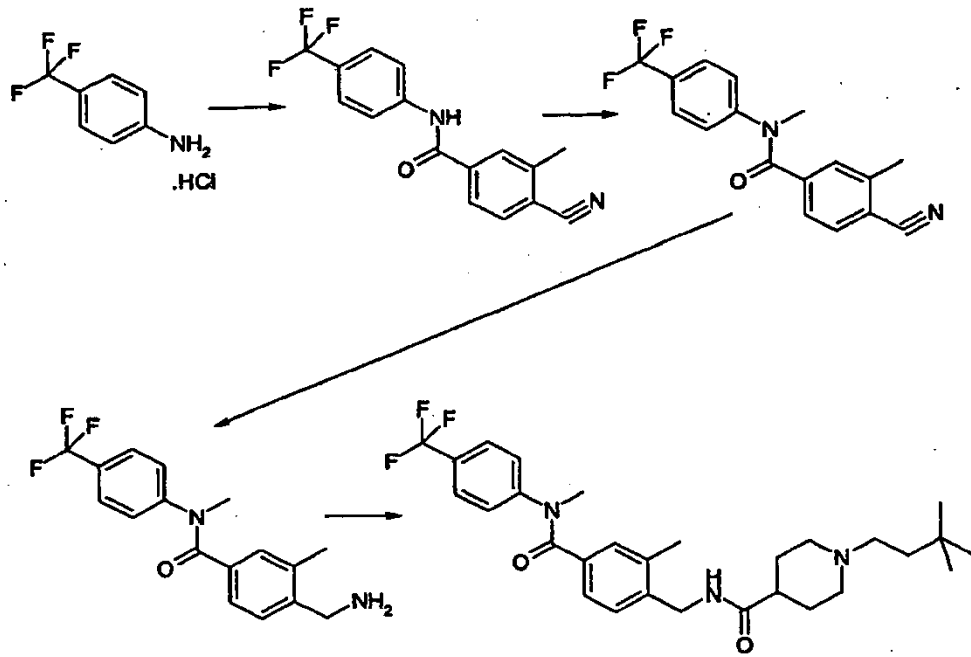
5 Ejemplo E116



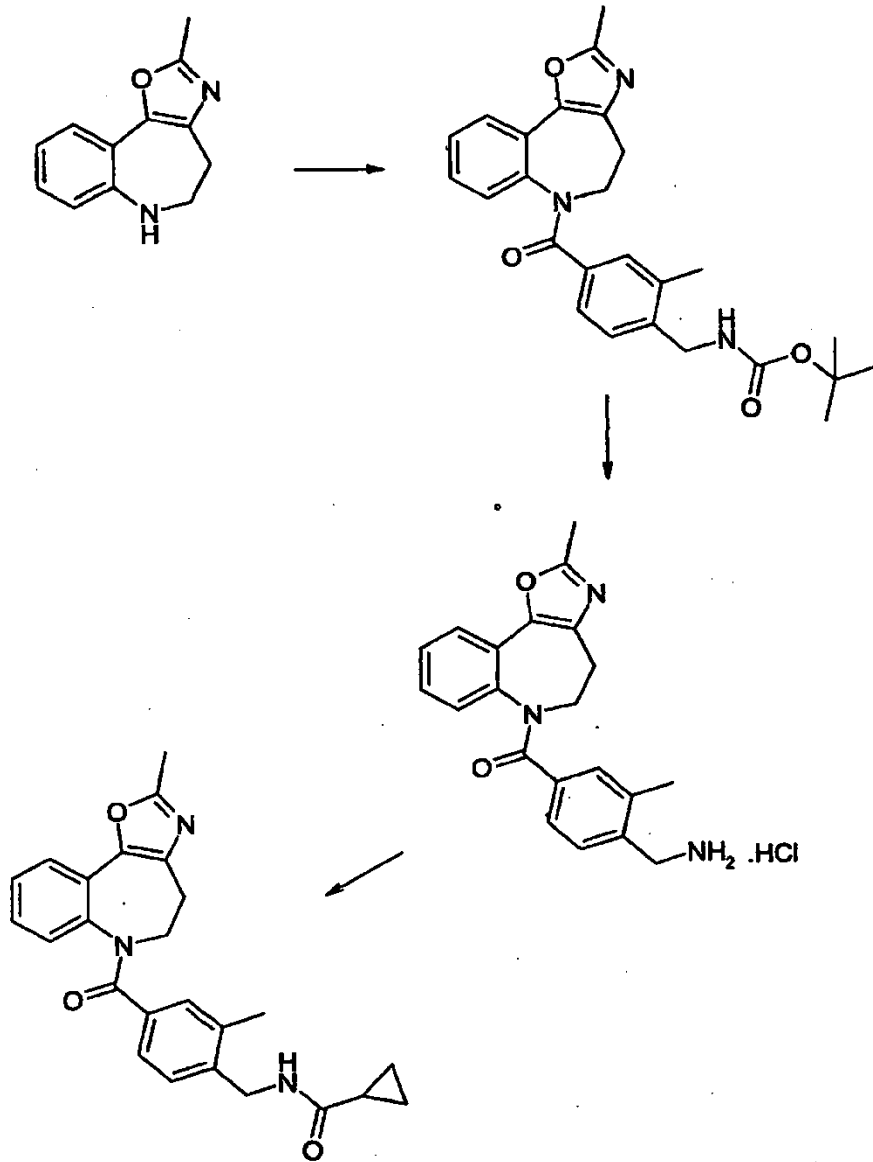
10 Ejemplo E117



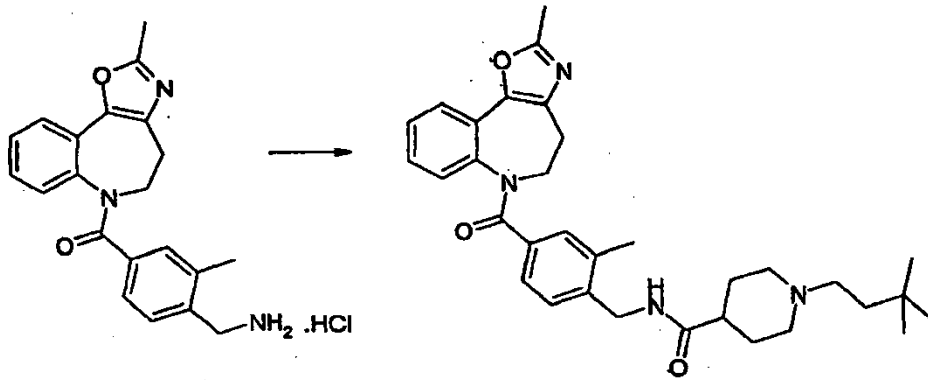
Ejemplo E118



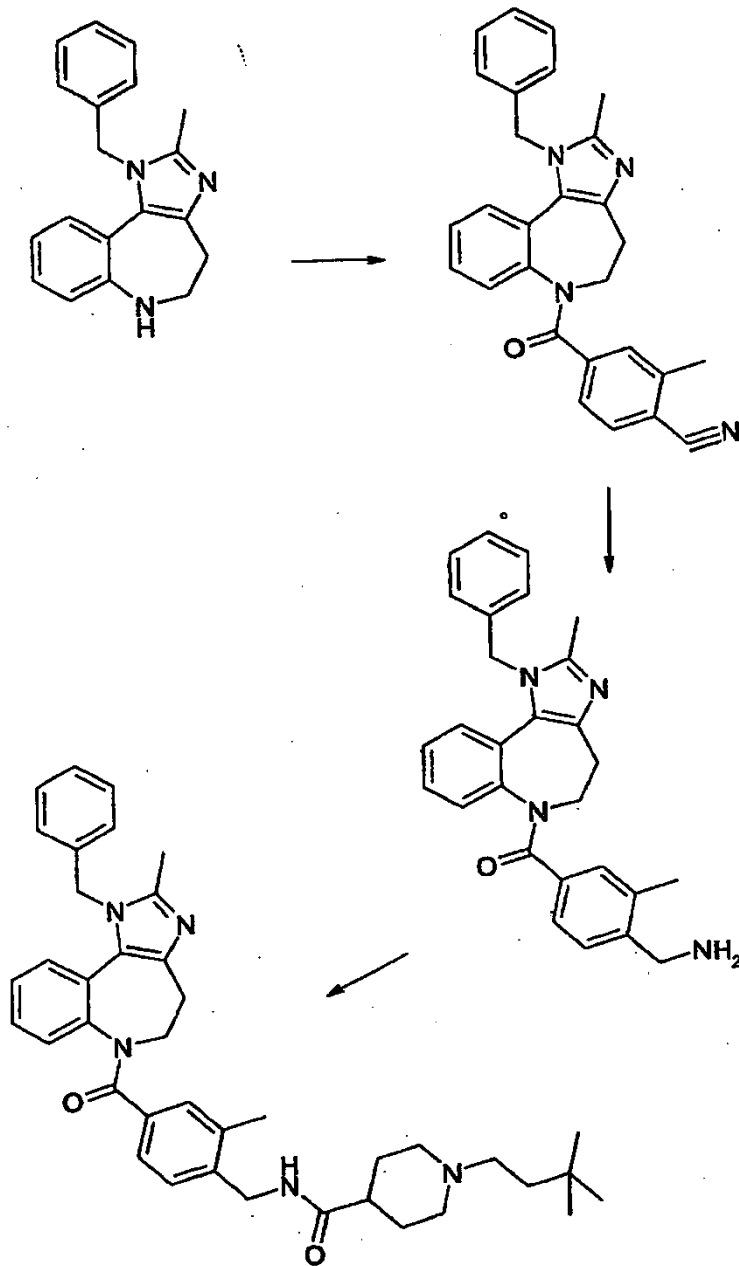
Ejemplo E119



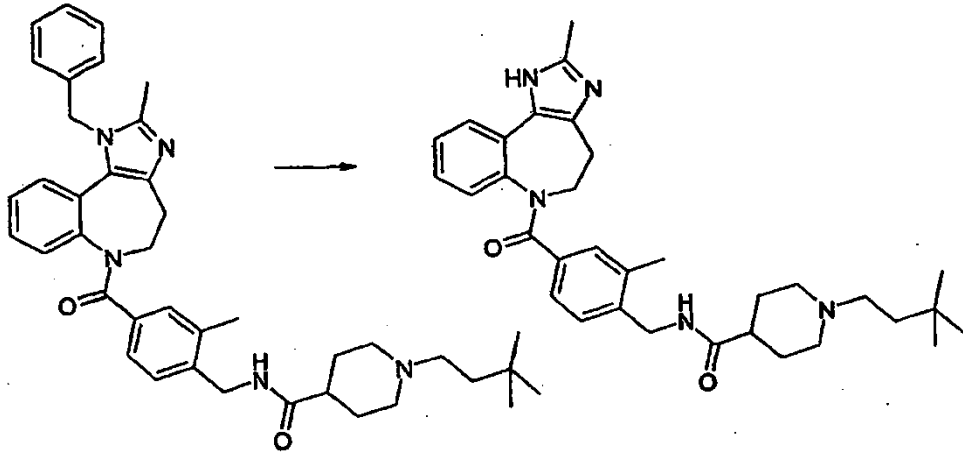
Ejemplo E120



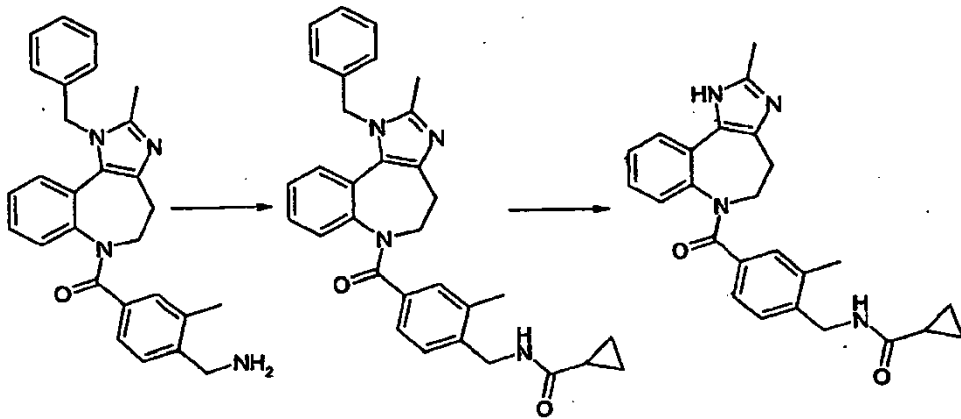
Ejemplo E121



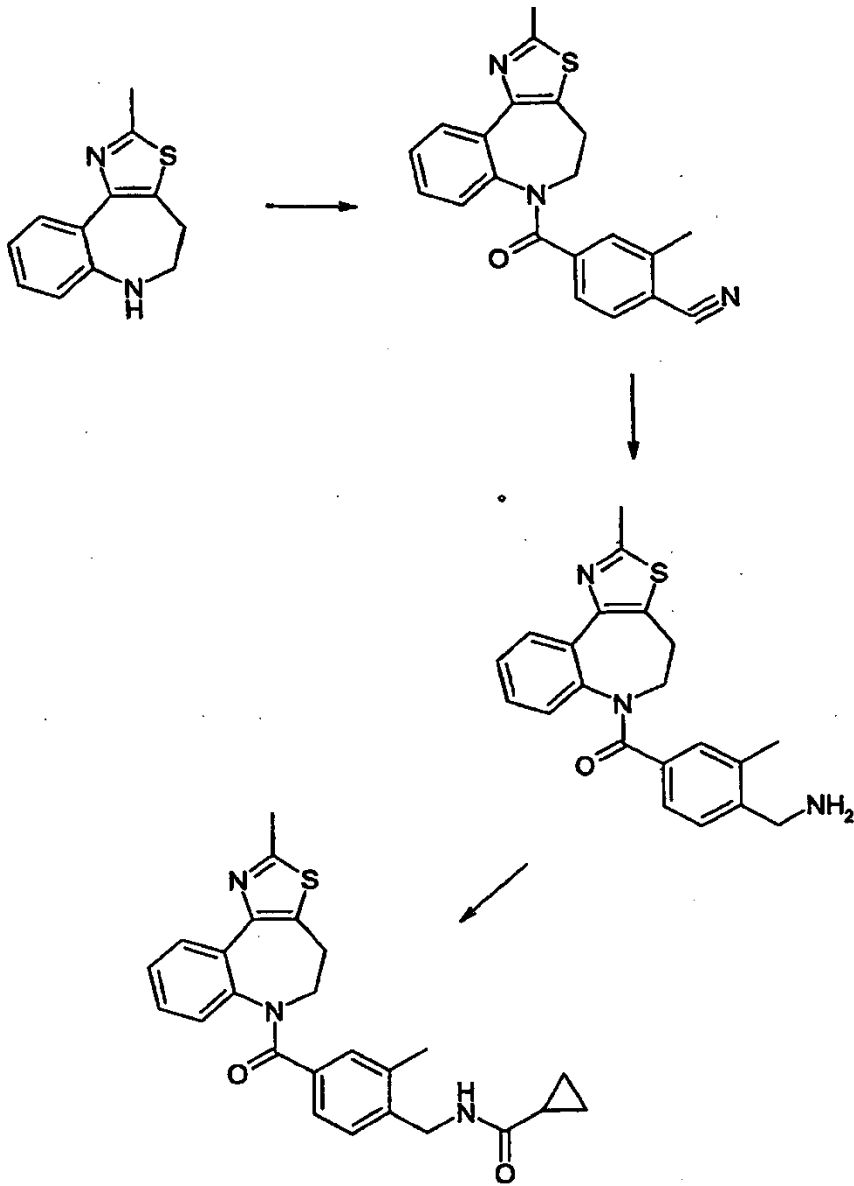
Ejemplo E122



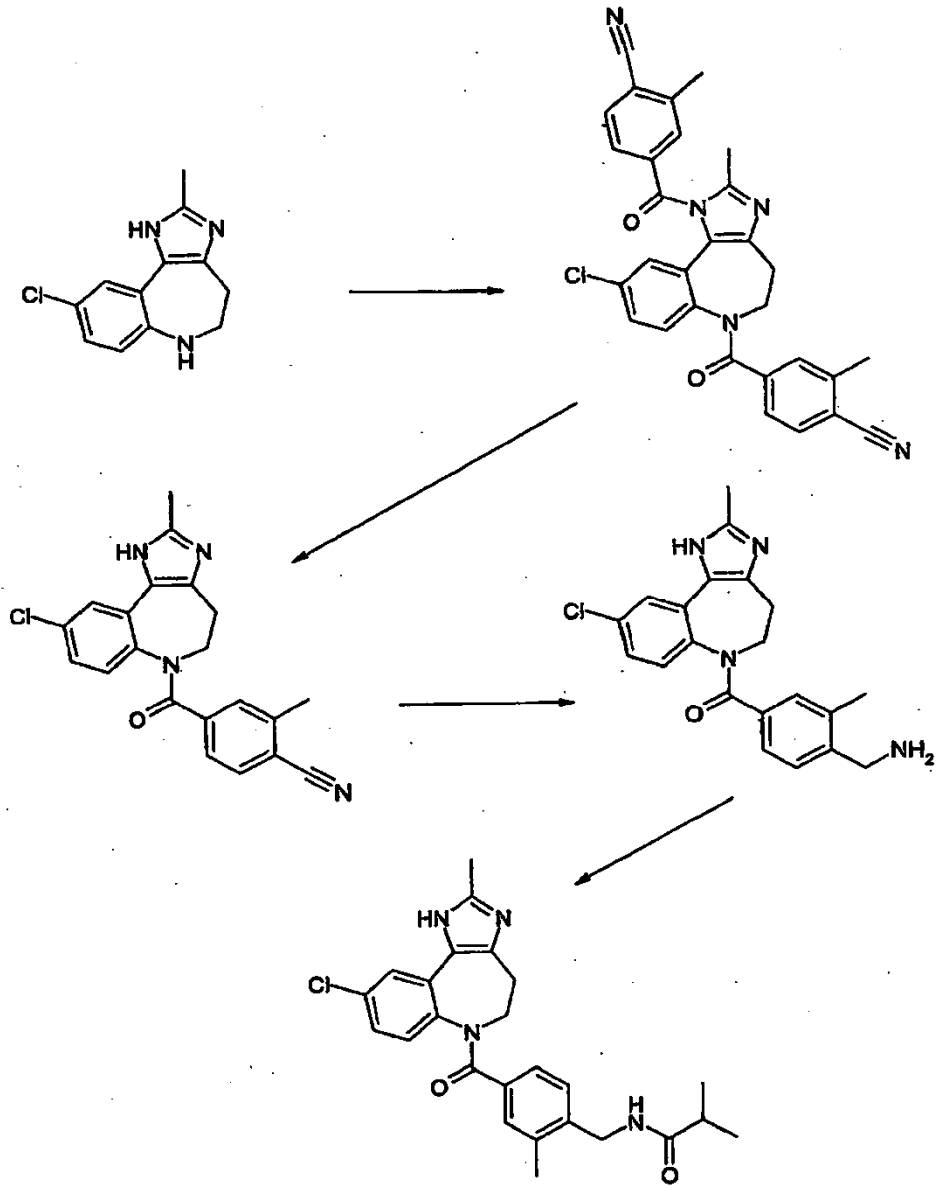
5 Ejemplo E123



Ejemplo E124



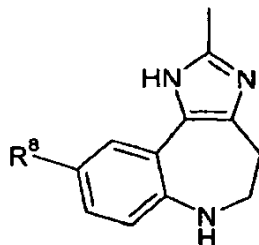
Ejemplo E125



Tablas de ejemplos y ejemplos de referencia

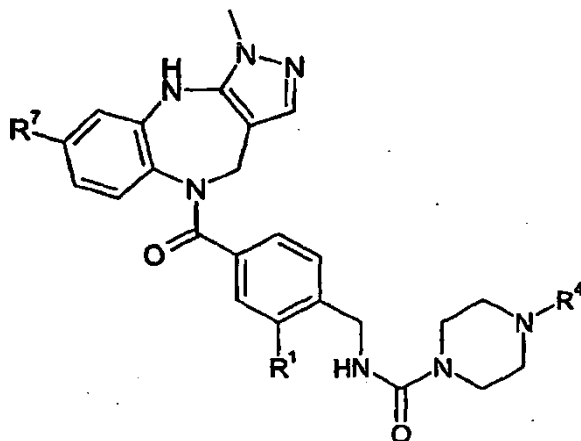
Los compuestos siguientes se prepararon usando métodos análogos a los descritos anteriormente.

- 5 Los ejemplos E5 y el número de compuesto 2 tienen utilidad concreta como intermedios.

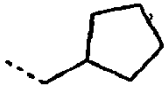

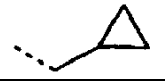
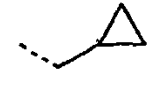


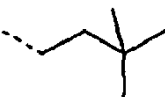


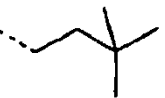
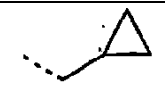
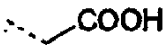
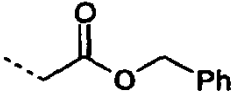
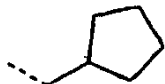
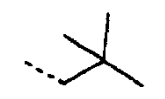
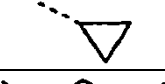
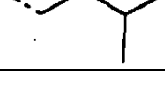


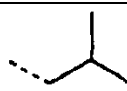
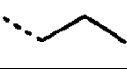

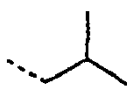

Número de compuesto	R ⁸	MS (ESI)+:[M+H] ⁺ =	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1 E5	H		
2	Cl	234,0, 236,0	2,43 (3H, s), 2,98 (2H, d, J = 5,2 Hz), 3,34 (2H, t, J = 5,2 Hz), 6,59 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,90–6,95 (1H, m), 7,80–8,10 (1H, m)

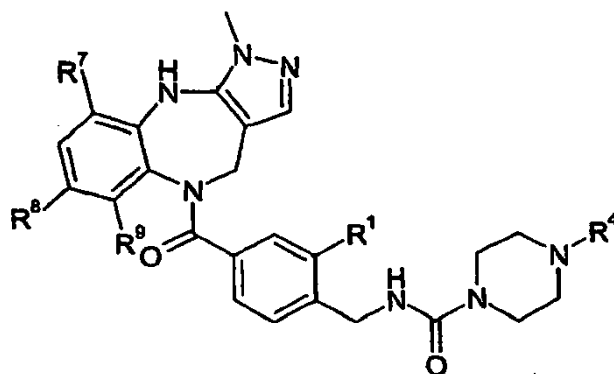
10

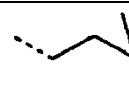
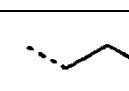


Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
3 E8	F		Me	562,4
4	Me		Me	558,4
5	Me		Me	528,4
6	Me		Me	514,3
7	Me		Me	544,4

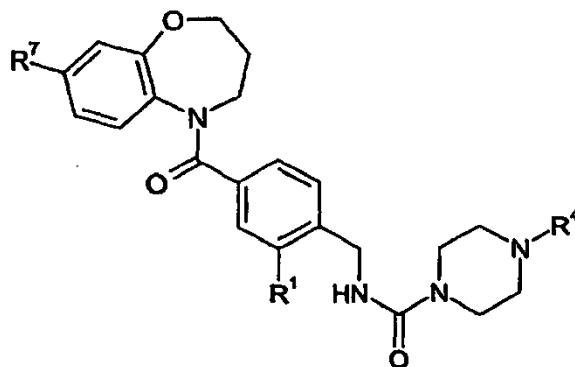
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
8	Me		Me	556,6
9	Me		Cl	578,4, 580,4
10	Me		Cl	548,3 550,3
11	F		Me	532,3
12	F		Cl	582,4, 584,4
13	F		Cl	552,3, 554,3
14	F		F	566,2
15	Cl		Cl	598,3, 600,4
16	Cl		Cl	568,1
17	Cl		Me	578,4, 580,4
18	Cl		Me	548,3, 550,3
19	Me		Me	532,5
20	Me		Me	622,4
21	Me		Cl	576,4, 578,3
22	Me		Cl	564,4, 566,4
23	Me		Cl	534,3, 536,3
24	Me		Cl	564,4, 566,4

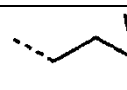
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
25	Me		Cl	550,4, 552,4
26	Me		Cl	536,4, 538,1
27	Me		Me	544,4
28	Me		Me	530,8
29	Me		Me	516,5

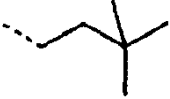


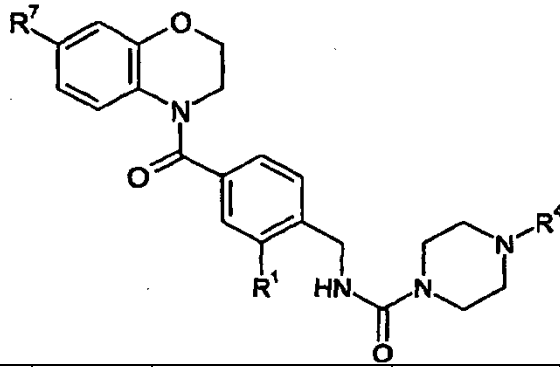
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	R ⁸	R ⁹	MS: [M+H] ⁺
30	Me		H	Me	H	558,4
31	F		Me	H	H	562,4

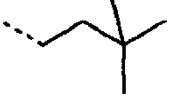
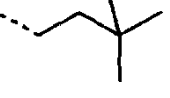
5



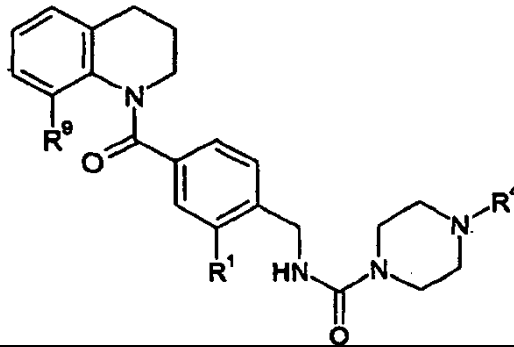
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
32	Me		Cl	527,1, 529,1

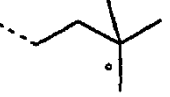
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
33	Me		Me	507,4

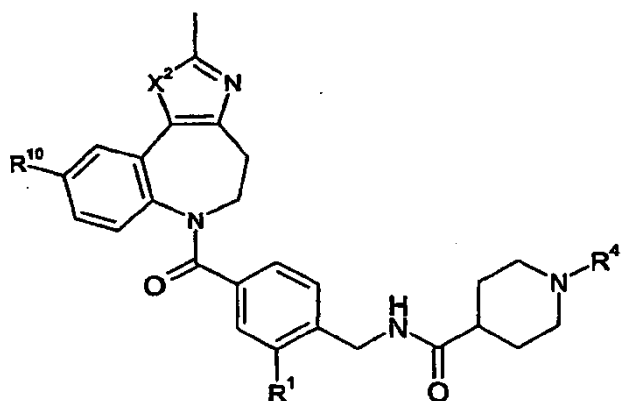


Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
34	Me		Me	493,4
35	Me		Cl	513,1

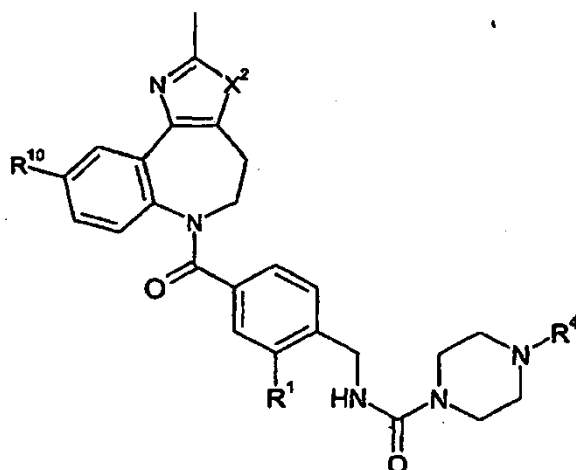
5



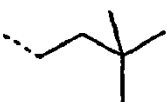
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁹	MS: [M+H] ⁺
36	Me		Me	491,8

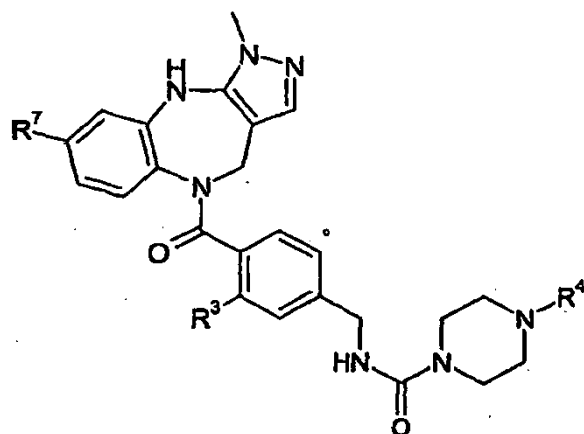


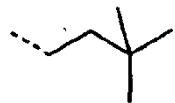

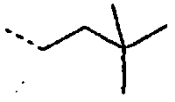

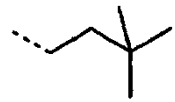

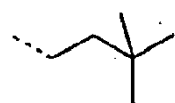

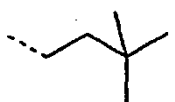
Número de compuesto	X ²	R ¹	R ⁴	R ¹⁰	MS: (ESI) ⁺ : [M+H] ⁺
37	NH	Me		Cl	
38	NH	Me		Me	557,0
39	O	Me		H	544,5
40	NH	Me		H	543,4

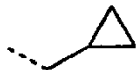
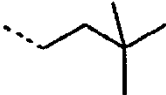



Número de compuesto	X ²	R ¹	R ⁴	R ¹⁰	MS: [M+H] ⁺
41	S	Me		Me	544,2
42	S	Me		H	530,4

Número de compuesto	X ²	R ¹	R ⁴	R ¹⁰	MS: [M+H] ⁺
43	S	Me		H	560,4



Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
44	Me		Me	558,4
45	Me		Me	528,4
46	Me		Cl	578,3, 580,3
47	Me		Cl	548,3, 550,3
48	F		Me	562,4
49	F		Me	532,4
50	F		Cl	582,4, 584,3
51	F		Cl	552,3, 554,3
52	Cl		Cl	598,3, 600,3

Número de compuesto	R ³	R ⁴	R ⁷	MS: [M+H] ⁺
53	Cl		Cl	568,3
54	Cl		Me	578,3, 580,3
55	Cl		Me	548,3, 550,3

Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ (ppm)
3E8	0,86 (9H, s), 1,33–1,39 (2H, m), 2,12 (3H, s), 2,27–2,38 (6H, m), 3,33–3,35 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,92, (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,25 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,45 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,79 (1H, d, J = 14,3 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,79–7,00 (4H, m), 7,17 (1H, s), 7,31 (1H, s)
4	0,88 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,29–2,36 (2H, m), 2,40 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,37 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,95 (1H, t), 5,85 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,53 (1H, q, J = 7,9 Hz), 6,76 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,90 (1H, s), 7,02–7,11 (3H, m), 7,58 (1H, s)
5	0,05–0,09 (2H, m), 0,47–0,54 (2H, m), 0,81–0,86 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,16 (3H, s), 2,24 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,47–2,49 (4H, m), 3,38–3,44 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,22 (2H, m), 4,92 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,3 Hz), 6,43–6,56 (2H, m), 6,66–6,85 (3H, m), 7,07–7,24 (3H, m)
6	0,45–0,47 (4H, m), 1,64 (1H, m), 2,05 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,56 (4H, m), 3,32 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,18 (2H, m), 5,21 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,53 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,80–6,85 (3H, m), 6,93 (1H, s), 7,04 (1H, s), 7,16 (1H, s)
7	0,84 (3H, s), 0,86 (3H, s), 1,28–1,37 (2H, m), 1,48–1,60 (1H, m), 2,01 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,22–2,35 (2H, m), 2,32 (4H, br t), 3,34 (4H, br t), 3,59 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,16 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,15 (1H, t, J = 5,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,51 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,69–6,83 (3H, m), 7,01 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,14 (1H, s)
8	1,06–1,23 (2H, m), 1,38–1,59 (4H, m), 1,63–1,78 (2H, m), 1,98–2,05 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,22 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,35 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,33 (4H, t, J = 4,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,84 (1H, br t), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,43 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,67 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,77–6,88 (2H, m), 7,07 (1H, s), 7,18 (1H, s)
9	0,88 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,25–2,36 (2H, m), 2,36–2,41 (4H, m), 3,35–3,42 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,24 (2H, d, J = 4,45 Hz), 5,02 (1H, br t), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,59 (1H, s), 6,88 (1H, s), 7,01–7,09 (3H, m), 7,56–7,63 (2H, m)
10	0,11 (2H, q, J = 4,7 Hz), 0,52 (2H, q, J = 4,7 Hz), 0,76–0,93 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,31 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,45–2,62 (4H, m), 3,39–3,53 (4H, m), 3,79 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,23–4,25 (2H, m), 5,27 (1H, s), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58 (2H, s), 6,80–6,90 (2H, m), 7,07 (3H, s), 7,19 (1H, s)
11	0,05–0,11 (2H, m), 0,47–0,55 (2H, m), 0,75–0,89 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,24 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,47 (4H, m), 3,38 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,13 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,47–6,58 (2H, m), 6,72–6,80 (2H, m), 6,87–6,95 (2H, m), 7,00–7,04 (1H, m), 7,08–7,17 (1H, m)
12	0,86 (9H, s), 1,33–1,39 (2H, m), 2,28–2,38 (6H, m), 3,37 (4H, m), 3,66 (3H, m), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,41 (1H, t, J = 5,5 Hz), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,56 (2H, s), 6,84–6,88 (2H, m), 7,00–7,06 (2H, m), 7,18 (1H, s), 7,98 (1H, s)
13	0,27–0,29 (2H, m), 0,65–0,67 (2H, m), 0,94–1,10 (1H, m), 1,36–1,56 (2H, m), 2,59 (1H, d, J = 6,4 Hz), 2,76–2,89 (4H, m), 3,54–3,70 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6), 4,31–4,35 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,63 (1H, s), 6,83–7,00 (1H, m), 7,11 (4H, s), 7,23–7,24 (1H, m), 7,70 (1H, s)

ES 2 638 114 T3

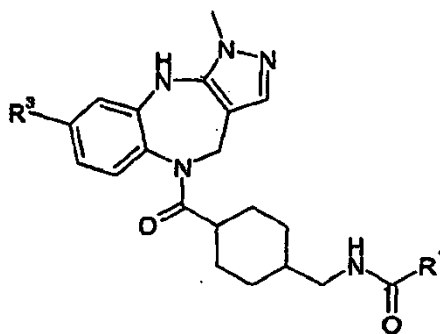
Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ (ppm)
14	0,89 (9H, s), 1,37–1,43 (2H, m), 2,33–2,43 (6H, m), 3,35–3,39 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,35–6,41 (1H, m), 6,62–6,73 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,89–6,93 (2H, m), 7,06–7,12 (1H, m)
15	0,87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

ES 2 638 114 T3











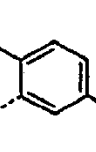


Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ (ppm)
30	0,88 (9H, s), 1,32–1,42 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,14 (3H, s), 2,28–2,46 (6H, m), 3,30–3,42 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,26–4,32 (2H, m), 4,48–4,56 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,07 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,78–6,97 (4H, m), 7,13 (1H,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

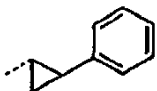
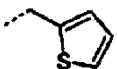
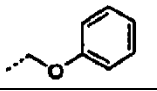
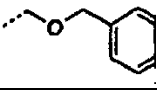
ES 2 638 114 T3

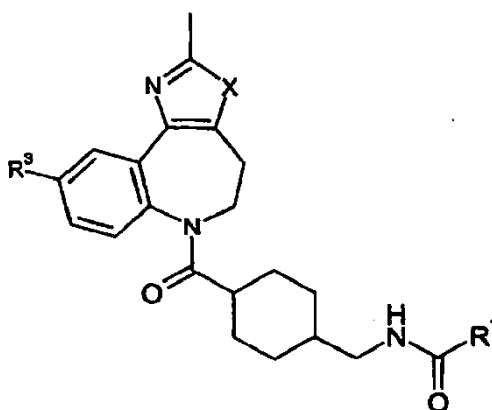
Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ (ppm)
45	0,01–0,06 (2H, m), 0,42–0,49 (2H, m), 0,75–0,81 (1H, m), 1,98 (3H, s), 2,17–2,25 (5H, m), 2,38–2,48 (4H, m), 3,32–3,41 (4H, m), 3,50 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,11 (2H, m), 5,54 (1H, m), 5,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 6,50–6,54 (2H, m), 6,66–7,07 (3H, m), 7,13 (1H, s), 7,37 (1H, s)
46	0,88 (9H, s), 1,33–1,42 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,27–2,45 (6H, m), 3,35–3,43 (4H, m), 3,68 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,20 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,01–5,07 (1H, m), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,61–7,02 (5H, m), 7,05 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 4,7 Hz)
47	0,01–0,06 (2H, m), 0,42–0,47 (2H, m), 0,76–0,80 (1H, m), 2,15–2,23 (5H, m), 2,41–2,46 (4H, m), 3,35–3,48 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,11 (2H, m), 5,46 (1H, m), 5,72 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 1,5, 8,5 Hz), 6,54–6,61 (2H, m), 6,67–6,73 (1H, m), 6,81–7,09 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,99 (1H, s)
48	0,84 (9H, s), 1,31–1,37 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,24–2,33 (6H, m), 3,34 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,08 (2H, m), 5,70 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,01 (1H, m), 6,34 (1H, m), 6,53–6,60 (2H, m), 6,70 (1H, s), 6,82–6,91 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,49 (1H, s)
49	0,02–0,08 (2H, m), 0,44–0,51 (2H, m), 0,77–0,82 (1H, m), 2,02 (3H, s), 2,16–2,24 (2H, m), 2,42–2,44 (4H, m), 3,36–3,42 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,92 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,11 (2H, m), 5,72 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,86 (1H, m), 6,36 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 6,54–6,89 (5H, m), 7,12 (1H, s), 7,27 (1H, s)
50	0,87 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 2,27–2,40 (6H, m), 3,34–3,42 (4H, m), 3,60 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,16 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,72 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,81 (1H, t, J = 5,4, 11,1 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,60–6,73 (3H, m), 6,91–7,02 (3H, m), 8,00 (1H, s)
51	0,02–0,08 (2H, m), 0,44–0,48 (2H, m), 0,77–0,81 (1H, m), 2,20–2,24 (2H, m), 2,43 (4H, m), 3,37–3,47 (4H, m), 3,57 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,14 (2H, m), 5,70 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,82 (1H, m), 6,48 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 6,58–6,72 (3H, m), 6,89–7,00 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,92 (1H, s)
52	0,89 (9H, s), 1,34–1,42 (2H, m), 2,29–2,46 (6H, m), 3,35–3,44 (4H, m), 3,66 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,21 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,14–5,24 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,74–7,00 (4H, m), 7,07 (1H, s), 7,22 (1H, s)
53	0,02–0,07 (2H, m), 0,43–0,48 (2H, m), 0,77–0,81 (1H, m), 2,19–2,24 (2H, m), 2,42–2,47 (4H, m), 3,37–3,41 (4H, m), 3,56 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,10 (2H, m), 5,68 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,89 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 2,0, 8,5 Hz), 6,68–6,96 (5H, m), 7,14 (1H, s), 7,93 (1H, s)
54	0,82 (9H, s), 1,33–1,41 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,28–2,38 (6H, m), 3,36–3,37 (4H, m), 3,60 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, m), 5,69 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,06 (1H, m), 6,37 (1H, m), 6,61–6,82 (3H, m), 6,94 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,46 (1H, s)
55	0,02–0,07 (2H, m), 0,43–0,50 (2H, m), 0,76–0,81 (1H, m), 1,97 (3H, s), 2,16–2,23 (2H, m), 2,41–2,45 (4H, m), 3,36–3,44 (4H, m), 3,54 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,05 (2H, m), 5,68 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,00 (1H, m), 6,34 (1H, m), 6,58–6,79 (4H, m), 6,90 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,35 (1H, s)





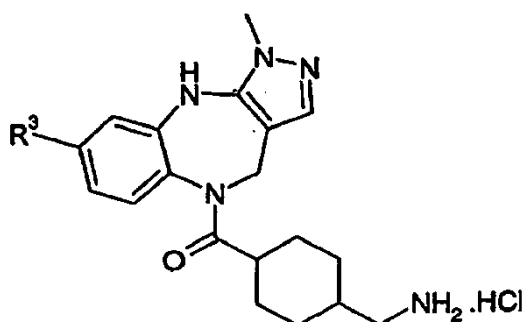
Número de compuesto	R ³	R ¹	RMN de ¹ H: δ (ppm)	MS
109 E10	Cl		0,42–0,90 (6H, m), 1,28 (6H, m), 1,78–1,80 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,95–3,01 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,95 (1H, m), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,03 (1H, s), 7,07 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,14 (1H, s)	(ESI)+:[M+H] ⁺ = 442,3, 444,3
110	Me		0,58–0,90 (6H, m), 1,23–2,13 (9H, m), 2,33 (3H, s), 2,95–3,03 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,59 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,80 (1H, m), 6,15 (1H, s), 6,81–6,83 (2H, m), 6,97–7,00 (1H, m), 7,14 (1H, s)	(ESI)+:[M+H] ⁺ = 422,4
111	H		0,58–0,81 (6H, m), 1,31–1,74 (6H, m), 1,69–1,80 (2H, m), 2,09–2,16 (1H, m), 2,89–2,98 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,58 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,49 (1H, m), 6,95–7,23 (5H, m), 7,39 (1H, s)	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 408,3 [M+H] ⁺ = 408,3
112	Me	CH ₃		
113	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 458,7
114	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 492,2, 494,2
115	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 492,6, 494,2
116	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 492,2. 494,2
117	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 488,7
118	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 472,7
119	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 472,7
120	Me			(ESI)+:[M+H] ⁺ = 493,2.

Número de compuesto	R ³	R ¹	RMN de ¹ H: δ (ppm)	MS
121	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 459,2
122	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 459,2
123	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 464,6
124	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 498,1
125	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 464,2
126	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 476,6
127	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 448,6
128	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 449,6
129	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 539,3
130	Me	CH ₂ CH ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 410,7
131	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 424,7
132	Me	C(CH ₃) ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 438,3
133	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 464,7
134	Me	CH ₂ (CH ₂) ₃ C H ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 452,8
135	Me	CH(CH ₂ CH ₃) CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		(ESI)+:[M+H]+ = (ESI)+:[M+H]+ = 480,8
136	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 632,3
137	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 472,7
138	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 486,7

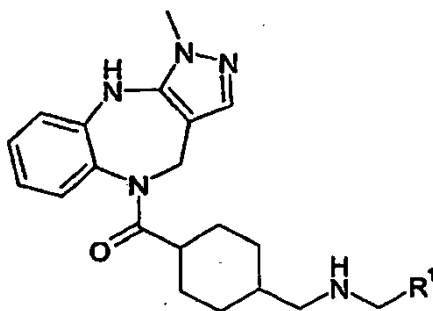
Número de compuesto	R ³	R ¹	RMN de ¹ H: δ (ppm)	MS
139	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 498,7
140	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 478,6
141	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 488,7
142	Me			(ESI)+:[M+H]+ = 502,7
143	Me	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 468,2
144	Me	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 468,2
145	Me	CH ₂ (CH ₂) ₂ C O ₂ CH ₂ CH ₃		(ESI)+:[M+H]+ = 496,7

















Número de compuesto	R ¹	R ³	X	MS (ESI)+: [M+H] + =	RMN de ¹ H: δ (ppm)
146		Cl	S	458,4, 460,4	0,51–0,98 (6H, m), 1,11–1,99 (7H, m), 2,30–2,41 (1H, m), 2,67 (3H, s), 2,83–3,08 (4H, m), 3,42–3,62 (1H, m), 5,55 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (1 H, d d, J = 2,5, 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz)
147		Me	S	438,2	0,55–0,62 (1H, m), 0,62–0,72 (2H, m), 0,72–0,85 (1H, m), 0,85–1,00 (2H, m), 1,10–1,45 (4H, m), 1,45–1,95 (4H, m), 2,35–2,50 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,68 (3H, s), 2,85–3,10 (4H, m), 3,45–3,65 (1H, m), 4,75–4,85 (1H, m), 5,45–5,65 (1H, m), 7,00–7,15 (2H, m), 8,14 (1H, s)

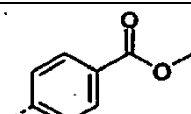


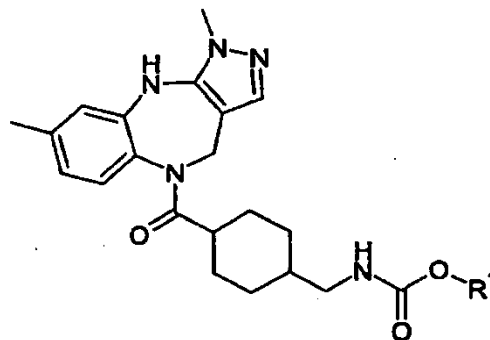
Número de compuesto	R ³	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =
148 E10.2	Cl	
149	Me	354,2
150	H	340,2

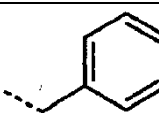
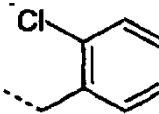
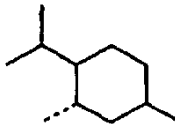
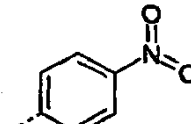
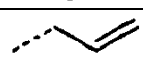
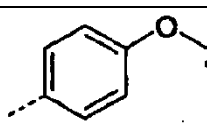
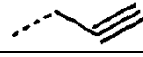
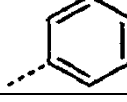
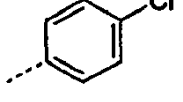
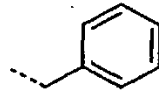


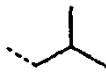

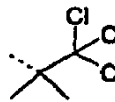

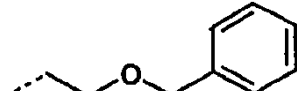
Número de compuesto	R ⁸	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =
151 E12	CH (CH ₃) ₂	396,4
152	CH ₂ CH ₃	396,4
153		430,4
154		444,4
155		436,1
156		464,2, 466,2
157		464,3, 66,3
158	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	410,4
159		394,4
160		458,4
161	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	410,4

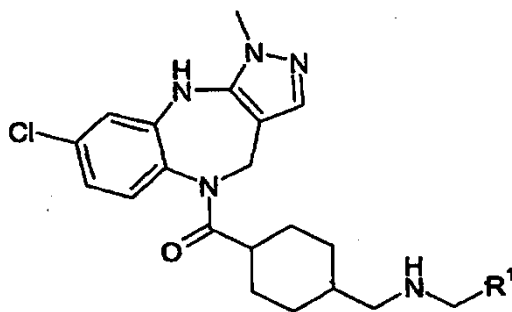
Número de compuesto	R ⁸	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =
162		410,3
163		431,1
164		472,4
165		446,4
166		431,4
167		436,3
168	CH ₂ CF ₃	436,3
169		434,4
170		444,4
171		444,3
172		444,2
173		454,2
174		454,4
175		498,3
176		520,4

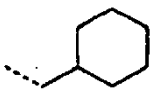
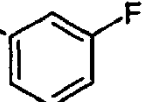
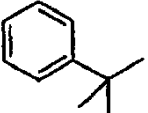
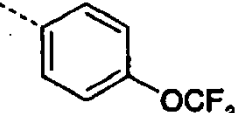
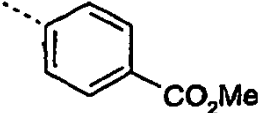
Número de compuesto	R ⁸	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =
177		488,4

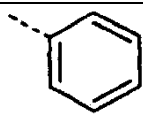
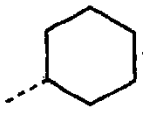
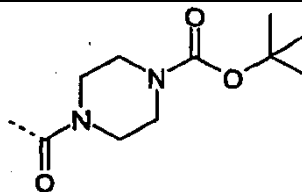
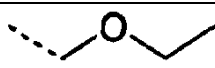

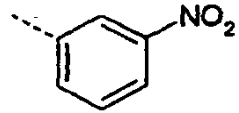

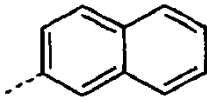

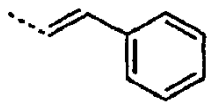
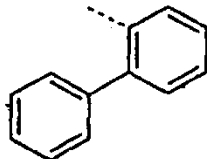
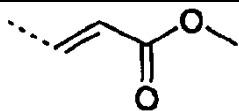


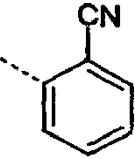
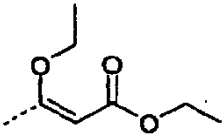
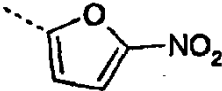
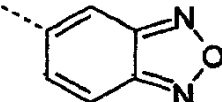
Número de compuesto	R ¹	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =
178 E13		533,3
179		522,2, 524,2
180		536,4
181		519,7
182		438,2
183		504,7
184		436,7
185		474,7
186		508,6
187		488,7

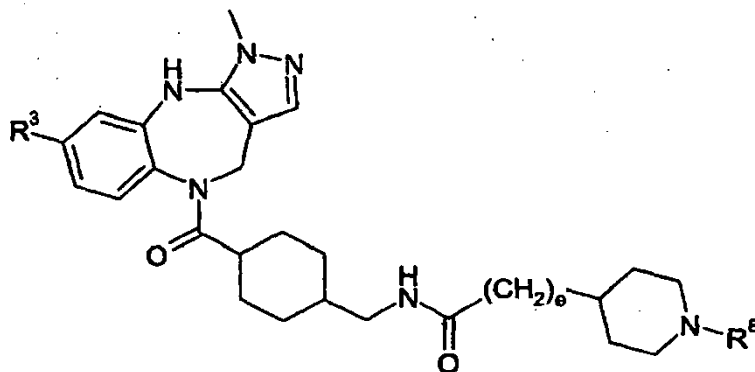
Número de compuesto	R ¹	MS (ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ =
188		454,7
189		426,2
190		556,2, 558,2
191	CH ₃	412,2
192		424,2
193		532,3






Número de compuesto	R ¹	MS (ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ =
194 E14	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	458,4
195	CH ₂ CH ₃	416,4, 418,4
196	(CH ₂) ₂ CN	441,5, 443,5
197		484,4, 486,4
198		482,4, 484,4
199		520,6, 522,6
200		548,5, 550,5
201		522,6, 524,6

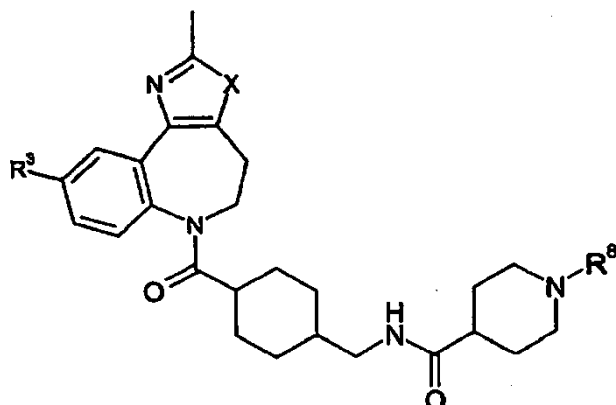
Número de compuesto	R ¹	MS (ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ =
202		464,5, 466,5
203		470,5, 472,5
204	CH ₂ OH	418,3, 420,3
205	CO ₂ CH(CH ₃) ₂	474,4, 476,4
206		600,6, 602,6
207	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	444,5, 446,5
208	CH ₂ CH ₂ OH	432,5
209	CN	413,4, 415,5
210		446,5, 448,5
211		434,3, 436,3
212		509,5, 511,5
213		428,4, 430,4
214		514,6, 516,6
215		414,4, 416,5
216		490,6, 492,6
217		540,6, 542,6
218		472,3, 474,4

Número de compuesto	R ¹	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =
219		489,4, 491,4
220		530,5, 532,5
221	COC(CH ₃) ₃	472,5, 474,5
222	CONH ₂	431,5, 433,5
223		499,5, 501,5
224		506,6, 508,6



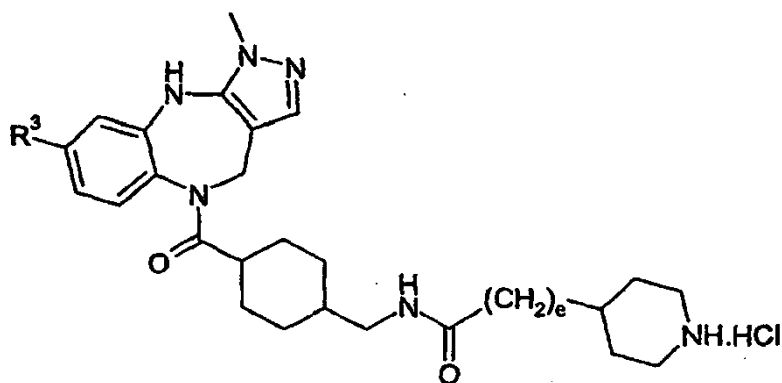
Número de compuesto	R ³	e	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
225 E16	H	0	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 535,5	0,45–0,80 (2H, m), 0,88 (9H, s), 1,20–1,62 (7H, m), 1,62–2,19 (10H, m), 2,33–2,46 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,79 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 5,61 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,63–5,70 (1H, m), 6,10 (1H, s), 7,02(2H, t, J = 8,4 Hz), 7,10–7,19 (3H, m), 7,26–7,28 (2H, m)
226	Cl	2	CO ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [[M+H] ⁺ = 613,4, 615,4	0,43–0,62 (1H, m), 0,64–0,83 (1H, m), 0,91–1,14 (2H, m), 1,22–1,81 (11H, m), 1,44 (9H, s), 1,98–2,07 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,61 (2H, brs), 2,98 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,70 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,02 (2H, d, J = 12,4 Hz), 5,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,95 (1 H, t, J = 5,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,04 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,09–7,13 (2H, m), 7,35 (1H, s)

Número de compuesto	R ³	e	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
227	H	0	CO ₂ C(CH ₃) ₃	–	d ₄ -MeOH δ 0,46–0,80 (2H, m), 1,13–1,84 (11H, m), 1,44 (9H, s), 2,13–2,37 (2H, m), 2,74 (2H, brs), 2,89 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,72 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, d, J = 13,4 Hz), 5,47 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,01–7,09 (1H, m), 7,14 (1H, s), 7,16–7,22 (1H, m), 7,26–7,37 (2H, m), 7,82–7,92 (2H, m)
228	Me	1	CO ₂ C(CH ₃) ₃		0,48–0,61 (1H, m), 0,63–1,81 (1H, m), 0,92–1,14 (2H, m), 1,16–1,30 (2H, m), 1,42 (9H, s), 1,50–2,21 (10H, m), 2,31 (3H, s), 2,53–2,72 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,31–3,53 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,98–4,03 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,10 (1H, brt), 6,71 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,86 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,10 (1H, s)
229	H	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 505,5	0,19 (2H, d, J = 4,7 Hz), 0,41–0,80 (4H, m), 0,80–0,99 (2H, m), 1,06–1,60 (6H, m), 1,61–1,93 (4H, m), 2,18–2,30 (2H, m), 2,30–2,45 (2H, m), 2,48 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,16–3,30 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,54 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,42–6,74 (1H, m), 6,95–7,18 (4H, m), 7,20–7,30 (2H, m)
230	Cl	0	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI)+ [M+H] ⁺ = 569,5, 571,5	0,42–0,82 (2H, m), 0,86 (9H, s), 1,19–2,14 (17H, m), 2,28–2,34 (2H, m), 2,86–3,00 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,52 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,01–6,03 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,10–7,11 (2H, m), 7,72 (1H, s)
231	Cl	0		(APCI)+ : [M+H] ⁺ = 539,4, 541,4	d ₄ -MeOH: 0,37–0,43 (2H, m), 0,57–0,80 (4H, m), 1,05–2,01 (12H, m), 2,15–2,24 (1H, m), 2,44–2,52 (1H, m), 2,91–3,04 (6H, m), 3,81–3,69 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,43 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,15 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,33 (1H, d, J = 2,2 Hz)
232	Me	0	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI)+ : [M+H] ⁺ = 549,5	0,51–0,82 (2H, m), 0,86 (9H, s), 1,12–1,84 (13H, m), 1,91–2,11 (4H, m), 2,20–2,36 (5H, m), 2,94–3,02 (4H, m), 3,66 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,53 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (1H, s)
233	Me	0		(APCI)+ : [M+H] ⁺ = 519,4	d ₄ -MeOH: 0,39–0,76 (6H, m), 1,05–2,02 (16H, m), 2,20–2,26 (1H, m), 2,34 (3H, s), 2,44–2,50 (1H, m), 2,88–3,00 (4H, m), 3,69 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,43 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,86–6,89 (1H, m), 7,03–7,13 (3H, m), 7,79 (1H, t, J = 5,9 Hz), 7,85 (1H, s)



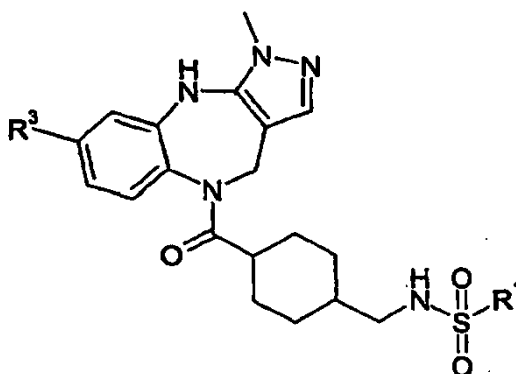
Número de compuesto	R ³	R ⁸	X	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
234	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	S	585,5, 587,6	0,50–0,56 (1H, m), 0,88 (9H, s), 1,11–1,19 (2H, m), 1,35–1,49 (4H, m), 1,56–2,10 (9H, m), 2,28–2,34 (3H, m), 2,67 (3H, s), 2,83–3,12 (6H, m), 3,42–3,60 (2H, m), 4,76–4,83 (1H, m), 5,39–5,44 (1H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 2,5, 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz)
235	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	S	565,4	0,42–0,62 (1H, m), 0,72–0,84 (1H, m), 0,87 (9H, s), 1,08–1,20 (2H, m), 1,30–1,50 (4H, m), 1,56–1,75 (6H, m), 1,75–1,95 (5H, m), 1,96–2,10 (1 H, m), 2,25–2,35 (1 H, m), 2,43 (3H, s), 2,69 (3H, s), 2,85–3,5 (6H, m), 3,40–3,65 (1H, m), 4,75–4,85 (1H, m), 5,35–5,45 (1H, m), 7,00–7,15 (2H, m), 8,15 (1H, s),

5

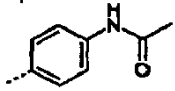
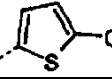

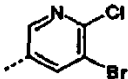
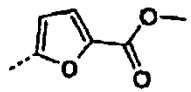
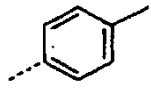

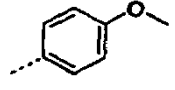


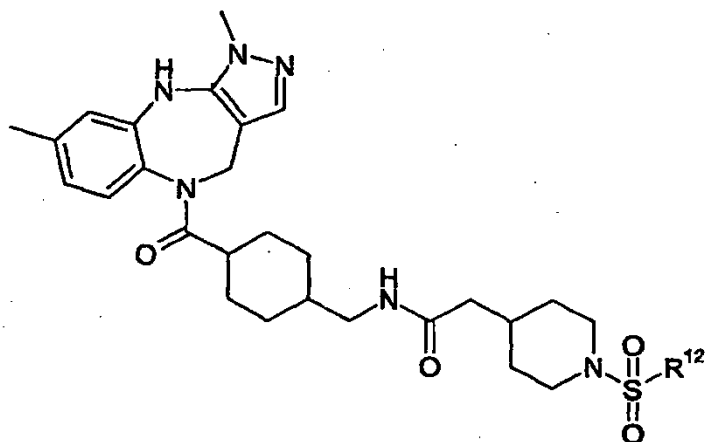
Número de compuesto	R ³	e	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
236 E17	Me	1	(APCI) +: [M+ H] ⁺ = 579,5	0,44–0,68 (1H, m), 0,69–0,87 (1H, m), 1,19–2,32 (15H, m), 2,40 (3H, s), 2,88–3,03 (4H, m), 3,28–3,43 (4H, m), 3,52–3,75 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,96 (3H, s), 5,50 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, s), 7,96 (1H, s)
237	Cl	2	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 513,4, 515,4	CD ₃ OD δ 0,54–0,70 (1H, m), 0,72–0,89 (1H, m), 1,12–1,98 (14H, m), 2,20–2,29 (3H, m), 2,89–2,98 (4H, m), 3,30–3,39 (2H, m), 3,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,98 (3H, s), 5,51 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,91 (1H, s), 8,00 (1H, s)

Número de compuesto	R ³	e	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
238	H	0	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 451,3	CD ₃ OD δ 0,44–0,63 (1H, m), 0,66–0,83 (1H, m), 1,10–2,03 (11H, m), 2,21–2,31 (1H, m), 2,47–2,61 (1H, m), 2,89–2,92 (2H, m), 2,98–3,14 (2H, m), 3,34–3,42 (2H, m), 3,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,99 (3H, s), 5,53 (1H, d, J = 14,6 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 7,32 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38–7,53 (2H, m), 7,98 (1H, s)

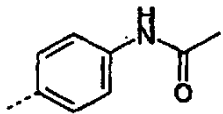
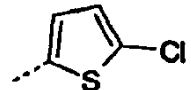
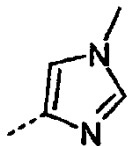
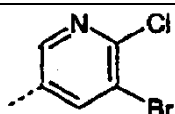
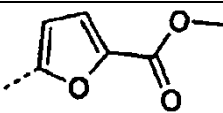


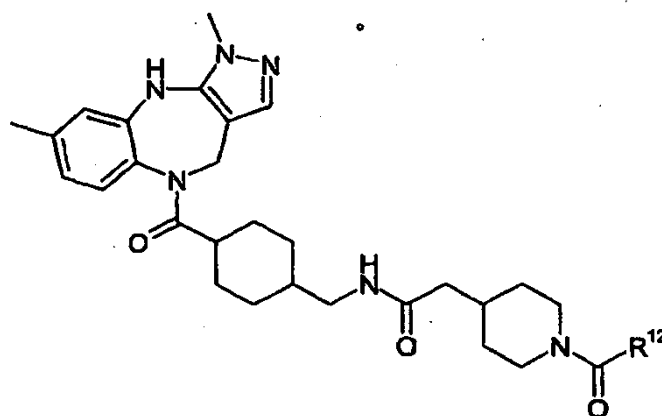
Número de compuesto	R ¹	R ³	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =	RMN de ¹ H: δ (ppm)
239 E18	Me	Me	432,1	
240	CH(CH ₃) ₂	Me	460,2	
241		Me	508,2	
242		Me	(494,2	
243		Me	562,2	
244		Me	528,2, 530,2	
245		Me	528,2, 530,2	
246		Me	528,2, 530,2	
247		Me	524,2	
248		Me	508,7	0,50–0,80 (2H, m), 1,20–1,80 (7H, m), 2,05–2,20 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,67 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,71 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,29 (1H, t, J = 6,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,71 (1H, s), 6,79 (1H, s), 6,79–6,89 (1 H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,23–7,31 (2H, m), 7,66 (2H, d, J = 8,2 Hz)
249		Me	519,7	
250		Me	562,2	

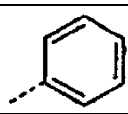
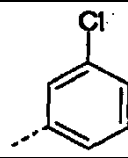
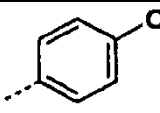
Número de compuesto	R ¹	R ³	MS (ESI)+: [M+H] ⁺ =	RMN de ¹ H: δ (ppm)
251		Me	551,3	
252		Me	534,1, 536,1	
253		Me	498,2	
254	CH ₂ CF ₃	Me	500,2	
255		Me	607,1, 609,1	
256		Me	542,2	
257	CH ₂ CH ₃	Me	446,1	0,55–0,90 (2H, m), 1,20–1,90 (10H, m) 2,08–2,20 (1H, m), 2,36 (3H, s), 2,86 (2H, tJ = 6,0 Hz) 2,95–3,15 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,12–4,16 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,77 (1H, s), 6,80 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (1H, s)
258	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Me	460,6	
259	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Me	474,2	
260	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	494,2, 496,2	0,55–0,85 (2H, m), 0,92 (3H, t J = 7,3 Hz), 1,25–1,85 (11H, m), 2,05–2,20 (1H, m), 2,80–3,00 (4H, m), 3,72 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,10–4,20 (1H, m), 5,59 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,91 (1H, s), 7,00–7,10 (3H, m), 7,19(1H, s)
261		Cl	528,1, 530,1	0,50–0,80 (2H, m), 1,20–1,80 (7H, m), 2,00–2,15 (1H, m), 2,40 (3H, s), 2,60–2,75 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,64 (1H, t, J = 6,5 Hz), 5,57 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,29 (1 H, s), 6,95–7,10 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,25–7,35 (2H, m), 7,71 (2H, d, J = 8,2 Hz)
262		H	446,2	0,50–0,80 (1 H, m), 1,30 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,32–1,48 (4H, m), 1,50–1,90 (5H, m), 2,10–2,20 (1H, m) 2,75–3,00 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,25–4,45 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,21 (1H, s), 6,95–7,10 (2H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,25–7,30 (1H, m)
263		H	510,1	0,45–0,75 (1H, m), 1,20–1,85 (8H, m), 2,00–2,15 (1H,m), 2,60–2,70 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,84 (3H, s), 4,30–4,40 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90 (1H, s), 6,90–7,10 (4H, m), 7,10–7,20 (2H, m), 7,25–7,30 (1H, m), 7,70–7,80 (2H, m)

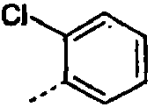
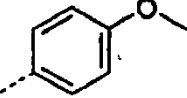
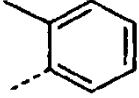
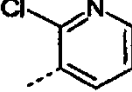
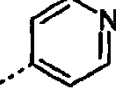
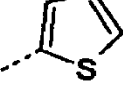
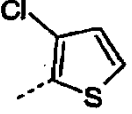


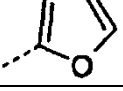
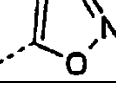
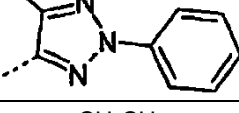

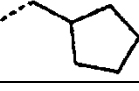


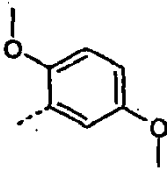
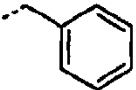
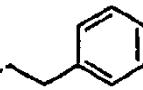
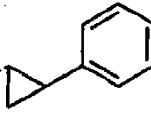
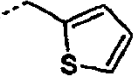
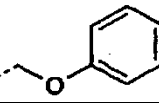
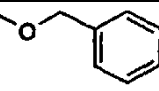
Número de compuesto	R ¹²	MS
264 E19	Me	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 557,4
265	CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 585,4
266		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 633,6
267		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 619,5
268		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 687,4, 689,4
269		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 653,4, 655,4
270		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 653,5, 655,5
271		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 653,5, 655,5
272		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 649,6
273		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 633,5
274		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 644,5
275		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 687,5

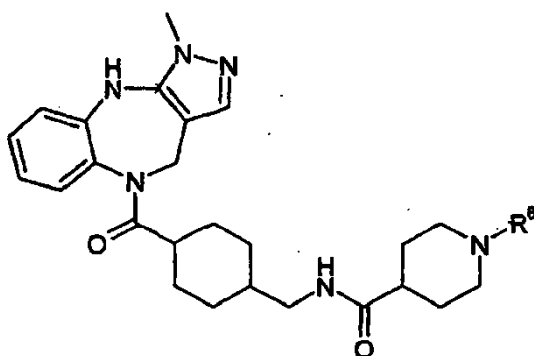
Número de compuesto	R ¹²	MS
276		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 676,5
277		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 659,4, 661,4
278		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 623,5
279	CH ₂ CF ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 625,5
280		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 732,4, 734,4
281		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 667,5
282	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 571,4
283	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 585,5
284	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,5

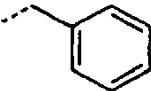
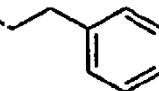


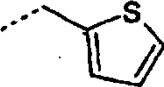
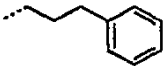
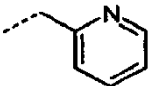
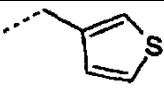
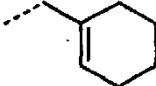
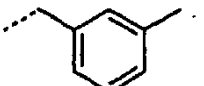
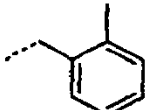
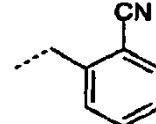
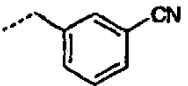
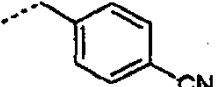
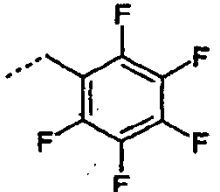
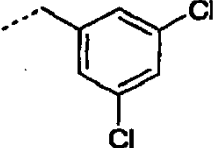
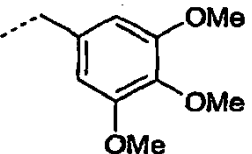
Número de compuesto	R ¹²	MS
285 E20	Me	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 521,5
286		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,4
287		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 617,5, 619,5
288		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 617,5, 619,5

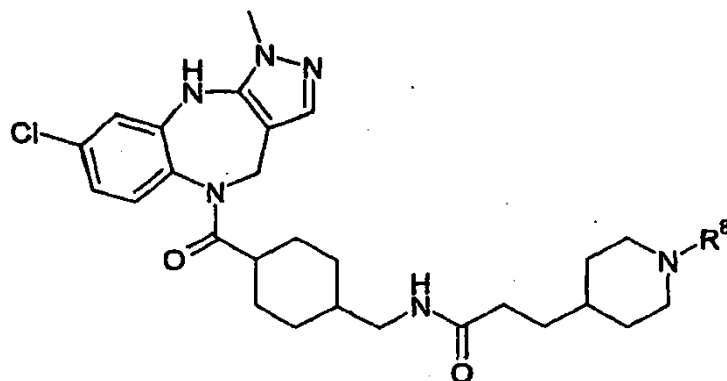
Número de compuesto	R ¹²	MS
289		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 617,3, 619,3
290		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 613,5
291		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,5
292		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 618,5, 620,5
293		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 584,4
294		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,3
295		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 623,5, 625,5
296		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,2
297		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 601,5
298		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 573,4
299		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 574,4
300		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 664,6
301	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 535,3
302	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,4
303		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 547,4
304	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 563,5
305		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,5
306	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,5

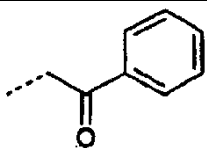
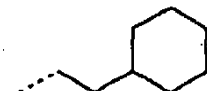
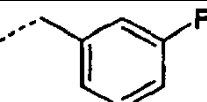
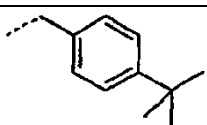
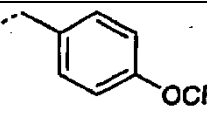
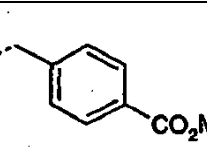
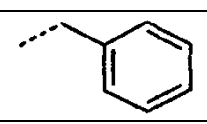
Número de compuesto	R ¹²	MS
307	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ C H ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,6
308		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 657,6
309		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,4
310		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,5
311		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 623,6
312		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,5
313		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 613,5
314		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 627,6
315	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 593,4
316	CH ₂ (CH ₂) ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 621,6

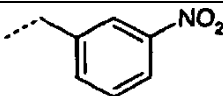

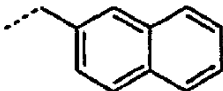
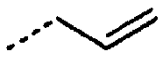
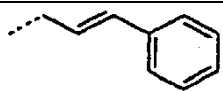
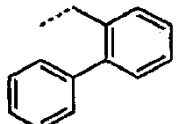
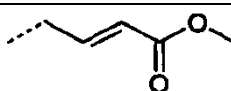
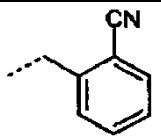
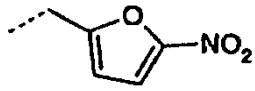
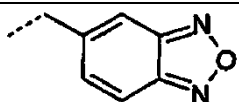


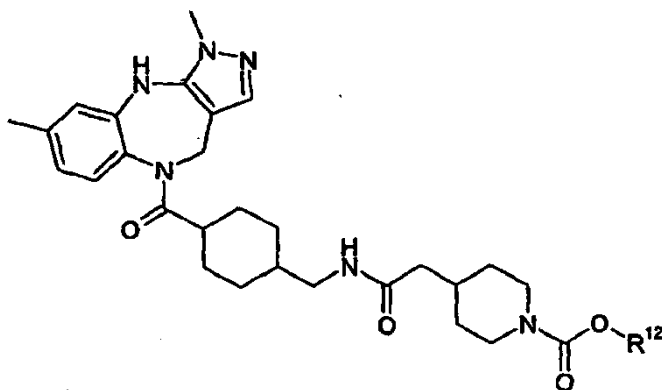
Número de compuesto	R ⁸	MS
317 E21		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 507,4
318	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 493,5
319		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 541,5
320		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,5

Número de compuesto	R ⁸	MS
321		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,4
322	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 521,5
323		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 569,4
324	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 521,5
325		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 542,4
326		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,4
327	CH ₂ CH ₂ CF ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,3
328		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 545,5
329	CH ₂ CH ₂ OH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 495,6
330		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 555,5
331		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 555,3
332		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 566,4
333		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 566,4
334		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 566,5
335		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 631,5
336		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 609,5
337		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 631,6

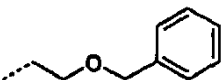


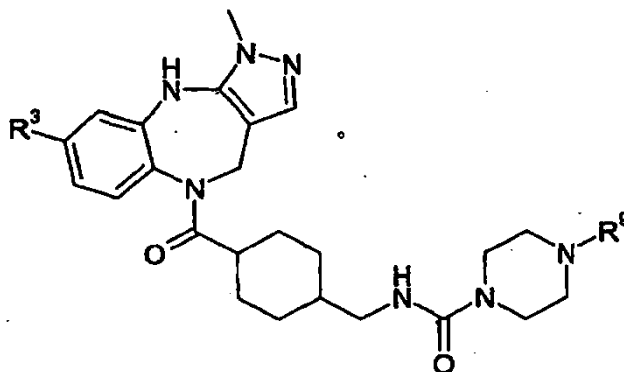
Número de compuesto	R ⁸	MS
338 E22		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 597,6, 599,6
339	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 555,6, 557,6
340	CH ₂ (CH ₂) ₂ CN	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 580,7, 582,7
341		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 631,8, 633,8
342		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 623,6, 625,6
343		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 621,6, 623,6
344		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 659,8, 661,8
345		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 687,7, 689,7
346		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 661,8, 663,8
347		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 603,7, 605,7
348	CH ₂ CH ₂ OH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 557,5, 559,5
349	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 613,6, 615,6
350	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 583,6, 585,6
351	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 571,6, 573,6
352	CH ₂ CN	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 552,6, 554,6

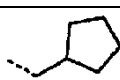
Número de compuesto	R ⁸	MS
353		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 648,7, 650,7
354		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,7, 569,6
355		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 653,8, 655,8
356		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 553,6, 555,6
357		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 629,8, 631,8
358		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 679,8, 681,8
359		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,6, 613,6
360		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 628,7, 630,7
361	CH ₂ COC(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,7, 613,7
362	CH ₂ CONH ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,6, 572,6
363		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 638,8, 640,8
364		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 645,8, 647,8

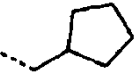






Número de compuesto	R ¹²	MS
365 E23		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 658,5
366		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 647,5
367		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 661,7
368		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 644,5
369		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 563,5
370		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 629,6
371		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 561,4
372		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,4
373		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 633,5
374		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 613,5
375		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,5
376		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 551,5
377		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 683,5
378	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 537,4
379		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,4

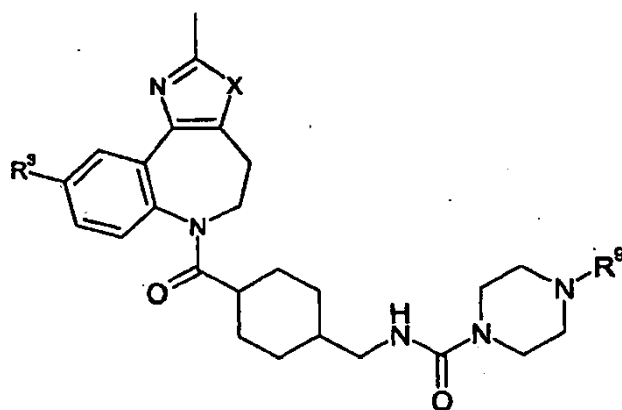
Número de compuesto	R ¹²	MS
380		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 657,6



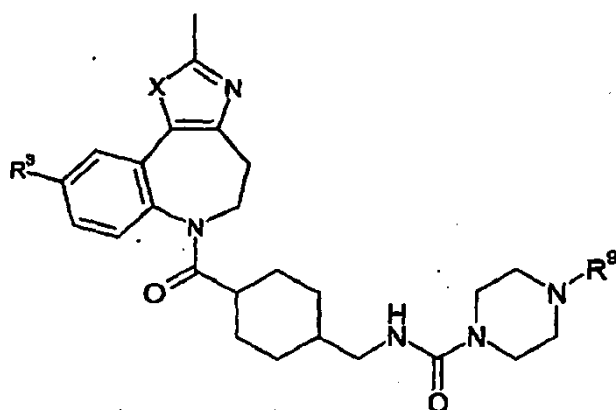
Número de compuesto	R ³	R ⁹	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
381 E24	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 550,4	0,41–0,82 (2H, m), 0,86 (9H, s), 1,33–1,50 (7H, m), 1,73 (2H, m), 2,12 (1H, m), 2,27–2,39 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,90–2,93 (2H, m), 3,31–3,35 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,78 (1H, m), 5,54 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 6,88 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,11 (1H, s)
382	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ SCH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 554,6	–
383	Me	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 524,7	–
384	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CF ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 576,6	–
385	Me	CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 565,6	–
386	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 526,6	–
387	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 524,6	–
388	Me	CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 536,5	0,55–0,84 (2H, m), 0,84 (9H, s), 1,18–1,75 (7H, m), 2,04–2,16 (3H, m), 2,34 (3H, s), 2,44–2,48 (4H, m), 2,93–2,97 (2H, m), 3,26–3,29 (4H, m), 3,70 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,35–4,39 (1 H, bs), 5,58 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,84 (1H, s), 6,79–6,83 (2H, m), 6,98 (1H, m), 7,16 (1H, s)
389	Me		(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 548,5	0,46–0,71 (2H, m), 1,11–1,27 (4H, m), 1,37–1,59 (7H, m), 1,69–1,78 (4H, m), 1,95–2,17 (2H, m), 2,21 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,30 (3H, s), 2,32–2,36 (4H, m), 2,85–2,98 (2H, m), 3,29–3,32 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,67–4,71 (1H, m), 5,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,87–6,88 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, s)

Número de compuesto	R ³	R ⁹	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
390	Me	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 536,5	0,48–0,72 (2H, m), 0,86 (6H, t, J = 6,4 Hz), 1,18–1,38 (5H, m), 1,46–1,60 (3H, m), 1,68–1,79 (2H, m), 2,07–2,18 (1H, m), 2,28–2,38 (9H, m), 2,88–2,96 (2H, m), 3,31–3,34 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,71–4,75 (1H, m), 5,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,88 (1H, s), 6,96 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 1,2, 7,9 Hz), 7,12 (1H, s)
391	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 522,4	0,46–0,71 (2H, m), 0,85 (6H, t, J = 6,4 Hz), 1,19–1,27 (2H, m), 1,37–1,54 (3H, m), 1,68–1,78 (3H, m), 2,04 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,05–2,17 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,29–2,33 (4H, m), 2,87–2,98 (2H, m), 3,28–3,32 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,68–4,72 (1H, m), 5,55 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,88 (1H, s), 6,93 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, s)
392	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 508,4	0,47–0,89 (2H, m), 0,87 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,18–1,27 (2H, m), 1,37–1,54 (5H, m), 1,68–1,78 (2H, m), 2,07–2,17 (1 H, m), 2,23–2,26 (2H, m), 2,29 (3H, s), 2,34–2,38 (4H, m), 2,87–2,97 (2H, m), 3,30–3,34 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,72–4,76 (1H, m), 5,54 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,87–6,88, (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, s)
393	Cl		(APCI)+: [M+H] ⁺ = 568,4, 570,4	0,41–0,56 (1H, m), 0,60–0,75 (1H, m), 0,78 (1H, d, J = 6,4 Hz), 0,94–1,14 (2H, m), 1,14–1,55 (9H, m), 1,57–1,72 (4H, m), 1,83–2,00 (2H, m), 2,18 (2H, d, J = 6,9 Hz), 2,29 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,70–2,90 (2H, m), 3,22 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,58 (3H, s), 3,66 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,17 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,38 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,91 (1H, s), 7,03 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 2,2 Hz)
394	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 556,4, 558,4	0,40–0,59 (1H, m), 0,60–0,80 (1H, m), 0,86 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,09–1,65 (9H, m), 1,65–1,81 (2H, m), 2,01–2,17 (1H, m), 2,30–2,41 (2H, m), 2,41 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,92 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,38 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,70 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,07 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,52 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,02 (1H, s), 7,12 (1H, s), 7,32 (1H, d, J = 2,2 Hz)
395	Cl	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 542,4, 544,4	0,38–0,60 (1H, m), 0,60–0,78 (1H, m), 0,82 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,10–1,40 (2H, m), 1,40–1,56 (2H, m), 1,63–1,80 (4H, m), 2,03 (2H, d, J = 7,4 Hz), 2,12 (2H, s), 2,31 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,85–2,94 (2H, m), 3,30 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,64 (3H, s), 3,72 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,75 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 5,49 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,93 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,98 (1H, s), 7,11 (1H, s), 7,15 (1H, d, J = 2,2 Hz)

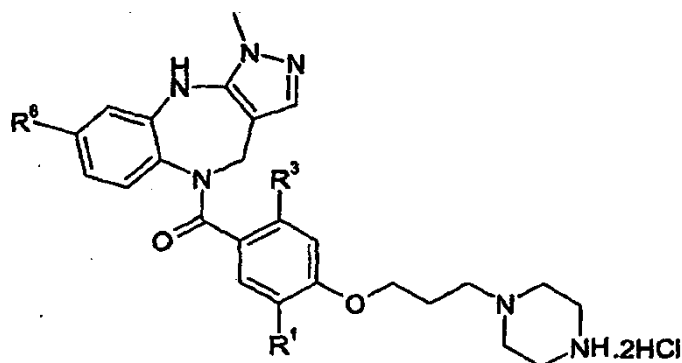
Número de compuesto	R ³	R ⁹	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
396	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 528,3, 530,3	0,39–0,60 (1H, m), 0,60–0,83 (1H, m), 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,17–1,63 (9H, m), 1,64–1,83 (2H, m), 2,00–2,15 (1H, m), 2,25–2,35 (2H, m), 2,40 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,90–3,00 (2H, m), 3,35 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,72 (3H, s), 4,59 (1H, t, J = 5,7 Hz), 5,54 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,90–7,04 (2H, m), 7,10–7,19 (2H, m)
397	Cl		(APCI)+: [M+H] ⁺ = 540,3, 542,3	d ₆ -DMSO: 0,02–0,04 (2H, m), 0,41–0,47 (2H, m), 0,80–1,75 (10H, m), 2,03 (1H, m), 2,14 (2H, d, J = 6,5 Hz), 2,30–2,34 (4H, m), 2,74 (2H, m), 3,20–3,28 (4H, m), 3,67 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,34 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,29 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 2,5, 8,0 Hz), 7,08 (1H, s), 7,25 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,5 Hz)
398	Me		(APCI)+: [M+H] ⁺ = 520,4	0,06–0,08 (2H, m), 0,46–0,53 (2H, m), 0,81 (1H, m), 1,13–1,79 (9H, m), 2,09 (1H, m), 2,23 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,45–2,49 (4H, m), 2,92 (2H, m), 3,33–3,37 (4H, m), 3,65 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,69 (1H, m), 5,54 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,67 (1H, s), 6,78 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,96 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, s)
399	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 570,3, 572,3	0,42–0,81 (2H, m), 0,87 (9H, s), 1,22–1,40 (7H, m), 1,74–1,78 (2H, m), 2,08 (1H, m), 2,28–2,40 (6H, m), 2,87–2,92 (2H, m), 3,33–3,37 (4H, m), 3,63 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,89 (1H, m), 5,51 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 7,03 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 7,10 (1H, s), 7,20 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,10 (1H, s)
400	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 536,4	0,40–0,46 (1H, m), 0,63–0,68 (1H, m), 0,82 (9H, s), 1,26–1,67 (7H, m), 1,73–1,79 (2H, m), 2,03–2,08 (1H, m), 2,34–2,37 (6H, m), 2,82–2,94 (2H, m), 3,32 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,80 (1H, t, J = 5,4 Hz), 5,56 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,95 (1H, m), 7,05–7,12 (3H, m), 7,19 (1H, m), 7,32 (1H, s)
401	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,3	0,04–0,11 (2H, m), 0,46–0,53 (2H, m), 0,61–0,72 (1H, m), 0,72–0,89 (1H, m), 1,20–1,59 (6H, m), 1,69–1,81 (2H, m), 2,04–2,17 (1H, m), 2,23 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,46 (4H, t, J = 4,9 Hz), 2,81–3,05 (2H, m), 3,35 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,69 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,56 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,60 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,67 (1H, s), 6,96–7,26 (4H, m), 7,15 (1H, s)
402	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 520,3	–



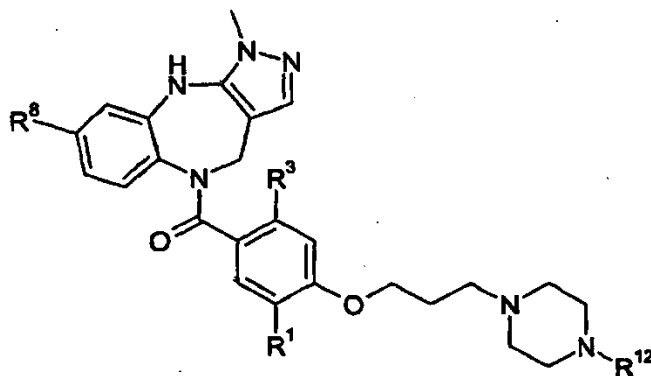
Número de compuesto	R ³	R ⁹	X	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
403	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	S	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 586,6, 588,6	0,49–0,60 (1H, m), 0,88 (9H, s), 1,11–1,24 (2H, m), 1,34–1,41 (4H, m), 1,47–1,87 (5H, m), 2,28–2,41 (5H, m), 2,67 (3H, s), 2,82–3,18 (4H, m), 3,29–3,33 (4H, m), 3,37–3,59 (1H, m), 4,34–4,38 (1H, m), 4,76–4,83 (1H, m), 7,10 (1H, dJ, = 8,4 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 2,5, 8,4 Hz), 8,38 (1H, d, J = 2,5 Hz)
404	Me		S	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 536,3	0,05–0,15 (2H, m), 0,40–0,60 (3H, m), 0,70–0,90 (2H, m), 1,10–1,20 (2H, m), 1,45–1,95 (5H, m), 2,24 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,35–2,55 (8H, m), 2,69 (3H, s), 2,85–3,05 (4H, m), 3,30–3,40 (4H, m), 3,46–3,65 (1H, m), 4,32–4,38 (1H, m), 4,74–4,86 (1H, m), 7,00–7,15 (2H, m), 8,14 (1H, s)




Número de compuesto	R ³	R ⁹	X	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
405	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	NH		0,45–0,55 (1H, m), 0,75–0,90 (10H, m), 1,14–1,20 (1H, m), 1,20–1,90 (8H, m), 2,30–2,45 (13H, m), 2,65–3,00 (4H, m), 3,30–3,40 (5H, m), 4,35–4,45 (1H, m), 4,70–4,80 (1H, m), 6,95–7,15 (2H, m), 7,95–8,05 (1H, m)

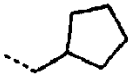

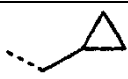


Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
406 E49	F	H	H	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 465,3	d4 MeOH 2,29–2,36 (2H, m), 3,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,50–3,78 (8H, m), 4,02 (3H, s), 4,03 (1H, d), 4,16 (2H, t, J = 5,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,88–7,05 (4H, m), 7,24–7,31 (1H, m), 7,39–7,43 (1H, m), 8,02 (1H, s)
407	H	F	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 499,4, 501,4	–
408	Me	H	H	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 461,4	d4–MeOH 2,07 (3H, s), 2,25–2,35 (2H, m), 3,43–3,49 (2H, m), 3,52–3,73 (8H, m), 4,03 (3H, s), 3,98–4,07 (3H, m), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,81–6,88 (2H, m), 7,04–7,07 (2H, m), 7,22–7,29 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,02 (1H, s)



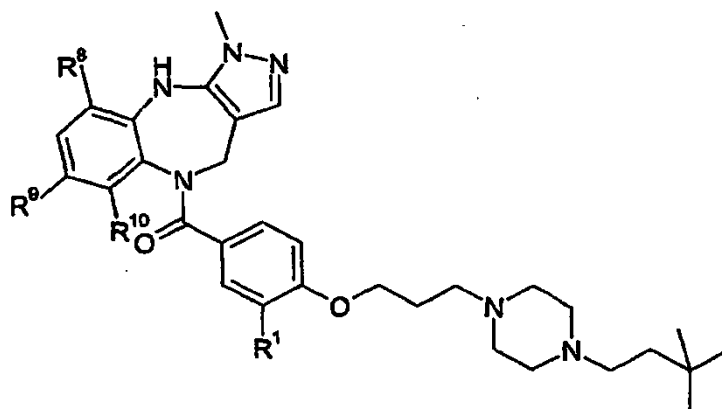
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
409 E50	F	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 549,4	(9H, s), 1,35–1,46 (2H, m), 1,90–1,95 (2H, m), 2,42–2,70 (11H, m), 2,95–3,08 (1H, m), 3,47–3,59 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,90–4,03 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,31 (1H, s), 6,70 (3H, s), 6,89–7,04 (3H, m), 7,04–7,13 (1H, m), 7,21 (1H, s)
410	H	Cl	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 537,4, 539,3	0,84–0,88 (6H, m), 1,69–2,08 (5H, m), 2,37–2,53 (10H, m), 3,68(3H, s), 3,83–4,03 (3H, m), 4,33–4,42 (1H, brs), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,40–6,44 (2H, m), 6,54–7,34 (5H, m), 7,21 (1H, s)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
411	H	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 523,3, 525,4	0,84–0,90 (3H, m), 1,41–1,54 (2H, m), 1,80–2,00 (2H, m), 2,24–2,54 (12H, m), 3,68 (3H, s), 3,81–4,01 (3H, m), 4,33–4,42 (1H, brs), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,40–7,34 (7H, m), 7,21 (1H, s)
412	Me	H	Me		(APCI) +: [M+H] ⁺ = 557,5	1,06–1,26 (3H, m), 1,40–1,63 (6H, m), 1,63–1,78 (2H, m), 1,78–1,96 (1H, m), 1,96–2,10 (4H, m), 2,10–2,29 (6H, m), 2,30–2,60 (8H, m), 3,76 (3H, s), 3,81–4,00 (3H, m), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,00 (1H, s), 6,40–6,62 (2H, m), 6,73 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,12 (1H, brs), 7,20 (1H, brs)
413	Me	H	Me	CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 545,4	0,85 (9H, s), 1,95–2,01 (3H, m), 2,01–2,11 (1H, m), 2,16 (2H, s), 2,19 (3H, s), 2,70–2,82 (6H, m), 2,85–3,07 (6H, m), 3,73–3,85 (5H, m), 3,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,43–6,56 (2H, m), 6,88 (1H, s), 6,92 (1H, s), 6,95–7,10 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,18 (1H, s)
414	Me	H	Me	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 559,5	0,83 (6H, t, J = 7,4 Hz), 1,20–1,40 (7H, m), 1,40–1,52 (1H, m), 1,90–2,10 (8H, m), 2,19 (3H, s), 2,41 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,70–2,85 (3H, m), 2,85–2,92 (3H, m), 3,79 (3H, s), 3,80–3,90 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,37–6,60 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,87–6,97 (2H, m), 7,13 (2H, d, J = 16,1 Hz)
415	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 545,5	0,86 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,33–1,45 (2H, m), 1,46–1,62 (1H, m), 1,82–1,93 (2H, m), 2,01 (3H, s), 2,10–2,25 (2H, m), 2,29–2,40 (2H, m), 2,40–2,59 (8H, m), 2,79–2,91 (1H, m), 3,48–3,60 (1H, m), 3,60–3,80 (3H, m), 3,80–3,96 (3H, m), 3,98–4,10 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,19 (1H, s), 6,41–6,52 (2H, m), 6,52–6,60 (1H, m), 6,75 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,12 (1H, s), 7,19 (1H, s)
416	Me	H	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 531,2	0,90 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,28 (2H, t, J = 7,4 Hz), 1,72–1,88 (1H, m), 1,90–2,07 (7H, m), 2,19 (3H, s), 2,26 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,61–2,88 (8H, m), 3,45 (1H, s), 3,78 (2H, s), 3,81–3,91 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,40–6,60 (3H, m), 6,83 (1H, s), 6,95 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,13–7,19 (2H, m)
417	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 517,4	0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,39–1,60 (2H, m), 1,80–1,95 (2H, m), 1,96–2,06 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,29–2,38 (2H, m), 2,39–2,64 (12H, m), 3,75 (3H, s), 3,80–3,96 (3H, m), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,23 (1H, s), 6,40–6,60 (2H, m), 6,76 (1H, s), 6,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,04–7,20 (2H, m)

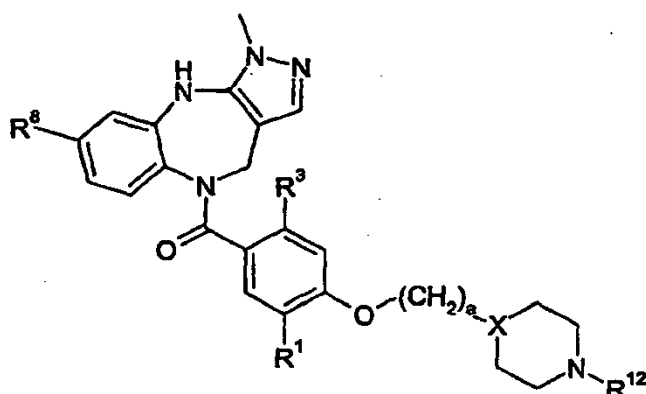
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
418	F	H	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI) +: [M+H] + = 521,4	0,85 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,71–1,76 (1H, m), 1,89–1,95 (2H, m), 2,04 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,43 (10H, m), 3,74 (3H, s), 3,93–3,98 (3H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,67–6,72 (4H, m), 6,91–7,08 (4H, m), 7,20 (1H, s)
419	F	H	H		(APCI) +: [M+H] + = 547,5	1,10–1,17 (2H, m), 1,44–1,58 (4H, m), 1,64–1,73 (2H, m), 1,87–2,03 (3H, m), 2,22 (2H, d, J = 7,2 Hz), 2,42 (10H, m), 3,72 (3H, s), 3,92–3,97 (3H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,66–6,72 (3H, m), 6,76 (1H, s), 6,87–7,07 (4H, m), 7,19 (1H, s)
420	F	H	H	CH ₂ CH(CH ₂ CH ₃) ₂	(APCI) +: [M+H] + = 549,5	0,81 (6H, t, J = 7,3 Hz), 1,21–1,37 (5H, m), 1,88–1,93 (2H, m), 2,10 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,41 (10H, m), 3,73 (3H, s), 3,93–3,98 (3H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,67–6,72 (4H, m), 6,87–7,07 (4H, m), 7,20 (1H, s)
421	F	H	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(APCI) +: [M+H] + = 535,4	0,83 (6H, d, J = 6,4 Hz), 1,27–1,35 (2H, m), 1,50 (1H, m), 1,85–1,94 (2H, m), 2,24–2,40 (12H, m), 3,69 (3H, s), 3,90–3,95 (3H, m), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,63–6,69 (3H, m), 6,86 (1H, d, J = 11,9 Hz), 6,97–7,02 (4H, m), 7,16 (1H, s)
422	F	H	H	CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] + = 535,4	0,83 (9H, s), 1,92–2,00 (2H, m), 2,03 (2H, s), 2,47–2,54 (10H, m), 3,79 (3H, s), 3,93–3,98 (3H, m), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,20 (1H, s), 6,67–6,70 (3H, m), 6,91–6,96 (2H, m), 7,03–7,13 (2H, m), 7,21–7,22 (1H, m)
423	F	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(APCI) +: [M+H] + = 507,4	0,85 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,47 (2H, m), 1,90 (2H, m), 2,25 (2H, m), 2,43 (10H, m), 3,73 (3H, s), 3,95 (3H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,67–6,72 (4H, m), 6,87–7,08 (4H, m), 7,20 (1H, s)
424	Me	H	H		(ESI)+: [M+H] + = 515,3	0,07–0,13 (2H, m), 0,47–0,54 (2H, m), 0,81–0,92 (1H, m), 1,87–1,96 (3H, brt), 2,01 (3H, s), 2,27 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,42–2,64 (10H, m), 3,78 (3H, s), 3,86–4,01 (3H, m), 5,92 (1 H, d, J = 14,8 Hz), 6,06 (1H, s), 6,48 (1H, brd, J = 9,6 Hz), 6,70 (2H, s), 6,92 (1 H, d, J = 7,4 Hz), 6,94–7,11 (3H, m), 7,22 (1H, s)
425	F	H	H		(ESI)+: [M+H] + = 519,3	0,05–0,12 (2H, m), 0,46–0,53 (2H, m), 0,81–0,87 (1H, m), 1,87–1,98 (2H, m), 2,25 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,38–2,62 (10H, m), 3,78 (3H, s), 3,98 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,21 (1H, s), 6,68–6,74 (3H, m), 6,89–6,96 (2H, m), 7,03–7,13 (2H, m), 7,22 (1H, s)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
426	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 579,4, 581,4	0,89 (9H, s), 1,38–1,50 (2H, m), 1,79–1,91 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,43–2,60 (8H, m), 2,60–2,79 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,26 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,67–6,84 (4H, m), 7,21 (1H, s)
427	H	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 599,3	0,88 (9H, s), 1,35 (1H, d, J = 6,7 Hz), 1,37–1,47 (2H, m), 1,83–1,90 (1H, m), 2,42–2,78 (10H, m), 3,46 (3H, s), 3,74 (2H, s), 3,88 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,94–4,00 (1 H, m), 5,77 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 2,2 Hz), 6,81 (1H, s), 6,83 (1 H, s), 6,84–7,00 (2H, m), 7,22 (1H, s)
428	H	F	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 583,4, 585,4	0,87 (9H, s), 1,26 (1H, d, J = 5,2 Hz), 1,32–1,41 (2H, m), 1,88–1,91 (1H, m), 2,30–2,41 (2H, m), 2,42–2,63 (8H, m), 3,44 (3H, s), 3,69 (2H, s), 3,82–3,93 (2H, m), 5,78 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,33 (1H, dd, J = 2,2, 14,1 Hz), 6,43–6,51 (1H, m), 6,54–6,70 (2H, m), 6,86 (1H, s), 6,97 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,02–7,10 (2H, m), 7,19 (1H, s)
429	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,4	0,88 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 1,88–2,12 (4H, m), 2,29–2,35 (2H, m), 2,38–2,57 (8H, m), 3,46 (3H, s), 3,72–3,76 (2H, m), 3,92–4,08 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,43 (1H, s), 6,56–6,74 (2H, m), 6,98 (1H, s), 7,08 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, s), 7,27 (1H, s)
430	F	H	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 583,4, 585,4	0,88 (9H, s), 1,36–1,42 (2H, m), 1,84–2,03 (4H, m), 2,31–2,39 (2H, m), 2,40–2,62 (8H, m), 3,46 (3H, s), 3,76 (2H, s), 3,92–4,04 (2H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,52 (1H, s), 6,57–6,80 (3H, m), 6,95–7,06 (2H, m), 7,21 (1H, s)
431	H	F	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) +: [M+H] ⁺ = 563,5	0,89 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 1,88–1,97 (2H, m), 2,05–2,13 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,28–2,34 (2H, m), 2,34–2,54 (9H, m), 3,37 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,91 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,96–6,01 (1H, m), 6,24–6,28 (1H, m), 6,33–6,42 (1H, m), 6,42–6,48 (1H, m), 6,54–6,60 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,48–7,51 (1H, m)
432	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 559,5	0,88 (9H, t, J = 12,9 Hz), 1,35–1,42 (2H, m), 1,72–2,00 (2H, m), 2,02 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,28–2,35 (2H, m), 2,37–2,62 (10H, m), 3,77 (3H, s), 3,88–3,96 (3H, m), 5,89 (1H, d, J = 11,6 Hz), 6,45–6,62 (3H, m), 6,73 (1H, s), 6,94–7,01 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,19–7,22 (1H, m)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
433	Me	H	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 579,4, 581,5	0,88 (9H, t, J = 12,9 Hz), 1,36–1,43 (2H, m), 1,91–2,02 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,30–2,37 (2H, m), 2,39–2,63 (10H, m), 3,75 (3H, s), 3,82–3,98 (3H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,25 (1H, s), 6,53–6,70 (2H, m), 6,96 (2H, s), 7,13–7,23 (2H, m)
434	Cl	H	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 579,4, 581,4	0,88 (9H, s), 1,32–1,43 (2H, m), 1,61–1,82 (1H, m), 1,89–2,02 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,28–2,37 (2H, m), 2,37–2,68 (9H, m), 3,78 (3H, s), 3,96–4,01 (3H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,00 (1H, s), 6,48–6,61 (2H, m), 6,61–6,70 (2H, m), 6,75 (1H, s), 7,14 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,22 (1H, s)
435	F	H	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 563,4	0,87 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 1,88–1,97 (2H, m), 2,05–2,13 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,28–2,34 (2H, m), 2,34–2,54 (9H, m), 3,76 (3H, s), 3,90–4,04 (3H, m), 5,85 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,18 (1H, s), 6,47–6,60 (2H, m), 6,67–6,79 (2H, m), 6,91 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,20 (1H, s)
436	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 565,4, 567,4	0,88 (9H, s), 1,29 (2H, d, J = 6,7 Hz), 1,31–1,42 (2H, m), 1,59–1,82 (2H, m), 1,92–1,97 (2H, m), 2,29–2,35 (2H, m), 2,35,2,67 (9H, m), 3,80 (3H, s), 3,91–4,04 (2H, m), 5,89 (1H, d, J = 15 Hz), 6,03 (1H, s), 6,60–6,80 (2H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,07–7,19 (2H, m), 7,23 (1H, s)
437 d	H	Cl	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 565,5, 567,4	0,88 (9H, s), 1,32–1,43 (2H, m), 1,80–1,93 (2H, m), 2,27–2,38 (2H, m), 2,38–2,58 (9H, m), 3,61 (1H, s), 3,77 (3H, s), 3,86 (1H, t, J = 6,2 Hz), 4,02 (1H, s), 5,85 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,02 (1H, s), 6,45 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,67–6,69 (1H, m), 6,69–6,91 (2H, m), 6,91–7,12 (2H, m)
438	H	F	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 549,4	0,88 (9H, s), 1,35–1,46 (2H, m), 1,80–1,94 (2H, m), 2,30–2,41 (2H, m), 2,41–2,62 (9H, m), 3,57 (1H, s), 3,76 (3H, s), 3,87 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,16 (1H, s), 6,39 (1H, dd, J = 2,2, 21,8 Hz), 6,62–6,75 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,87 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,97–7,12 (2H, m), 7,23 (1H, s)
439	Me	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 545,4	0,88 (9H, s), 1,38–1,53 (2H, m), 1,82–1,96 (2H, m), 1,96–2,06 (3H, s), 2,53–2,69 (4H, m), 2,69–2,80 (2H, m), 2,80–2,96 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,82–3,93 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 14,3 Hz), 6,37 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (2H, s), 6,90–7,01 (2H, m), 7,02–7,13 (2H, m), 7,14–7,27 (2H, m), 7,83–8,13 (3H, m)

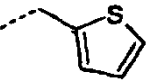
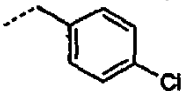
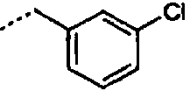
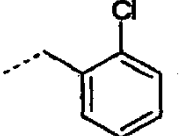


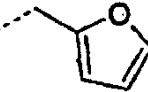
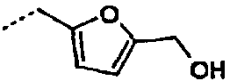
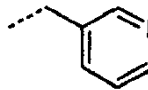
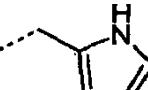
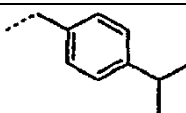
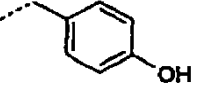
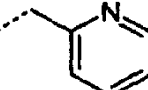
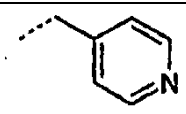
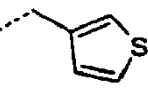


Número de compuesto	R ¹	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
440	Me	H	H	Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 559,6	0,88 (9H, s), 1,35–1,50 (2H, m), 1,60–1,85 (2H, m), 1,90–2,05 (8H, m), 2,35–2,40 (2H, m), 2,40–2,70 (8H, m), 3,79 (3H, s), 3,85–3,95 (2H, m), 4,00–4,10 (2H, m), 5,85–5,96 (1H, m), 6,41–7–28 (7H, m)
441	Me	H	Me	H	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 559,6	0,88(9H, s), 1,36–1,42 (2H, m), 1,60–1,70 (2H, m), 1,85–2,15 (10H, m), 2,25–2,60 (8H, m), 3,77 (3H, s), 3,90–3,92 (3H, m), 5,80–6,00 (2H, m), 6,45–6,55 (2H, m), 6,75–7,22 (5H, m)
442	F	Me	H	H	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 563,4	0,92 (9H, s), 1,49–1,56 (2H, m), 1,85–2,03 (2H, m), 2,41 (3H, s), 2,50–2,97 (13H, m), 3,83 (3H, s), 3,88–4,03 (3H, m), 5,78–5,99 (2H, m), 6,57–6,75 (3H, m), 6,92–7,08 (3H, m)

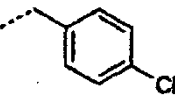
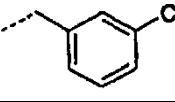
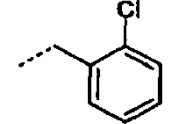

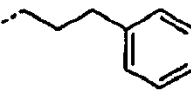
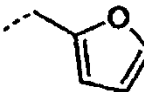
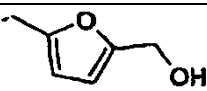
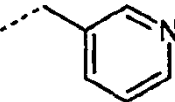
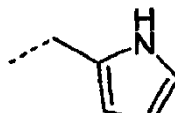
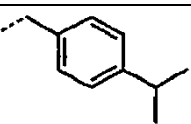
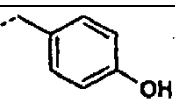
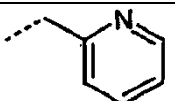
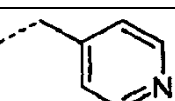
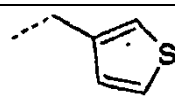


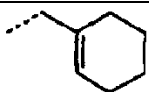
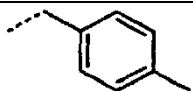
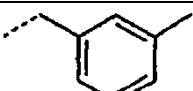
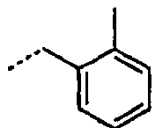
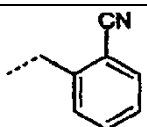
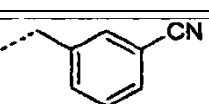
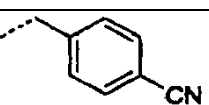
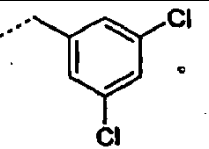
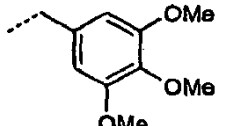
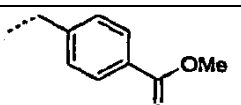
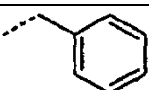
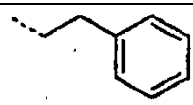
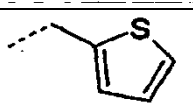
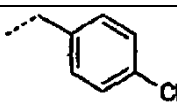
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
443 E51	Me	H	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 530,5
444	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 516,5
445	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 564,5
446	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,5
447	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 578,5

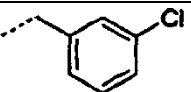
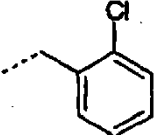

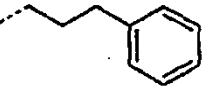
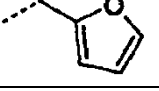

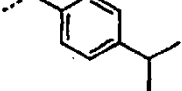
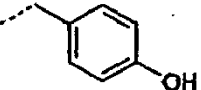
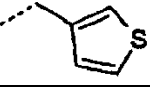
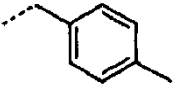
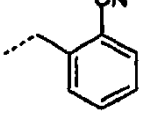
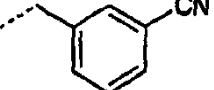
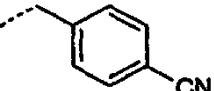
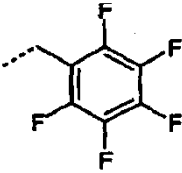
ES 2 638 114 T3

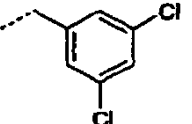
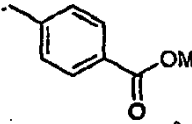
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
448	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,5
449	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 598,4
450	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 598,5
451	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 598,5
452	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 544,5
453	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 528,5
454	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 592,5
455	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 544,5
456	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 554,4
457	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 584,5
458	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,5
459	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 553,4
460	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 606,6
461	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 580,5
462	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,4
463	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,4
464	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,4
465	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CF ₃	CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,4

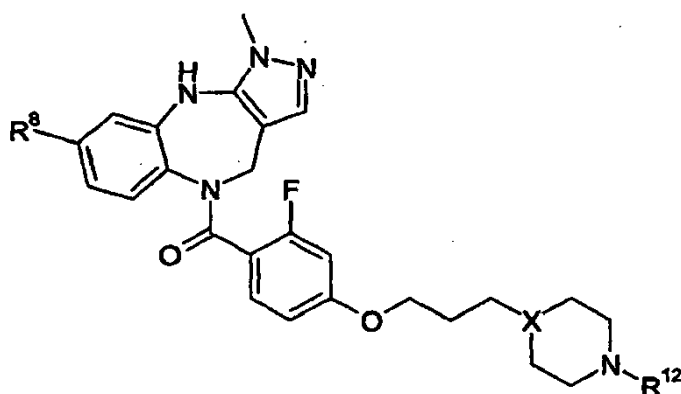
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
466	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 568,5
467	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,5
468	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 578,5
469	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 578,5
470	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 578,5
471	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,5
472	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,5
473	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,5
474	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 632,5
475	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 654,6
476	Me	H	Me		CH	3	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 622,6
477	Me	H	Me	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 517,5
478	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 503,5
479	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 551,4
480	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,5
481	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,3

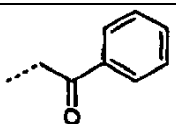
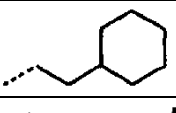
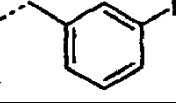
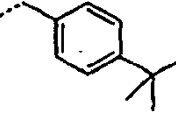
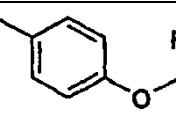
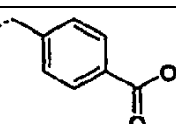
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
482	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 585,4
483	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 585,4
484	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 585,4
485	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,4
486	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 515,5
487	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,5
488	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,5
489	Me	H	Me	CH ₂ C(CH ₃) ₃	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,4
490	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 541,4
491	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 571,5
492	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 552,4
493	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 540,4
494	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 593,5
495	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,4
496	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 552,4
497	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 552,5
498	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,4
499	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ CF ₃	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,4

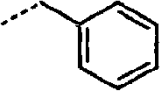
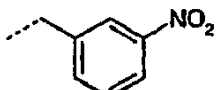
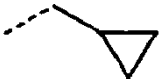
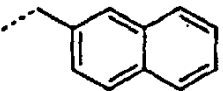

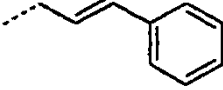
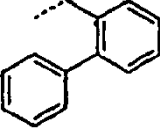
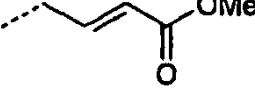
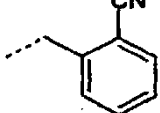
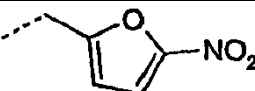
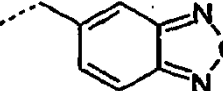
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
500	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,5
501	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ =
502	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,4
503	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,4
504	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 576,5
505	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 576,4
506	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 576,4
.. 507	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 619,4
508	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 641,5
509	Me	H	Me		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 609,5
510	H	F	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 507,4
511	H	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 493,4
512	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 541,4
513	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,4
514	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 547,3
515	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 575,3

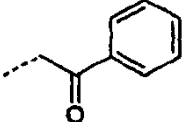
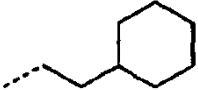
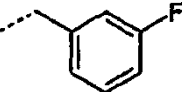
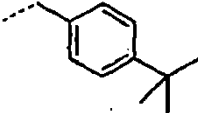
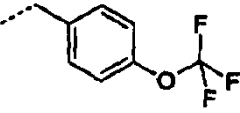
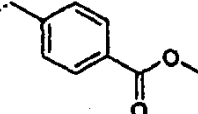
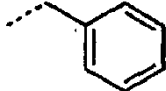
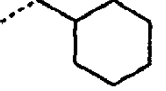
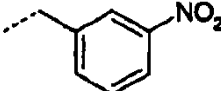

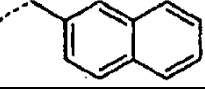

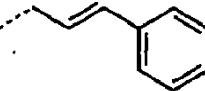
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
516	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 575,3
517	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 575,3
518	H	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 521,4
519	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 505,4
520	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,4
521	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,3
522	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 561,4
523	H	F	H		N.	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,4
524	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,3
525	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 547,3
526	H	F	H	CH ₂ CH ₂ O	N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 495,3
527	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,3
528	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,3
529	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,4
530	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,3
531	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 629,4

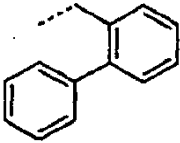
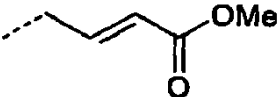
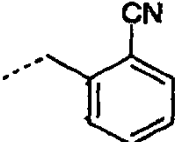
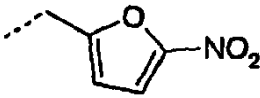
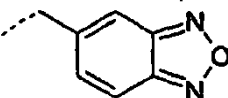
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹²	X	a	MS
532	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 609,3
533	H	F	H		N	2	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,4

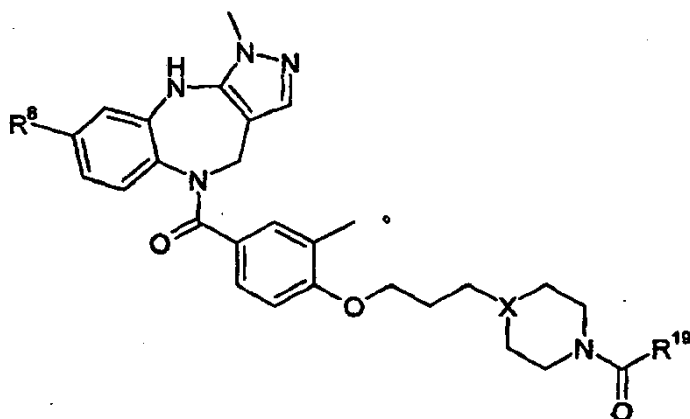


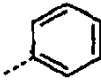
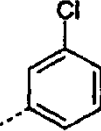
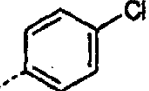
Número de compuesto	R ⁸	R ¹²	X	MS
534 E52	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,6
535	Cl	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,6
536	Cl	CH ₂ (CH ₂) ₂ CN	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,5
537	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 617,7
538	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 609,8
539	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 607,7
540	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 645,8
541	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 673,7
542	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 647,7

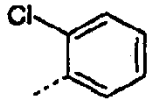
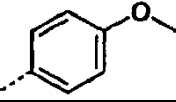
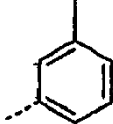
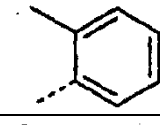
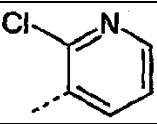
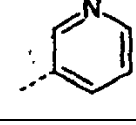
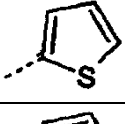
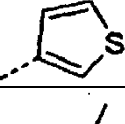
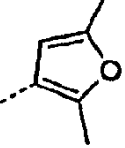
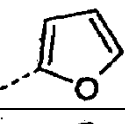
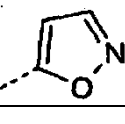
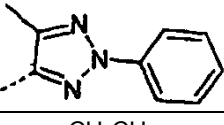

Número de compuesto	R ⁸	R ¹²	X	MS
543	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,6
544	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 595,6
545	Cl	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,7
546	Cl	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,6
547	Cl	CH ₂ CH ₂ CN	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 552,5
548	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,6
549	Cl	CH ₂ CN	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 538,5
550	Cl	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 571,5..
551	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 559,6
552	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 634,8
553	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 553,5
554	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 639,8
555	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 539,6
556	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 615,7
557	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 665,6
558	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,6
559	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 614,7
560	Cl	CH ₂ COC(CH ₃) ₃	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,6
561	Cl	CH ₂ CONH ₂	N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 556,5
562	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 624,6
563	Cl		N	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,6
564	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 548,6

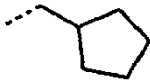
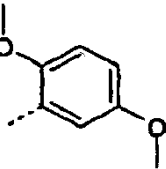
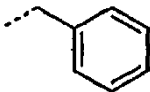
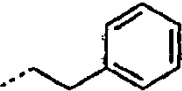
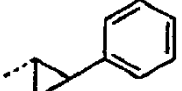
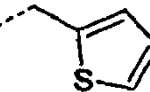
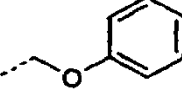
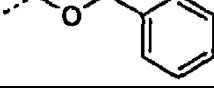
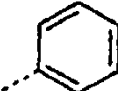
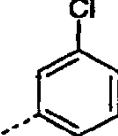
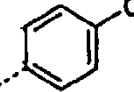
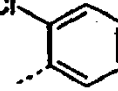
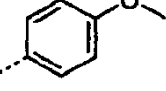
Número de compuesto	R ⁸	R ¹²	X	MS
565	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 520,6
566	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ OH	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 536,6
567	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 582,5
568	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 574,6
569	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 672,5
570	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 610,7
571	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 638,7
572	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 612,6
573	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 554,5
574	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 560,1
575	H	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 564,6
576	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 534,6
577	H	CH ₂ CH ₂ CN	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 517,5
578	H	CH ₂ CN	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 503,5
579	H	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 536,6
580	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 524,6
581	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 599,6
582	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 518,6
583	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 604,6
584	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 504,5
585	H		CH	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 580,5

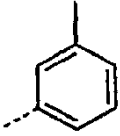
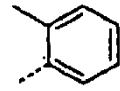
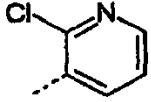
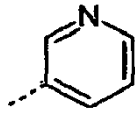
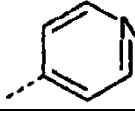
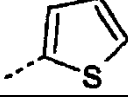
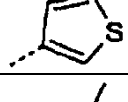
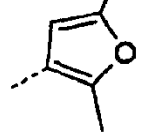
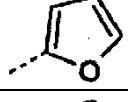
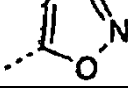
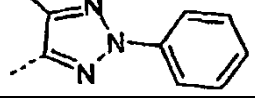

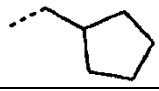
Número de compuesto	R ⁸	R ¹²	X	MS
586	H		CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 630,7
587	H		CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 562,5
588	H		CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,5
589	H	CH ₂ COC(CH ₃) ₃	CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 562,6
590	H	CH ₂ CONH ₂	CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 521,5
591	H		CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,5
592	H		CH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 596,6

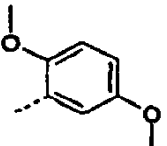
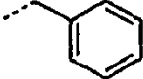
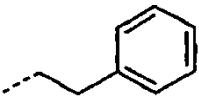
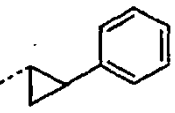
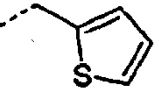
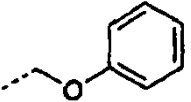
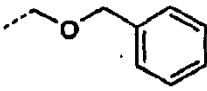


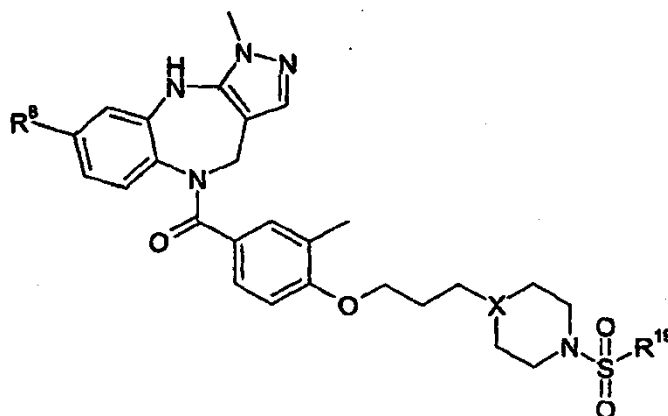
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
593 E53	N	H	Me	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 503,2
594	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 565,3
595	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,3 -
596	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,3

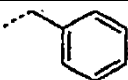
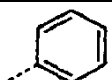
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
597	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 599,3
598	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 595,3
599	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,3
600	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,3
601	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 600,3
602	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,3
603	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 571,3
604	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 571,3
605	N	H		5ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,3
606	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,3
607	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 556,3
608	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 646,4
609	N	H	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 517,3
610	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,3
611	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 529,3
612	N	H	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 545,3

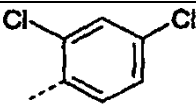
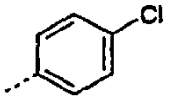
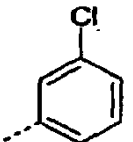
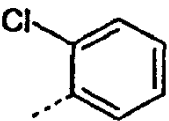
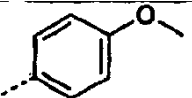
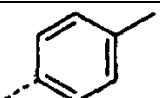
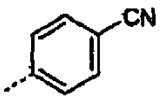
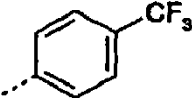
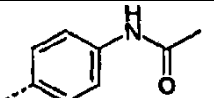
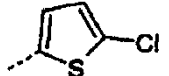
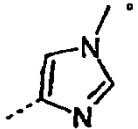
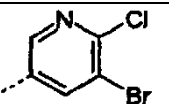
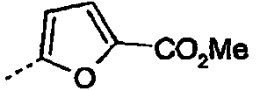
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
613	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 571,3
614	N	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 559,3
615	N	H	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ C H ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 587,4
616	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 639,4
617	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,3
618	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 593,3
619	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,4
620	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 585,3
621	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 595,3
622	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 609,4
623	N	H	CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 575,3
624	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ C	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,4
625	CH	Me	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 516,4
626	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 578,4
627	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 612,4
628	CH	Me.		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 612,4
629	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 612,4
630	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 608,5

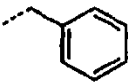

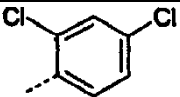
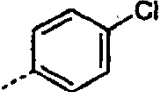
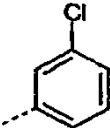
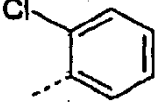
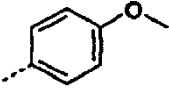
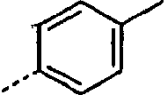
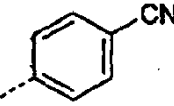
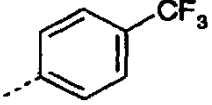
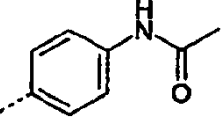
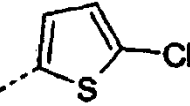
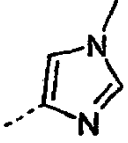
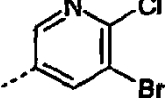
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
631	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 592,4
632	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 592,4
633	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 613,4
634	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,4
635	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,4
636	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 584,4
637	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 584,4
638	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 596,4
639	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 568,4
640	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,4
641	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 659,5
642	CH	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 544,4
643	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 542,4
644	CH	Me	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 558,4
645	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 584,4
646	CH	Me	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 572,4
647	CH	Me	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ C H ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 600,5

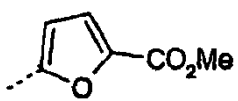
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
648	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 652,5
649	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 592,5
650	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 606,5..
651	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 618,5
652	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 598,4
653	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 608,5
654	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 622,5
655	CH	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ C H ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 616,5

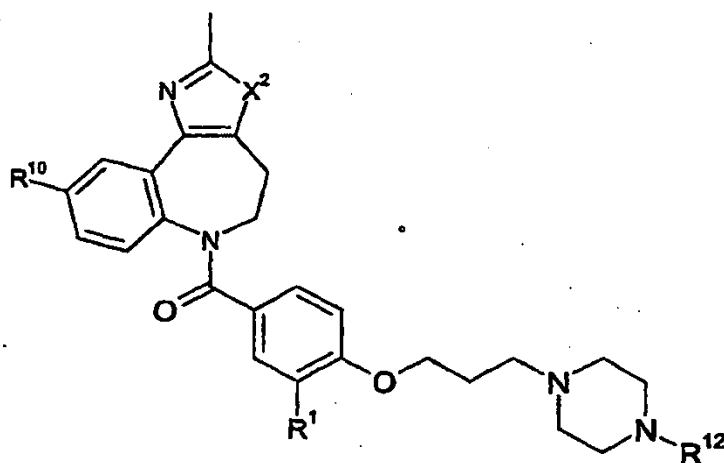



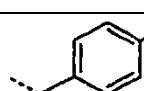
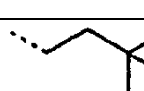
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
656 E54	N	H	Me	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 539,2
657	N	H	CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,3
658	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 615,3
659	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 601,3

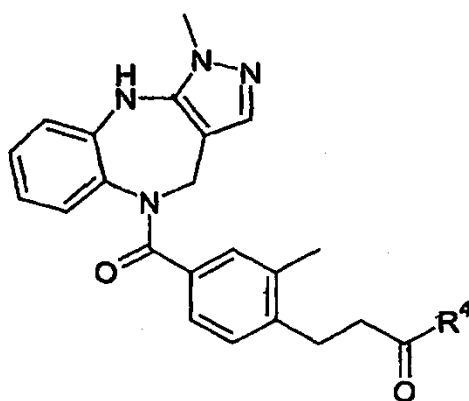
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
660	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 669,3
661	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 635,3
662	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 635,3
663	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 635,3
664	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,3
665	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 615,3
666	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 626,3
667	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 669,3
668	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 658,4
669	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 641,3
670	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,3
671	N	H	CH ₂ CF ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 607,3
672	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 716,2
673	N	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 649,3
674	N	H	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 553,3
675	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,3
676	N	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 581,3
677	CH	Me	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 552,3

Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
678	CH	Me	CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 580,4
679	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 628,5
680	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 614,4
681	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 682,4
682	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 648,4
683	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 648,4
684	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 648,4
685	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 644,5
686	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 628,5
687	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 639,5
688	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 682,4
689	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 671,5
690	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 654,4
691	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 618,5
692	CH	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 729,2

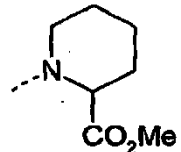
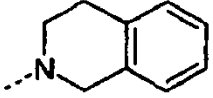
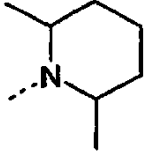
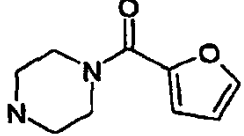
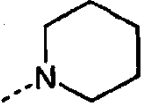
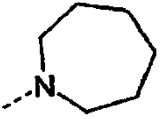
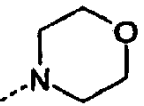
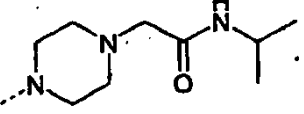
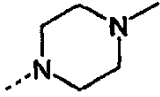
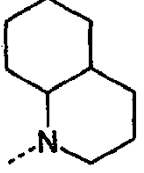
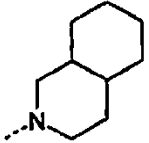
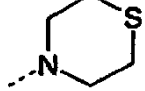
Número de compuesto	X	R ⁸	R ¹⁹	MS
693	CH	Me		(ESI)+: (M+H) ⁺ = 662,4
694	CH	Me	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,3
695	CH	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 580,4
696	CH	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 594,4

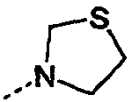
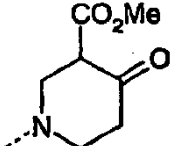
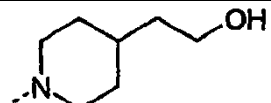
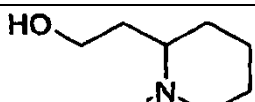
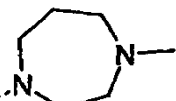
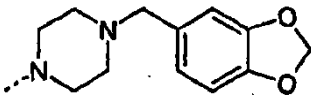
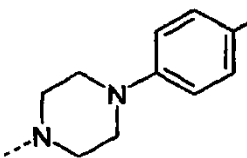
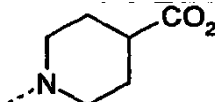
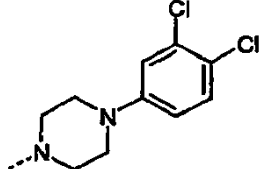
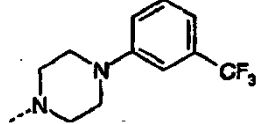
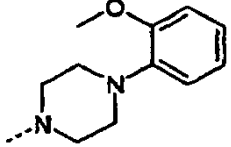
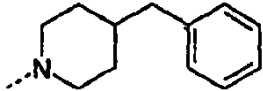


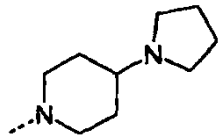
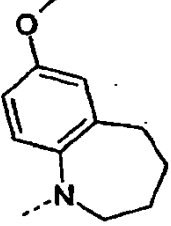
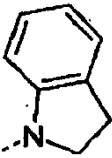
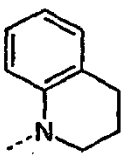
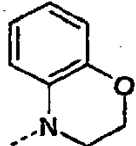
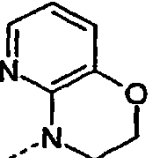
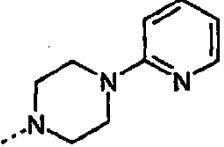
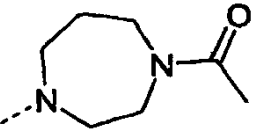
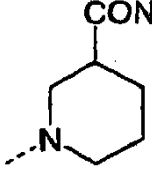
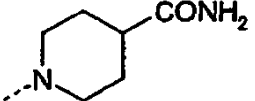
Número de compuesto	R ¹	R ¹⁰	R ¹²	X ²	MS	RMN de ¹ H
697	F	Cl		S	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,5, 571,3	0,05–0,15(2H, m), 0,45–0,55 (2H, m), 0,80–0,90 (1H, m), 1,90–2,00 (2H, m), 2,24 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,35–2,70 (10H, m), 2,73 (3H, s), 2,95–3,25 (2H, m), 3,45–3,55 (1H, m), 3,99 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,15–5,25 (1H, m), 6,60–6,75 (3H, m), 6,90–7,05 (2H, m), 8,41 (1H, d, J = 2,5 Hz)
698	Cl	Me		S	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 643,3, 645,4	1,22 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,87–1,99 (2H, m), 2,34–(3H, s), 2,45–2,52 (10H, m), 2,74(3H, s), 2,87 (1H, septete, J = 6,9 Hz), 3,03–3,18 (2H, m), 3,45 (2H, s), 3,45–3,54 (1H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,13–5,19 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,2, 8,6 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,18 (1H, s)
699	Cl	Me		S	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 595,4, 597,4	0,89(9H, s), 1,38–1,44 (2H, m), 1,89–1,99 (2H, m), 2,34, (3H, s), 2,35–2,41 (2H, m), 2,47–256 (10H, m), 2,73 (3H, s), 3,01–3,18 (2H, m), 3,45–3,57 (1H, m), 3,95 (2H, t, J = 6,4 Hz), 5,12–5,19, (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,17(1H, s)

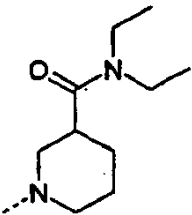
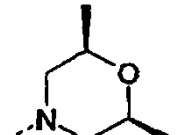


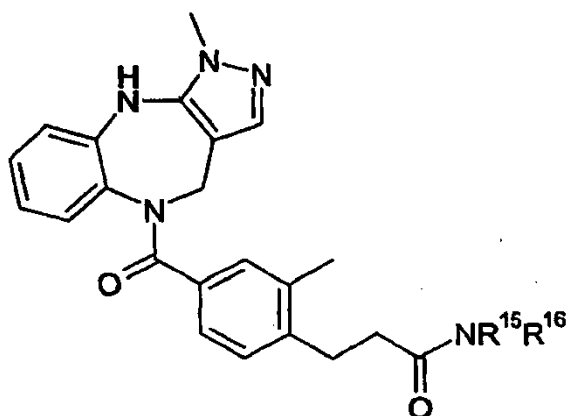
Número de compuesto	R ⁴		RMN de ¹ H: δ (ppm)
700		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 543,6	0,85 (9H, s), 1,30–1,41 (4H, m), 2,10 (3H, s), 2,28–2,45 (6H, m), 2,71–2,82 (2H, m), 3,25–3,34 (2H, m), 3,52–3,65 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,65 (1H, s), 6,75–7,01 (5H, m), 7,07–7,17(3H, m)
701		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 472,7	2,17 (3H, s), 2,29 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,40 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,53 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,52 (2H, brs), 3,79 (3H, s), 3,77–3,83 (2H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,19 (1H, s), 6,62–6,74 (2H, m), 6,81–6,94 (3H, m), 7,02–7,08 (1H, m), 7,16 (1H, s)
702		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 527,7	1,61–1,68 (2H, m), 1,68–1,91 (3H, m), 1,92–2,08 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,28–2,51 (4H, m), 2,72–2,89 (2H, m), 2,93–3,08 (2H, m), 3,21–3,34 (2H, m), 3,46–3,69 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,51 (1H, s), 6,68 (2H, s), 6,74–6,89 (2H, m), 6,94–7,08 (2H, m), 7,13 (1H, s)
703		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 499,7	–
704		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 556,7	–
705		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 632,0 (aducto de MeCN)	–
706		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 444,3	–

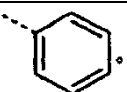
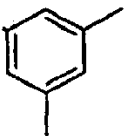
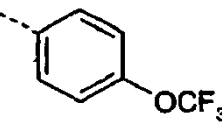
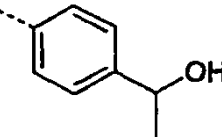
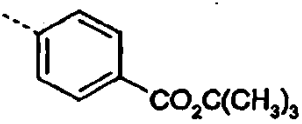
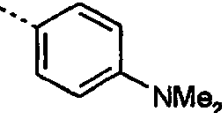
Número de compuesto	R ⁴		RMN de ¹ H: δ (ppm)
707		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 516,4	–
708		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,3	–
709		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 486,4	–
710 E56		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 553,4	–
711		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 458,3	–
712		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 472,4	–
713		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,4	–
714		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 558,4	–
715		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 473,3	–
716		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 512,4	–
717		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 512,4	–
718		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 476,3	–

Número de compuesto	R ⁴		RMN de ¹ H: δ (ppm)
719		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 462,3	–
720		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 530,4	–
721		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 502,4	–
722		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 502,4	–
723		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 487,3	–
724		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 593,4	–
725		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 553,4	–
726		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 530,4	–
727		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 603,4	–
728		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 603,4	–
729		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 565,4	–
730		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 548,4	–

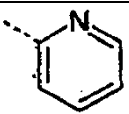
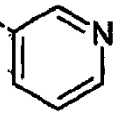
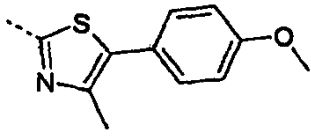
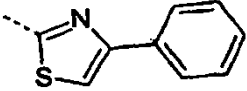
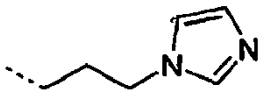
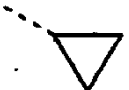

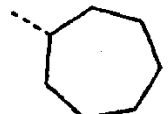
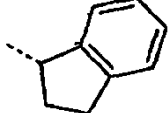
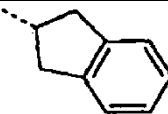
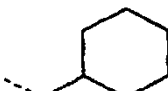
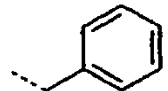
Número de compuesto	R ⁴		RMN de ¹ H: δ (ppm)
731		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 527,5	–
732		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 550,3	–
733		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 492,4	–
734		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,4	–
735		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 508,4	–
736		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 509,3	–
737		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 536,4	–
738		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 515,4	–
739		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 501,4	–
740		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 501,4	–

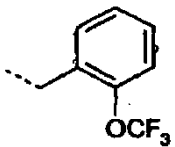
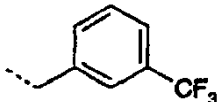
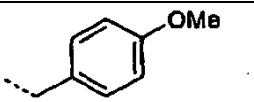
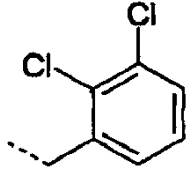
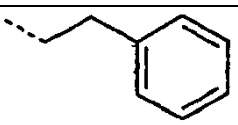
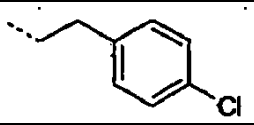
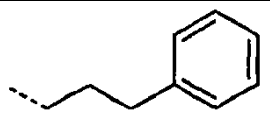
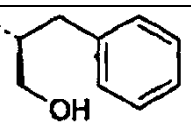
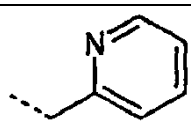
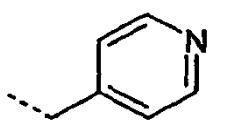
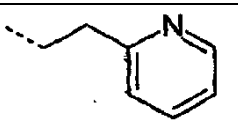
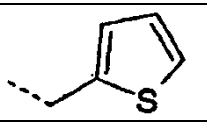
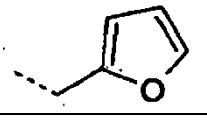
Número de compuesto	R ⁴		RMN de ¹ H: δ (ppm)
741		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,5	–
742		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 488,4	–

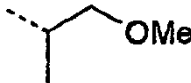
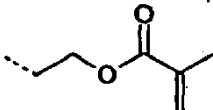
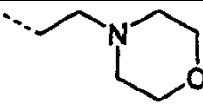
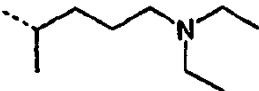
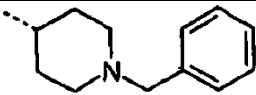
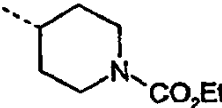
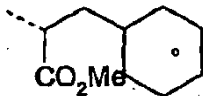
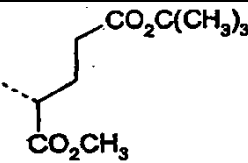
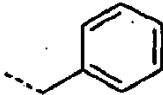


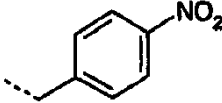
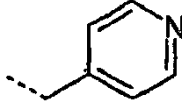
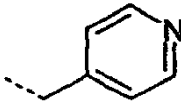
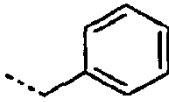
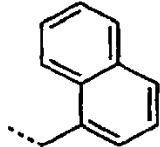
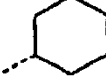
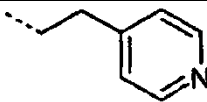
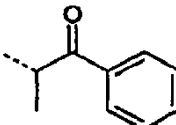
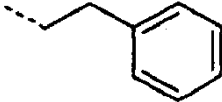
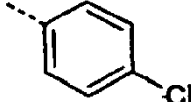
Número de compuesto	R ¹⁵	R ¹⁶	
743	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 466,1
744	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 494,2
745	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 550,3
746	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 510,3
747	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,3
748	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 509,3

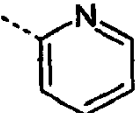
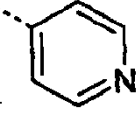
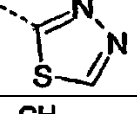
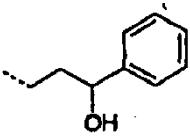
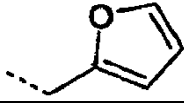
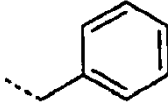
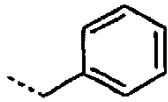
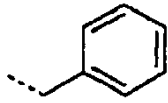
ES 2 638 114 T3

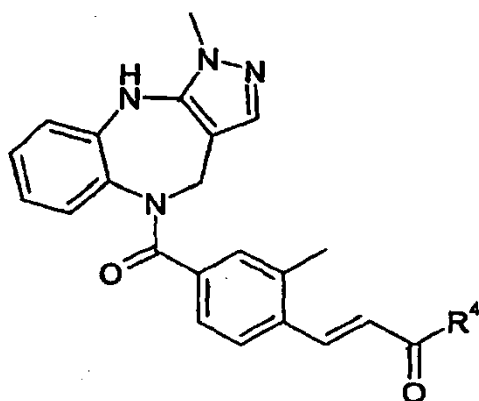
Número de compuesto	R ¹⁵	R ¹⁶	
749	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 467,2
750	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 467,2
751	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 593,3
752	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,3
753	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 498,3
754	H	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 404,2
755	H	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 418,2
756	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 446,2
757	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 432,2
758	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 430,2
759	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 474,3
760	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 458,2
761	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 486,3
762	H	C(CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,2
763	H	CH(CH ₂ CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,3
764	H	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,2
765	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,3
766	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,3
767	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 486,3
76B	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 480,2

Número de compuesto	R ¹⁵	R ¹⁶	
769	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 564,2
770	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 548,2
771	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 510,3
772	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 548,2
773	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 494,3
774	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 528,2
775	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 508,2
776	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 524,3
777	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 481,2
778	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 481,2
779	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 495,3
780	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 486,2
781	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 470,2
782	H	CH ₂ CH ₂ F	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 436,2

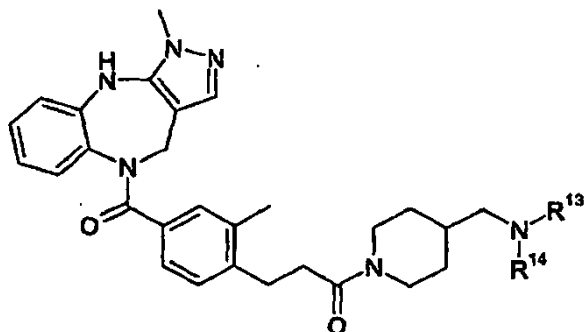
Número de compuesto	R ¹⁵	R ¹⁶	
783	H	CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 434,2
784	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 448,2
785	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 462,2
786	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 476,2
787	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 462,2
788	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 502,2
789	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ SCH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 478,2
790	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 503,2
791	H	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 461,2
792	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,4
793	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ N(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 475,2
794	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,3
795	H	CH ₂ CH ₂ NHCOCH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 475,2
796	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 545,3
797	H	CH ₂ CO ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 462,2
798	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 558,4
799	H	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 490,3
800	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 590,3
801	H	CH ₂ CONH ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 447,1
802	H	- CH ₂ CN	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 429,2
803	H	CH ₂ CH ₂ CN	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 443,2
804	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CN	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 485,3
805	H	CH ₂ CF ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 472,2
806	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 494,4

Número de compuesto	R ¹⁵	R ¹⁶	
807	CH ₂ CH ₂ CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,4
808	CH ₃	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 432,3
809	CH ₂ CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 509,4
810	CH ₂ CH ₂ CN		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 534,3
811	CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 566,4
812	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 544,4
813	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,3
814	CH ₃	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 488,4
815	CH(CH ₃) ₂		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 514,5
816	CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 446,2
817	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 474,4
818	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 509,4
819	CH ₂ CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 550,4
820	CH(CH ₃) ₂	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 490,4
821	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 508,4
822	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,3
823	CH ₃	C ₆ H ₅	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 480,3
824	CH ₂ CH ₂ OH	C ₆ H ₅	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 510,4
825	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 514,4

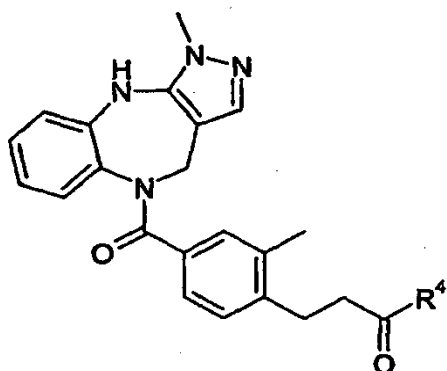
Número de compuesto	R ¹⁵	R ¹⁶	
826	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 481,4
827	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 481,3
828	CH ₂ CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 502,4
829	CH ₃	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 418,3
830	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 538,3
831	CH ₃		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 484,3
832	CH ₃	CH ₂ CO ₂ H	(ESI)+: [M-H] ⁺ = 460,4
833	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ H	[M+H] ⁺ = 490,4
834	CH ₃	CH ₂ CN	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 443,3
835	CH ₃	CH ₂ CH ₂ CN	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 457,3
836	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 551,5
837	CH ₂ CH ₂ OH		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 524,4
838	CH ₂ CN		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 519,4



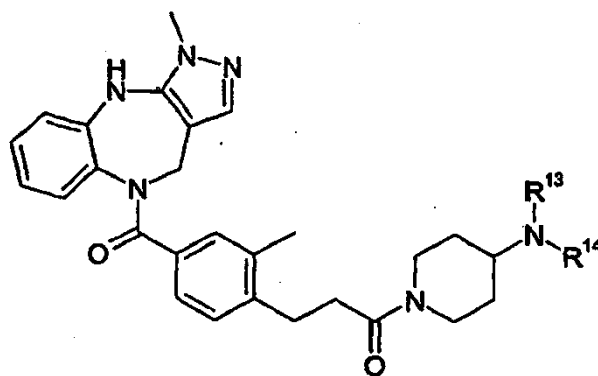
Número de compuesto	R ⁴	MS
839 E57		
840		
841		



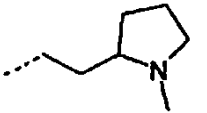
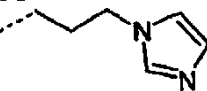
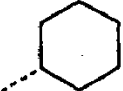
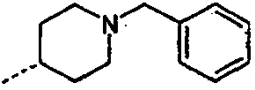
Número de compuesto	R ¹³	R ¹⁴	MS	RMN de ¹ H
842 E58	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M + H] ⁺ = 557,6	
843	H		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 660,7	–
844	H	CH ₂ C ₈ H ₅	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 577,6	–
845	H	CH ₂ CH ₂ C ₈ H ₅	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 591,7	–
846	H		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 595,7	–
847	H		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 555,6	–
848	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 543,6	–

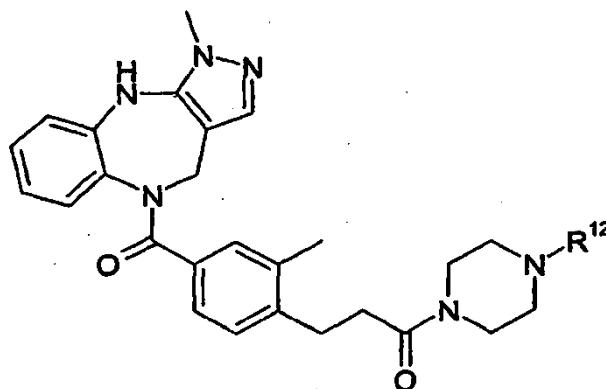


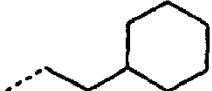
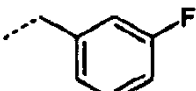
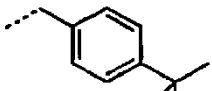
Número de compuesto	R ⁴	MS	RMN de ¹ H
849		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,7	–
850		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 573,6	–

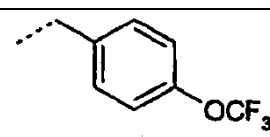
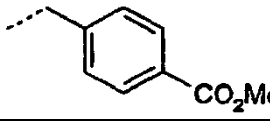
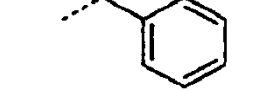
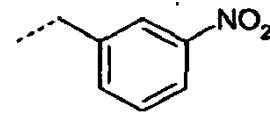
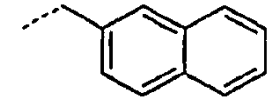

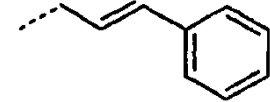
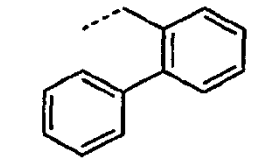
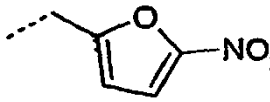
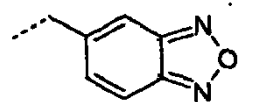


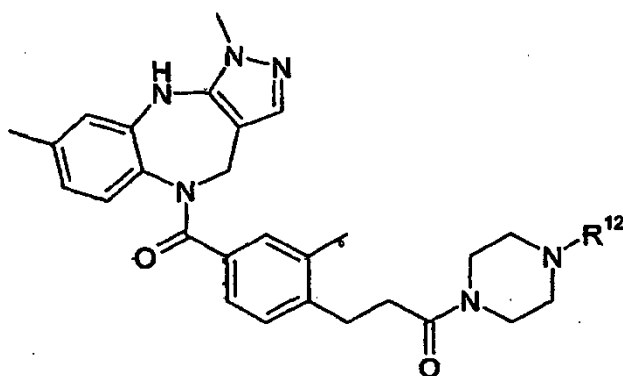
Número de compuesto	R ¹³	R ¹⁴	MS	RMN de ¹ H
851 E59	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 586,6	
852	H	CH ₂ C ₆ H ₅	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 563,6	–
853	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,6	–
854	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 541,5	–
855	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 529,8	–
856	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 619,6	–
857	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 527,6	–
858	CH ₂ C ₆ H ₅	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 634,6	–
859	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,6	–

Número de compuesto	R ¹³	R ¹⁴	MS	RMN de ¹ H
860	H	CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 517,6	–
861	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 584,6	–
862	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,6	–
863	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 581,6	–
864	H	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,6	–
865	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 555,6	–
866	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 557,6	–
867	H		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 646,6	–

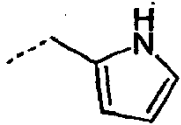
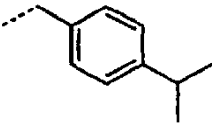
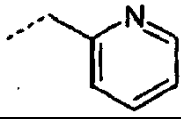
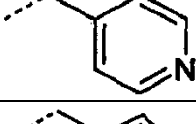
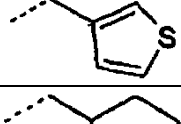
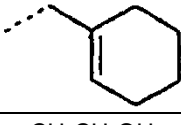
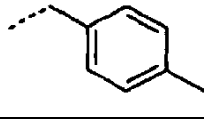
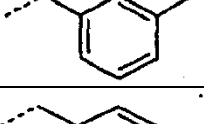
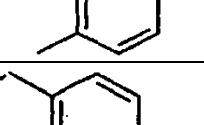
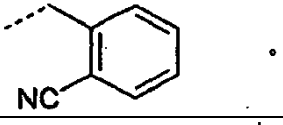
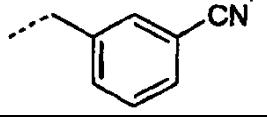
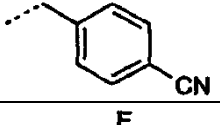
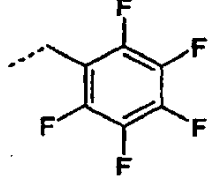


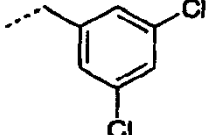
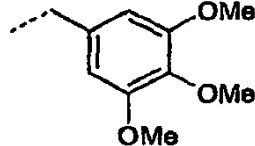
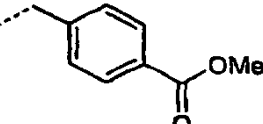
Número de compuesto	R ¹²	MS
868 E60	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 543,4
869	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 501,4
870	CH ₂ (CH ₂) ₃ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,3
871	CH ₂ (CH ₂) ₂ CN	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 526,4
872		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,4
873		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 587,3
874		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,5

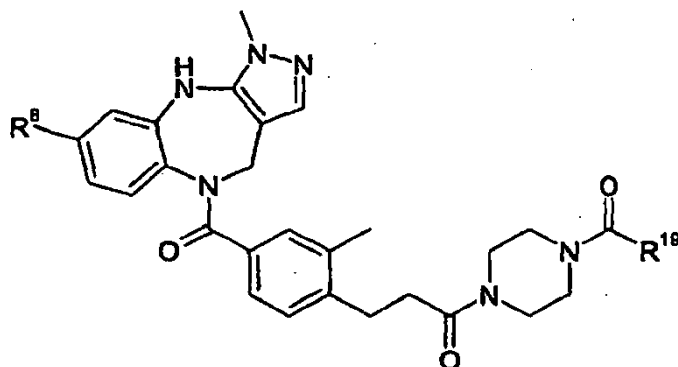
Número de compuesto	R ¹²	MS
875		(ESI)+: [M+H]+ = 633,5
876		(ESI)+: [M+H]+ = 607,4
877		(ESI)+: [M+H]+ = 549,4
878	CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H]+ = 503,3
879	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H]+ = 559,3
880	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H]+ = 529,4
881	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H]+ = 517,4
882	CH ₂ CN	(ESI)+: [M+H]+ = 498,4
883	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H]+ = 531,4
884		(ESI)+: [M+H]+ = 594,4
885		(ESI)+: [M+H]+ = 599,4
886		(ESI)+: [M+H]+ = 499,4
887		(ESI)+: [M+H]+ = 575,4
888		(ESI)+: [M+H]+ = 625,5
889	CH ₂ COC(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H]+ = 557,4
890	CH ₂ CONH ₂	(ESI)+: [M+H]+ = 516,4
891		(ESI)+: [M+H]+ = 584,4
892		(ESI)+: [M+H]+ = 591,4

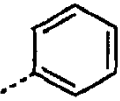
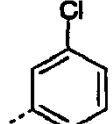
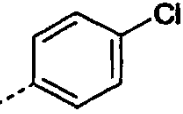
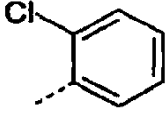
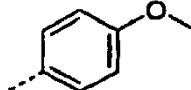


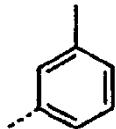
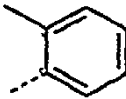
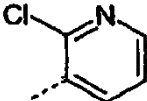
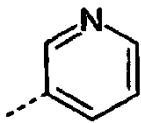
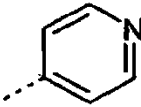
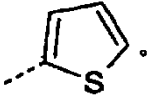

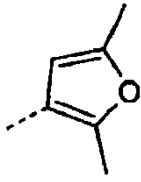

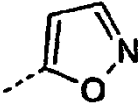
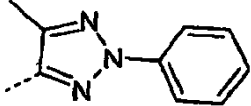

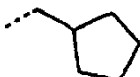
Número de compuesto	R ¹²	MS
893	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 515,5
894	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 529,5
895		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 563,4
896		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,4
897		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,5
898		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,4
899		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,4
900		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,5
901	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 543,4
902		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 527,4
903		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 591,5
904	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 543,5
905		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 553,4
906		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,5
907		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 564,4

Número de compuesto	R ¹²	MS
908		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 552,4
909		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,5
910		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 564,4
911		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 564,4
912		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,3
913		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 567,5
914	CH ₂ CH ₂ OH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 517,4
915		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,5
916		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,5
917		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,4
918		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 588,5
919		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 588,5
920		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 588,5
921		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 653,5

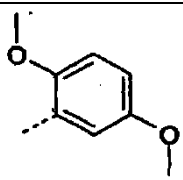
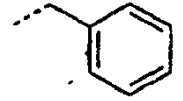
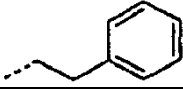
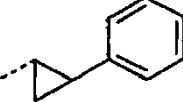
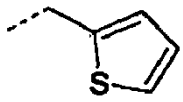
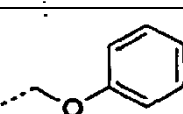
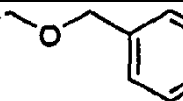
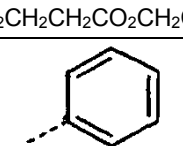
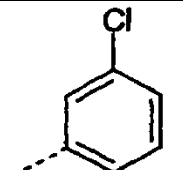
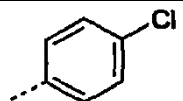
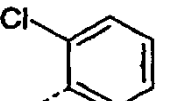
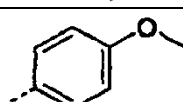
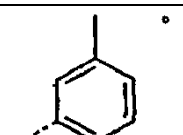
Número de compuesto	R ¹²	MS
922		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,5
923		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 653,6
924		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 621,6

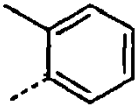
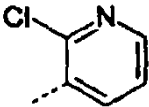
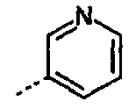
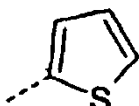
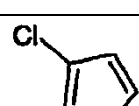
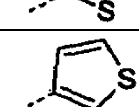
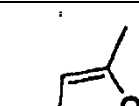
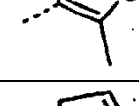
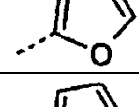
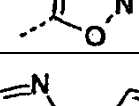

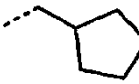


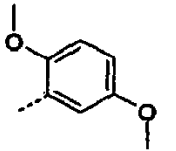
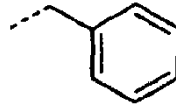
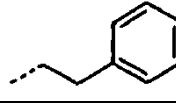
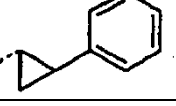
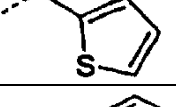
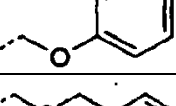
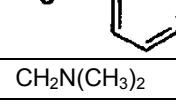
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
925 E62	Cl	Me	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 535,5
926	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,5
927	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,5
928	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,5
929	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,5
930	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 627,6

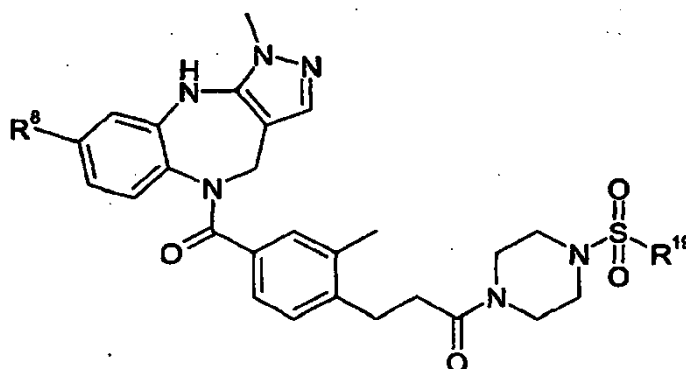
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
931	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,5
932	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,6
933	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 632,5
934	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 598,5
935	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 598,5
936	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,5
937	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,4
938	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 615,6
939	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 587,5
940	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 588,5
941	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 678,6
942	Cl	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,4
943	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 563,5
944	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 561,5
945	Cl	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,5
946	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,6
947	Cl	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 591,5

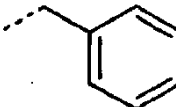
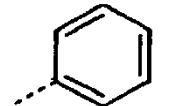
ES 2 638 114 T3

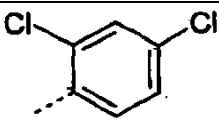
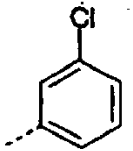
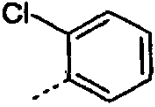
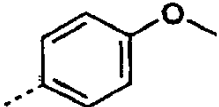
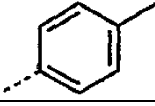
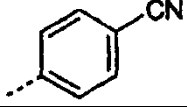
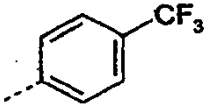
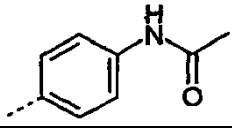
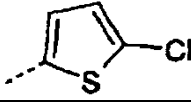
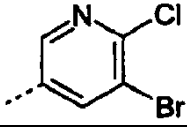
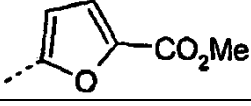
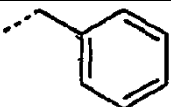
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
948	Cl	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 619,6
949	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 671,6
950	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,6
951	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 625,6
952	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 637,6
953	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 617,5
954	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 627,6
955	Cl		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 641,6
956	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 635,6
957	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,4
958	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,3
959	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,3
960	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 611,3
961	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 607,4
962	Me		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 591,4

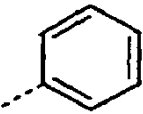
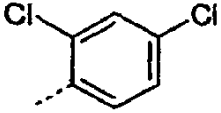
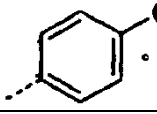
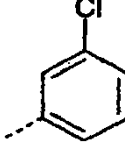
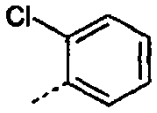
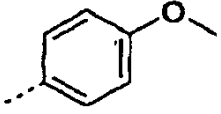
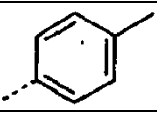
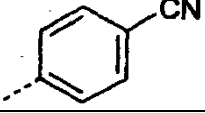
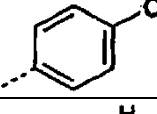
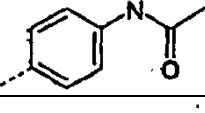
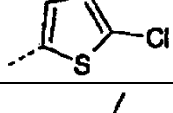
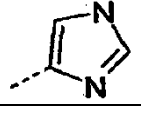
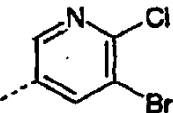
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
963	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 591,3
964	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 612,3
965	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 578,3
966	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 583,3
967	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 617,3
968	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 583,3
969	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 595,3
970	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 567,3
971	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 568,3
972	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 658,4
973	Me	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 529,3
974	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 543,4
975	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 541,3
976	Me	C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 557,3
977	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 583,4
978	Me	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 571,4
979	Me	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 599,5

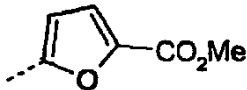
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
980	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 651,4
981	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 591,3
982	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 605,4
983	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 617,4
984	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 597,3
985	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 607,4
986	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 621,4
987	Me	CH ₂ N(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 558,3
988	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 615,4

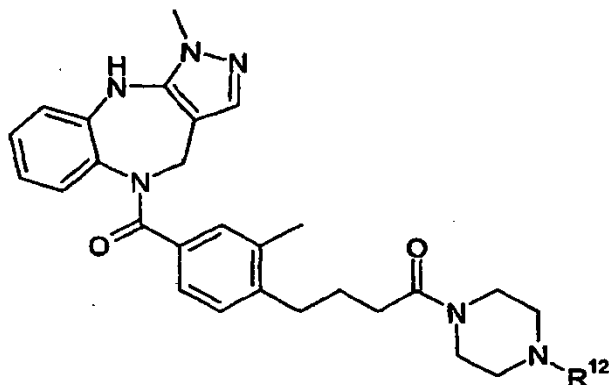



Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
989 E63	Me	Me	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 551,3
990	Me	CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 579,4
991	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 627,4
992	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 613,3

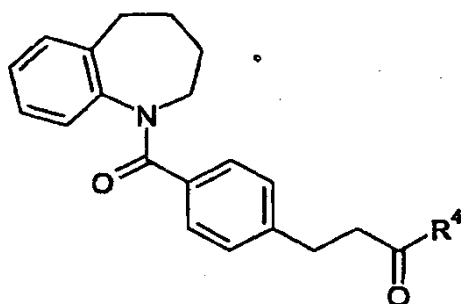
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
993	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 681,3
994	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 647,3
995	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 647,3
996	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 643,3..
997	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 627,4
998	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 638,4
999	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 681,3
1000	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 670,4
1001	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 653,3
1002	Me	CH ₂ CF ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 619,3
1003	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 728,3
1004	Me		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 661,3
1005	Me	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 565,3
1006	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 579,3
1007	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 593,3
1008	Cl	CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 571,4
1009	Cl	CH(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 599,5
1010	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 647,6

Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
1011	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 633,6
1012	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 701,4
1013	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 667,5
1014	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 667,5
1015	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 667,5
1016	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 663,6
1017	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 647,6
1018	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 658,5
1019	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 701,5
1020	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 690,5
1021	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 673,4
1022	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 637,5
1023	Cl	CH ₂ CF ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 639,5
1024	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 748,5

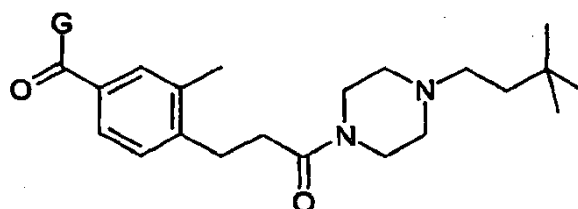
Número de compuesto	R ⁸	R ¹⁹	MS
1025	Cl		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 687,5
1026	Cl	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 585,4
1027	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 599,5
1028	Cl	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 613,6



Número de compuesto	R ¹²		RMN de ¹ H: δ (ppm)
1029 E64	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 557,6	0,88 (9H, s), 1,33–1,41 (2H, m), 1,74–1,82 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,15–2,28 (2H, m), 2,29–2,38 (6H, m), 2,42–2,54 (2H, m), 3,31–3,39(2H, m), 3:54–3,63(2H,m), 3,79 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,16 (1H, s), 6,62–6,71 (2H, m), 6,79–6,91 (3H, m), 7,01–7,13 (2H, m)
1030		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 541,5	1,61–2,11 (8H, m), 2,12 (3H, s), 2,14–2,26 (1H, m), 2,27–2,41 (8H, m), 2,50 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3,32 (2H, brs), 3,56 (2H, brs), 3,76 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,42 (1H, s), 6,63–6,67 (2H, m), 6,74–7,23 (5H, m)

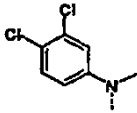
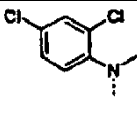
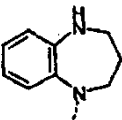
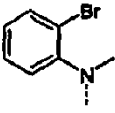
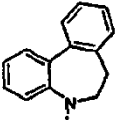
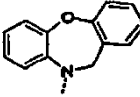
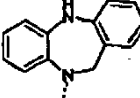
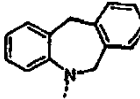
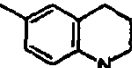


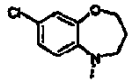
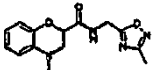
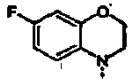
Número de compuesto	R ⁴	MS	RMN de ¹ H
1031 E65		(APCI)+: [M+H] ⁺ = 413,4	1,38–1,60 (1 H, m), 1,84–2,00 (2H, m), 2,00–2,14 (1H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,64–2,77 (1H, m), 2,77–2,91 (1H, m), 2,87 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95–3,08 (1H, m), 4,32–4,36(2H, m), 4,99(1H, d, J = 13,6 Hz), 5,61 (1H, s), 6,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80–6,87 (1H, m), 6,91–6,95 (2H, m), 7,01–7,12 (3H, m), 7,14–7,21 (3H, m), 7,25–7,35 (3H, m)
1032	NHCH ₂ (CH ₂) ₃ OH	–	–
1033		–	–
1034		–	–

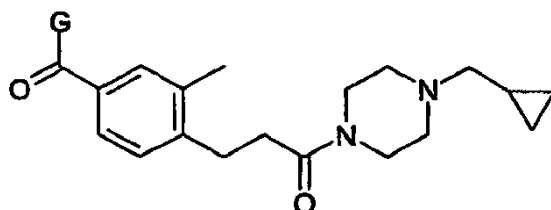


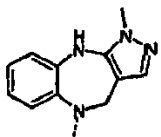
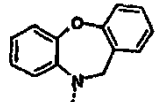
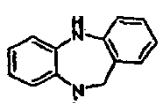
Número de compuesto	G		RMN de ¹ H: δ (ppm)
1035 E66		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 542,5	0,88 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,28–2,40 (8H, m), 2,44(3H, s), 2,77–2,87 (3H, m), 2,87–3,05 (2H, m), 3,28–3,41 (3H, m), 3,52–3,67 (2H, m), 5,08 (1H, dd, J = 4,2, 12,9 Hz), 6,64 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,06 (1H, s), 7,17 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,00–8,17 (1H, m)
1036		(APCI) +: [M+H] ⁺ = 559,4	0,88 (9H, s), 1,23–1,40 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,34–2,37 (6H, m), 2,73 (3H, s), 2,78–2,84 (2H, m), 3,09–3,57 (7H, m), 5,15–5,20 (1H, m), 6,67 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,96 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,23 (1H, m), 8,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,2 Hz)

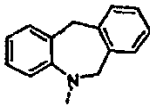
Número de compuesto	G		RMN de ¹ H: δ (ppm)
1037		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 559,4	0,88 (9H, s), 1,36–1,43 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,35–2,46 (8H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,31–3,39 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,48 (3H, s), 3,63 (2H, t, J = 4,4 Hz), 5,70 (1H, s), 5,74 (1H, s), 6,49–6,56 (1H, m), 6,65–6,72 (1 H, m), 6,83–6,94 (2H, m), 7,01–7,08 (2H, m), 7,19 (1H, s)
1038		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 547,5	0,88 (9H, s), 1,03–1,40 (8H, m), 1,58–1,83 (3H, m), 1,94–2,08 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,26–2,45 (8H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,24 (3H, s), 3,29 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,91 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,37–6,43 (1H, m), 6,61–6,70 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01–7,06 (2H, m), 7,20 (1H, s)
1039		(APCI) +: [M+H] ⁺ = 505,2	0,28–0,38 (2H, m), 0,49–0,59 (2H, m), 0,73–0,81 (1H, m), 0,88 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,25–2,45 (8H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,24 (3H, s), 3,31 (2H, t, J = 5,2 Hz), 3,59 (2H, t, J = 5,2 Hz), 4,44 (1H, s), 6,49–6,55 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,94–7,02 (2H, m), 7,07–7,15 (2H, m)
1040		(ESI)+: [M+H] ⁺ 510,3, 512,4	0,51–0,54 (2H, m), 0,80–0,89 (2H, m), 0,88 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 1,53–1,62 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,29–2,43 (5H, m), 2,44–2,50 (2H, m), 2,85–2,91 (2H, m), 3,14–3,24 (1H, m), 3,31–3,38 (2H, m), 3,56–3,63 (2H, m), 6,93–7,02 (4H, m), 7,18–7,25 (3H, m)
1041		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 491,5	0,88 (9H, s), 1,99 (1H, d, J = 6,4 Hz), 1,34–1,40 (2H, m), 1,80 (1H, s), 2,26 (3H, s), 2,28–2,40 (4H, m), 2,49–2,55 (2H, m), 2,90–2,97 (2H, m), 3,39 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,62 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,55 (2H, s), 6,72–6,83 (2H, m), 6,90–6,96 (1H, m), 7,01–7,12 (3H, m), 7,25 (1H, s), 9,20 (1H, s)
1042		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,8	0,89 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 1,93–2,08 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,26–2,43 (6H, m), 2,46–2,53 (2H, m), 2,79 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,88–2,94 (2H, m), 3,37 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,62 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,40–6,48 (1H, m), 6,66 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,67–6,81 (1H, m), 6,99 (2H, s), 7,23 (1H, s)
1043		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 510,8	0,89 (9H, m), 1,36–1,42 (2H, m), 1,97–2,07 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,28–2,44 (6H, m), 2,46–2,54 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 6,7 Hz), 3,33–3,42 (2H, m), 3,58–3,70 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 2,2, 8,7 Hz), 7,02 (2H, s), 7,12 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,25 (1H, s)
1044		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 490,8	0,89 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 1,92–1,99 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,28–2,43 (6H, m), 2,43–2,52 (2H, m), 2,70–2,81 (2H, m), 2,88–2,96 (2H, m), 3,35–3,43 (2H, m), 3,56–3,68 (2H, m), 3,80–3,90 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,77–6,89 (2H, m), 6,92–7,06 (3H, m)

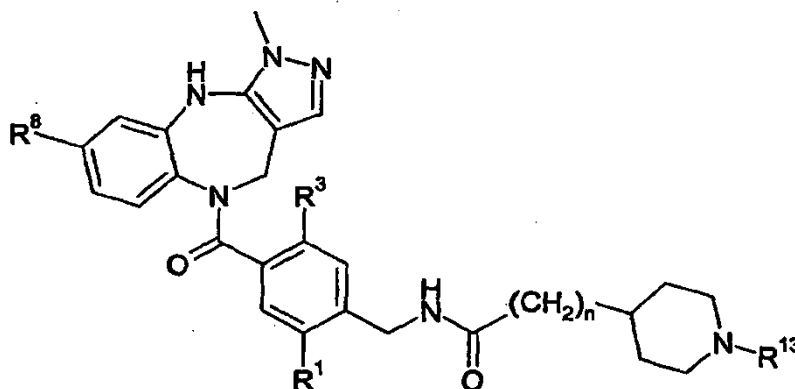
Número de compuesto	G		RMN de ^1H : δ (ppm)
1045		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,4$	0,88 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,28–2,42 (6H, m), 2,43–2,51 (2H, m), 2,85–2,91 (2H, m), 3,36 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,43 (3H, s), 3,61 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 2,5, 8,7 Hz), 6,94 (2H, s), 7,20–7,27 (3H, m)
1046		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518,4$	0,88 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,26–2,39 (6H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,31 (3H, s), 3,24–3,33 (2H, m), 3,59 (2H, d, J = 3,2 Hz), 6,82–7,03 (3H, m), 7,06–7,14 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,38 (1H, s)
1047	 (ESI)+:	(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 491,6$	0,88 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,28–2,46 (8H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,31 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,7 Hz), 6,48–6,62 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,90–6,98 (2H, m), 7,11 (1H, s)
1048		(APCI) +: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 528,1, 530,3$	0,87 (9H, s), 1,32–1,39 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,24–2,46 (8H, m), 2,81 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,28 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,33 (3H, s), 3,57 (2H, t, J = 4,4 Hz), 6,85 (1H, d), 6,94–7,07 (3H, m), 7,11–7,19 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,7 Hz)
1049		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538,7$	0,87 (9H, s), 1,33–1,39 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,25–2,43 (8H, m), 2,75–2,88 (4H, m), 3,28 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,58 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,83–3,91 (1H, m), 4,60–4,71 (1H, m), 6,69–6,82 (3H, m), 6,90 (1H, s), 7,06 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,25–7,52 (6H, m)
1050		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 540,7$	0,87 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,26–2,49 (8H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,7 Hz), 5,07–5,23 (2H, m), 6,71–6,81 (2H, m), 6,83–6,93 (2H, m), 6,98–7,09 (2H, m), 7,11–7,28 (5H, m)
1051		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 539,7$	0,87 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,24–2,46 (8H, m), 2,81 (2H, t, J = 8,2 Hz), 3,30 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,08–4,24 (2H, m), 5,68–5,89 (1H, m), 6,48–6,59 (3H, m), 6,72–6,93 (4H, m), 6,95–7,23 (4H, m)
1052		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 538,7$	0,87 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,27–2,39 (6H, m), 2,42–2,47 (2H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,32 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,7 Hz), 4,02–4,48 (4H, m), 6,78–7,34 (11H, m)
1053 E67		(ESI)+: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490,7$	0,89 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 1,94–2,03 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 2,28–2,40 (6H, m), 2,47–2,53 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,88–2,94 (2H, m), 3,36 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,61 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,84 (2H, t, J = 6,4 Hz), 6,68 (2H, s), 6,93 (1H, s), 6,99 (3H, s)


Número de compuesto	G		RMN de ¹ H: δ (ppm)
1054		(APCI) +: [M+H] ⁺ = 526,1, 528,2	0,92 (9H, s), 1,34–1,45 (5H, m), 1,47–1,54 (5H, m), 1,55–1,78 (2H, m), 2,00–2,13 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,42–2,53 (2H, m), 2,70–2,81 (1H, m), 2,82–2,93 (2H, m), 3,03–3,13 (2H, m), 3,58–3,72 (2H, m), 6,51–6,61 (1H, m), 6,68–6,77 (1H, m), 6,90 (2H, s), 7,09 (2H, d, J = 2,2 Hz) ppm.
1055		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 617,5	0,88 (9H, s), 1,29–1,42 (2H, m), 2,24–2,43 (12H, m), 2,47–2,60 (2H, m), 2,88–3,02 (2H, m), 3,37–3,58 (2H, m), 3,59–3,71 (2H, m), 3,93 (1H, dd, J = 7,2, 13,4 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 3,2, 13,4 Hz), 4,51–4,78 (2H, m), 4,79–4,82 (1H, m), 6,80–6,90 (1H, m), 7,01–7,06 (2H, m), 7,12–7,16 (1H, m), 7,17–7,23 (1H, m), 7,28–7,39 (2H, m) ppm.
1056		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 496,5	0,89 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,36–2,42 (6H, m), 2,51–2,57 (2H, m), 2,93–3,00 (2H, m), 3,40 (2H, t, J = 4,7 Hz), 3,63 (2H, t, J = 4,4 Hz), 3,95 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,31 (2H, t, J = 4,4 Hz), 6,42–6,48 (1H, m), 5,82 (1H, dd, J = 3,0, 9,6 Hz), 7,11–7,19 (1H, m), 7,22–7,24 (1H, m), 7,31 (1H, s) ppm.








Número de compuesto	G		RMN de ¹ H
1057		(ESI)+ [M+H] ⁺ = 513,6	CDCl ₃ δ 0,05–0,09 (2H, m), 0,42–0,52 (2H, m), 0,71–0,89 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,17–2,22 (2H, m), 2,28–2,52 (6H, m), 2,79–2,86 (2H, m), 3,22–3,35 (2H, m), 3,56–3,72 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58–6,71 (2H, m), 6,75–6,90 (2H, m), 6,91 –7,06 (2H, m), 7,08–7,22 (2H, m) ppm.
1058		(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 510,7	CDCl ₃ δ 0,03–0,08 (2H, m), 0,43–0,50 (2H, m), 0,77–0,86 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,18–2,21 (2H, m), 2,36–2,47 (6H, m), 2,84 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,32 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,60 (2H, t, J = 4,9 Hz), 5,03–5,26 (2H, m), 6,74–6,78 (1H, m), 6,82–6,91 (2H, m), 6,98–7,07 (2H, m), 7,11–7,18 (2H, m), 7,19–7,24 (4H, m) ppm.
1059		(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 509,7	CDCl ₃ δ 0,03–0,08 (2H, m), 0,45–0,50 (2H, m), 0,71–0,89 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,19–2,22 (2H, m), 2,34–2,45 (6H, m), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,31 (2H, brs), 3,60 (2H, brs), 4,03–4,34 (2H, m), 5,62–5,97 (1H, m), 6,48–6,59 (3H, m), 6,72–6,93 (5H, m), 6,97–7,03 (1H, m), 7,07–7,16 (2H, m) ppm.


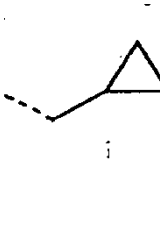

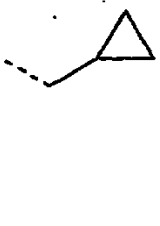
Número de compuesto	G		RMN de ¹ H
1060		(ESI)+ : [M+H] + = 508,7	CDCl ₃ δ 0,06–0,10 (2H, m), 0,47–0,54 (2H, m), 0,72–0,89 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,19–2,24 (2H, m), 2,38–2,49 (6H, m), 2,85 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,34 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,62 (2H, t, J = 4,9 Hz), 4,00–4,50 (4H, m), 6,73–7,31 (11H, m) ppm.


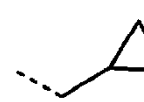



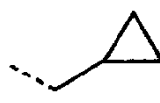

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1061 E90	H	F	H		0	(APCI)+: [M+H]+ = 517,4	0,03–0,12 (3H, m), 0,45–0,54 (3H, m), 0,77–0,91 (2H, m), 1,70–1,82 (3H, m), 1,88–2,03 (2H, m), 2,03–2,17 (1H, m), 2,22 (2H, d, J = 4,9 Hz), 2,98–3,17 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,10–4,30 (2H, m), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,53–6,79 (4H, m), 6,88–7,00 (3H, m), 7,21 (1H, s)
1062	F	H	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	0	(ESI)+: [M+H]+ = 565,3	d4-MeOH 0,95 (9H, s), 1,50–1,56 (2H, m), 1,80–1,91 (4H, m), 2,35–2,41 (1H, m), 2,52–2,58 (1H, m), 2,74–2,81 (2H, m), 3,30–3,33 (3H, m), 3,81 (3H, s), 4,00 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,32 (2H, s), 5,73 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,39–6,46 (1H, m), 6,77–6,83 (1H, m), 6,93–7,01 (3H, m), 7,12–7,18 (1H, m), 7,24 (1H, s)
1063	H	Me	Cl	CO ₂ C(CH ₃) ₃	2	(APCI)+: [M+H]+ = 621,5, 623,5	1,44 (9H, s), 1,34–1,71 (5H, m), 2,12–2,30 (2H, m), 2,32 (3H, s), 2,53–2,72 (4H, m), 3,80 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,93–4,04 (2H, m), 4,19–4,42 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,17 (1H, s), 6,57–7,20 (7H, m), 7,38 (1H, s)
1064	Cl	H	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M-Boc+H]+ = 479,4, 481,4	1,43 (9H, s), 1,47–1,62 (2H, m), 1,65–1,78 (2H, m), 2,16–2,31 (1H, m), 2,57–2,72 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,00–4,13 (2H, m), 4,33–4,36 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,18–6,24 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,67–6,70 (2H, m), 6,89–6,98 (3H, m), 7,04–7,11 (1H, m), 7,21–7,27 (2H, m)



Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1065	F	H	Me	CO ₂ C(CH ₃) ₃	1	(APCI)+: [M-Boc+H] ⁺ = 492,2	1,43 (9H, s), 1,50–1,63 (2H, m), 1,82–2,00 (2H, m), 2,01–2,11 (2H, m), 2,13–2,23 (1H, m), : 2,20 (3H, s), 2,53–2,71 (3H, m), 3,79 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,96–4,04 (3H, m), 4,19–4,42 (1H, m), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,31–6,42 (1H, m), 6,43–6,58 (2H, m), 6,78–6,83 (2H, m), 6,85–6,96 (2H, m), 7,24 (1H, s)
1066	Me	H	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	2	(APCI)+: [M-Boc+H] ⁺ = 487,5	0,91–1,12 (2H, m), 1,30–1,64 (6H, m), 1,43 (9H, s), 2,11 (3H, s), 2,22 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,48–2,64 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,93–4,09 (3H, m), 4,29–4,44 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,11 (1H, brs), 6,65–6,68 (2H, m), 6,70–6,84 (3H, m), 6,85–6,92 (1H, m), 6,99–7,05 (1H, m) 7,15 (1H, s), 7,21 (1H, s)
1067	Me	H	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	1	(APCI)+: [M-Boc+H] ⁺ = 473,5	0,91–1,11 (2H, m), 1,44 (9H, s), 1,49–1,72 (4H, m), 1,84–2,06 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,58–2,74 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93–4,06 (3H, m), 4,17–4,31 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,25 (1H, brs), 6,64–6,67 (2H, m), 6,74–6,76 (3H, m), 8,94–6,98 (1H, m). 7,01–7,08 (1H, m), 7,12 (1H, s), 7,21 (1H, s)
1068	Cl	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 563,4, 565,4	0,87 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 1,65–1,95 (5H, m), 2,08–2,14 (2H, m), 2,27–2,33 (2H, m), 2,93–2,97 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,97 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,33 (1H, d, J = 5,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,20–6,22 (1H, m), 6,66–6,71 (3H, m), 6,91–6,98 (4H, m), 7,03–7,07 (1H, m), 7,22 (1H, s)
1069	Cl	H	H		0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 533,4, 535,2	0,04–0,10 (2H, m), " 0,46–0,53 (4H, m), 0,78–0,85. (1H, m), 1,64–1,77 (4H, m), 1,93–2,16 (2H, m). 2,23 (2H, d, J = 6,7 Hz), 2,33–2,40 (1H, m), 3,05–3,10 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,30–6,32 (1H, m), 6,66–6,67 (2H, m), 6,83 (1H, s), 6,90–7,08 (3H, m), 7,22 (1H, s)
1070	H	F	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 581,4, 583,4	0,86 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 1,72–1,76 (4H, m), 1,88–1,95 (2H, m), 2,10–2,14 (1H, m), 2,28–2,34 (2H, m), 2,94–2,98 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,58–6,76 (4H, m). 6,96–7,03 (2H, m), 7,20 (1H, s)

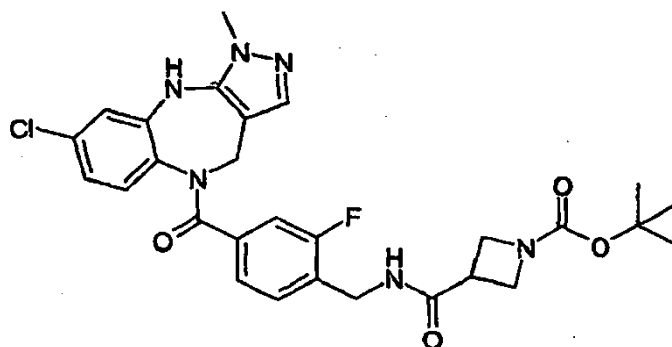
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1071	H	F	Cl		0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 551,3, 553,3	0,07–0,09 (2H, m), 0,46–0,51 (2H, m), 0,80–0,84 (1H, m), 1,73–1,78 (4H, m), 1,93–1,99 (2H, m), 2,10–2,15 (1H, m), 2,24 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,51–2,53 (1H, brs), 3,07–3,11 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,24 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,77 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,55–6,77 (5H, m), 6,96–7,04 (2H, m), 7,21 (1H, s)
1072	H	F	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 561,4	0,87 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 1,73–1,81 (4H, m), 1,89–2,02 (2H, m), 2,10–2,14 (4H, m), 2,29–2,35 (2H, m), 2,94–2,98 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,20–4,25 (2H, m), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 1,2, 8,2 Hz), 6,52–7,00 (6H, m), 7,20 (1H, s)
1073	H	F	Me		0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 531,4	0,05–0,10 (2H, m), 0,46–0,53 (2H, m), 0,79–0,83 (1H, m), 1,72–1,79 (4H, m), 1,95–2,04 (2H, m), 2,08–2,14 (4H, m), 2,22–2,26 (2H, m), 2,90–2,92 (1H, brs), 3,06–3,10 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 4,6 Hz), 4,18–4,23 (2H, m), 5,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 1,2, 8,2 Hz), 6,57–6,97 (6H, m), 7,18 (1H, s)
1074	F	H	Me		0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 531,4	0,09–0,15 (2H, m), 0,49–0,57 (2H, m), 0,79–0,92 (1H, m), 1,72–1,84 (4H, m), 1,99–2,19 (3H, m), 2,21 (3H, s), 2,26–2,33 (2H, m), 3,10–3,16 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,24 (1H, brs), 6,36 (1H, s), 6,48–6,58 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,87–7,01 (3H, m), 7,21 (1H, s)
1075	F	H	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 561,4	0,87 (9H, s), 1,36–1,43 (2H, m), 1,62–1,81 (4H, m), 1,96–1,17 (3H, m), 2,20 (3H, s), 2,33–2,40 (2H, m), 2,97–3,02 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,19 (1H, brs), 6,39 (1H, s), 6,47–6,57 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,86–7,00 (3H, m), 7,21 (1H, s)
1076	H	F	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 547,4	0,87 (9H, s), 1,34–1,40 (2H, m), 1,68–1,77 (4H, m), 1,97–2,03 (2H, m), 2,03–2,19 (1H, m), 2,28–2,38 (2H, m), 2,52 (2H, s), 2,90–3,00 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,18 (1H, t, J = 6,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,57–6,72 (4H, m), 6,75 (1H, s), 6,90–7,02 (4H, m)
1077	H	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 533,5, 535,5	0,35–0,45 (3H, m), 0,68–0,80 (3H, m), 0,98–1,15 (2H, m), 1,81–2,10 (4H, m), 2,46–2,55 (1H, m), 2,91–3,00 (4H, m), 3,60–3,75 (3H, m), 3,78 (3H, s), 4,02 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,69 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,59–6,70 (1H, m), 6,91–7,20 (6H, m), 7,25 (1H, s)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1078	H	Cl	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 563,5, 565,7	0,87 (9H, s), 1,31–1,48 (3H, m), 167–1,82 (4H, m), 1,93–2,22 (2H, m), 2,28–2,47 (3H, m), 2,90–3,10 (3H, m), 3,67 (3H, s), 4,03 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,10–4,21 (2H, m), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,56–6,70 (2H, m), 6,70–6,85 (1H, m), 6,85–6,95 (4H, m), 7,22 (1H, s)
1079	H	Me	H		0	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 513,5	0,05–0,07 (3H, m), 0,48–0,51 (3H, m), 0,83–0,85 (2H, m), 1,61–2,00 (7H, m), 2,22 (2H, d, J = 6,4 Hz), 2,31 (3H, s), 3,00–3,15 (2H, m), 3,71 (3H, s), 4,03 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,42 (1H, s), 6,60–6,87 (4H, m), 6,90–7,10 (2H, m) ppm.
1080	H	Me	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 543,5	5 0,93 (9H, s), 1,28–1,37 (5H, m), 1,43–1,52 (2H, m), 1,71–1,91 (3H, m), 2,29 (3H, s), 2,30–2,40 (2H, m), 2,60–2,68 (2H, m), 3,12–3,23 (2H, m), 3,62–3,73 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,00 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,73 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,59–6,66 (1 H, m), 6,78–6,85 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,01–7,15 (1H, m), 7,24 (1H, s), 7,25–7,30 (1H, m)
1081	H	Cl	Cl		0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 567,3	0,04–0,09 (2H, m), 0,46–0,51 (2H, m), 0,74–0,89 (1H, m), 1,63–1,84 (2H, m), 1,89–2,04 (2H, m), 2,05–2,21 (1H, m), 2,23 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,04–3,15 (4H, m), 3,61 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,10–4,19 (2H, m), 4,31–4,38 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 6,70–6,84 (3H, m), 6,96–7,11 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,73 (1H, s)
1082	H	Me	Cl		0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,4, 549,4	0,03–0,09 (2H, m), 0,44–0,49 (2H, m), 0,78–0,84 (1H, m), 1,68–1,85 (4H, m), 1,94–2,10 (2H, m), 2,10–2,24 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 3,04–3,13 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,17 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 5,7 Hz), 5,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,49–6,65 (3H, m), 6,71–6,83 (2H, m), 6,87–7,02 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,57 (1H, s)
1083	H	Cl	Me		0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,3, 549,3	d4-MeOH: 0,30–0,36 (2H, m), 0,65–0,71 (2H, m), 0,96–1,10 (1H, m), 1,82–2,04 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,38–2,49 (1H, m), 2,68–2,84 (4H, m), 3,49 (2H, brd, J = 12,6 Hz), 3,76 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, s), 5,67 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 1,5, 8,2 Hz), 6,83 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,94–7,11 (3H, m), 7,16 (1H, s), 7,22 (1H, s)

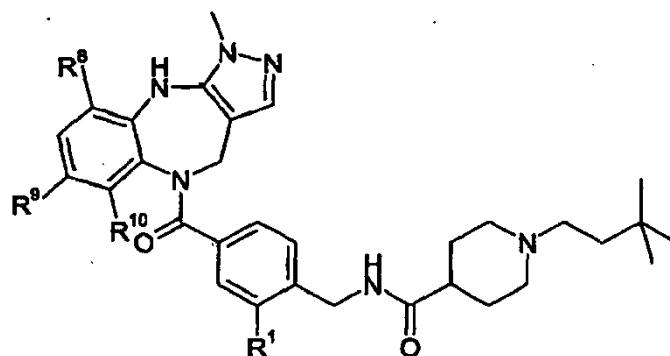
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1084	H	Me	Me		0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 527,4	0,05–0,09 (2H, m), 0,45–0,52 (2H, m), 0,72–0,86 (1H, m), 1,62–1,84 (4H, m), 1,97–2,11 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,11–2,24 (1H, m), 2,25 (2H, d, J = 5,7 Hz), 2,26 (3H, s), 3,06–3,17 (2H, m), 3,66 (3H, s), 3,94 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,17 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,37 (1H, d, J = 5,7 Hz), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,31–6,83 (7H, m), 7,19 (1H, s)
1085	H	Cl	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 597,3	0,87 (9H, s), 1,33–1,41 (2H, m), 1,63–1,98 (6H, m), 2,07–2,17 (1H, m), 2,26–2,32 (2H, m), 2,92–2,96 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,08–4,23 (2H, m), 4,34–4,37 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 6,70–6,98 (5H, m), 7,17 (1H, s), 7,73 (1H, s)
1086 n	H	Me	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 577,4, 579,3	0,87 (9H, s), 1,33–1,41 (2H, m), 1,68–1,98 (6H, m), 2,03–2,17 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,27–2,33 (2H, m), 2,93–2,97 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,17–4,19 (2H, m), 4,37–4,39 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,40–7,17 (6H, m), 7,19 (1H, s), 7,47 (1H, s) ppm.
1087	H	Cl	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 577,4, 579,4	δ 0,88 (9H, s), 1,34–1,42 (2H, m), 1,67–2,22 (7H, m), 2,07 (3H, s), 2,27–2,33 (2H, m), 2,93–2,97 (2H, m), 3,65 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,13–4,20 (2H, m), 4,34–4,37 (1H, m), 5,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 1,2, 8,2 Hz), 6,67–6,80 (5H, m), 6,92–6,93 (1H, m), 7,19 (1H, s)
1088	H	Me	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 557,4	0,87 (9H, s), 1,33–1,41 (2H, m), 1,65–2,04 (7H, m), 2,07 (3H, s), 2,22–2,34 (5H, m), 2,92–3,00 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,16–4,19 (2H, m), 4,36–4,39 (1H, m), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,34–7,14 (7H, m), 7,19 (1H, s)
1089	F	H	H		0	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 517,5	d4-MeOH: 0,14–0,19 (2H, m), 0,53–0,59 (2H, m), 0,87–0,90 (1H, m), 1,73–1,81 (4H, m), 2,14–2,24 (3H, m), 2,35–2,37 (2H, m), 3,16–3,21 (2H, m), 3,79 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, s), 5,75 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,65–6,77 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,07–7,15 (2H, m), 7,20–7,24 (2H, m)
1090	F	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 547,5	0,86 (9H, s), 1,32–1,39 (2H, m), 1,69–1,92 (3H, m), 2,04–2,10 (2H, m), 2,25–2,31 (1H, m), 2,58 (1H, m), 2,90–2,94 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,25–4,28 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,37–6,39 (1H, m), 6,65 (2H, m), 6,83–7,03 (5H, m), 7,14 (1H, s), 7,20 (1H, s)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1091	Cl	H	Me		0	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,4, 549,4	d4-MeOH: 0,14-d4-MeOH: 0,14-0,20 (2H, m), 0,52-0,60 (2H, m), 0,90 (1H, m), 1,76-1,84 (4H, m), 2,16-2,32 (6H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,32 (2H, s), 5,73 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 1,0, 8,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,11 (2H, s), 7,20-7,23 (2H, m)
1092	Cl	H	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 577,3, 579,3	0,86 (9H, s), 1,33-1,40 (2H, m), 1,70-1,92 (6H, m), 2,12-2,14 (4H, m), 2,28-2,34 (2H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,70 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28-4,32 (2H, m), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,45-6,54 (2H, m), 6,79-6,89 (4H, m), 7,17 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1093	Cl	H	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 597,2	0,86 (9H, s), 1,33-1,39 (2H, m), 1,68-1,90 (6H, m), 2,13 (1H, m), 2,26-2,32 (2H, m), 2,93-2,97 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,32 (2H, m), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,56 (2H, s), 6,87-6,97 (2H, m), 7,02 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,21 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,64 (1H, s)
1094	F	H	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 581,3, 583,3	0,85 (9H, s), 1,35-1,41 (2H, m), 1,76 (4H, m), 2,01-2,14 (3H, m), 2,34-2,40 (2H, m), 2,97-3,01 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,94 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,27 (2H, m), 5,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,54 (2H, s), 6,81-6,97 (3H, m), 7,05 (1H, s), 7,17 (1H, s), 8,08 (1H, s)
1095	Me	H	Cl		0	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 547,4, 549,4	d6-DMSO: 0,15-0,24 (2H, m), 0,48-0,59 (2H, m), 0,84-1,03 (1 H, m), 1,61-1,88 (4H, m), 2,14 (3H, s), 2,20-2,80 (4H, m), 3,16-3,46 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,06-4,23 (2H, m), 5,63 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 2,0, 8,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05 (1H, s), 7,18 (1H, s), 7,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,26 (1H, s), 8,82 (1H, s)
1096	Cl	H	Cl		0	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 567,2	d6-DMSO: 0,15-0,22 (2H, m), 0,50-0,52 (2H, m), 0,89 (1H, m), 1,60-1,82 (6H, m), 2,13-2,34 (3H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,25 (2H, m), 5,62 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,84 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 7,20 (2H, s), 7,38 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,34 (1H, m), 8,82 (1H, s)

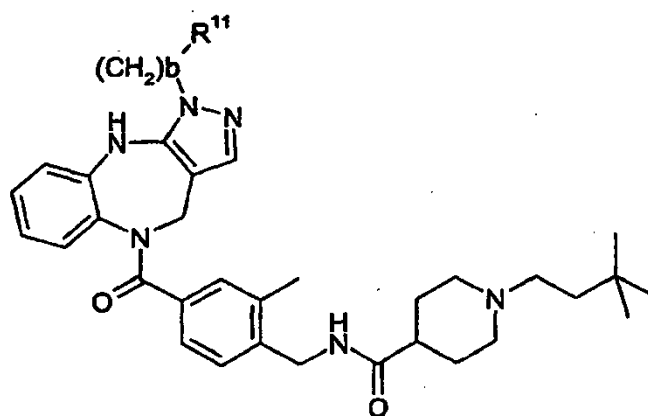
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1097	F	H	Cl		0	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 551,3, 553,3	d6-DMSO: 0,04–0,06 (2H, m), 0,43–0,45 (2H, m), 0,78–0,81 (1H, m), 1,53–1,66 (5H, m), 1,90 (1H, m), 2,07–2,16 (3H, m), 2,98 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,19 (2H, m), 5,61 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2,2, 8,4 Hz), 6,82 (1 H, d, J = 8,4 Hz), 6,90–6,94 (2H, m), 7,05–7,11 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,37 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,25 (1H, m), 8,80 (1H, s)
1098	Me	H	Me		0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 527,4	d4-MeOH: 0,32–0,45 (2H, m), 0,68–0,80 (2H, m), 1,01–1,19 (1H, m), 1,78–2,15 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,81–3,20 (4H, m), 3,51–3,78 (3H, m), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,96 (3H, s), 4,26 (2H, s), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,52–6,71 (2H, m), 6,99–7,13 (4H, m), 7,61 (1H, s)
1099	Me	H	Cl	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 577,4, 579,4	0,88 (9H, s), 1,38–1,45 (2H, m), 1,72–1,94 (4H, m), 2,01–2,18 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,39–2,45 (2H, m), 2,96–3,05 (2H, m), 3,09–3,22 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 4,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,13 (1H, brs), 6,57–6,61 (2H, m), 6,80–6,84 (3H, m), 7,03 (1H, s), 7,08 (1H, s), 7,21 (1H, s)
1100	Me	H	Me	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 557,5	0,88 (9H, s), 1,38–1,45 (2H, m), 1,67–1,83 (4H, m), 1,94–2,23 (2H, m), 2,07 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,35–2,44 (2H, m), 2,93–3,15 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,19–4,25 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,19 (1H, brs), 6,45–6,55 (3H, m), 6,77–6,83 (3H, m), 7,06 (1H, s), 7,19 (1H, s)



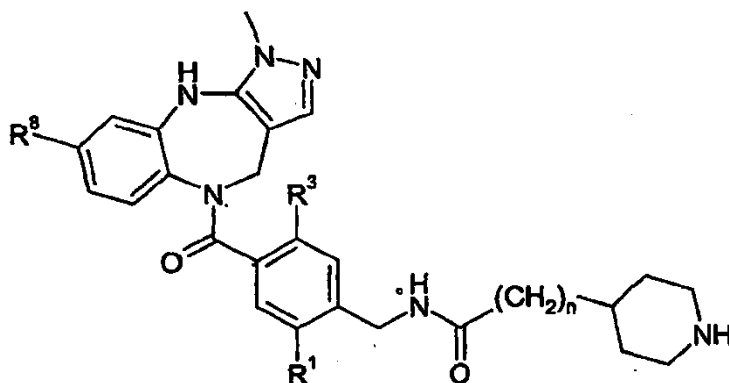
Número de compuesto	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1101	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,2	1,41(9H, s), 3,13–3,30(2H, m), 3,73 (2H, s), 3,80–4,15 (6H, m), 4,18–4,34 (2H, m), 5,77 (1H, m), 6,58 (2H, s), 6,73–6,87 (2H, m), 6,87–6,99 (1H, m), 7,08 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,82 (1H, s)



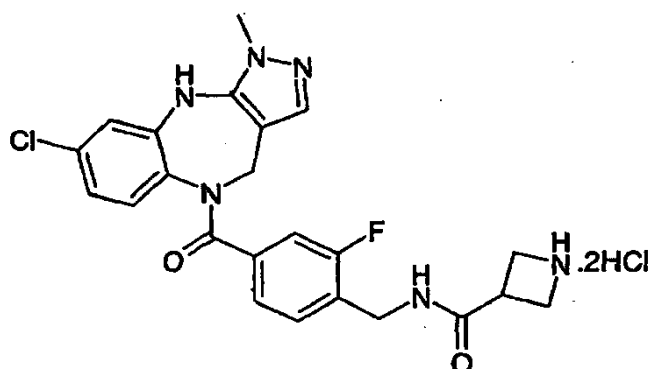
Número de compuesto	R ¹	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1102	Me	Me	H	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 557,6	0,89 (9H, s), 1,46–1,56 (2H, m), 1,78–2,06 (7H, m), 2,20–2,62 (8H, m), 3,10–3,20 (2H, m), 3,88 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,28–6,40 (1H, m), 6,55–6,68 (2H, m), 6,79–6,88 (2H, m), 6,90–7,04 (2H, m), 7,25 (1H, s)
1103	Me	H	Me	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 557,4	0,88 (9H, s), 1,36–1,46 (2H, m), 1,68–1,90 (4H, m), 2,03 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,26–2,43 (4H, m), 2,95–3,05 (2H, m), 3,65–3,75 (1 H, m), 3,78 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,25–4,35 (2H, m), 5,86 (1 H, d, J = 14,7 Hz), 6,02–6,12 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,82 (1H, s), 6,82–6,94 (4H, m), 7,12 (1H, s)
1104	F	Me	H	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 561,4	0,91 (9H, s), 1,79–2,00 (2H, m), 2,10–2,34 (1H, m), 2,42' (3H, s), 2,50–2,73 (1H, m), 2,83–2,97 (2H, m), 2,98–3,12 (3H, m), 3,13–3,33 (1H, m), 3,35–3,52 (1H, m), 3,53–3,70 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,14–4,42 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,08 (1 H, s), 6,40–6,70 (2H, m), 6,72–7,06 (4H, m), 7,43 (1H, s)



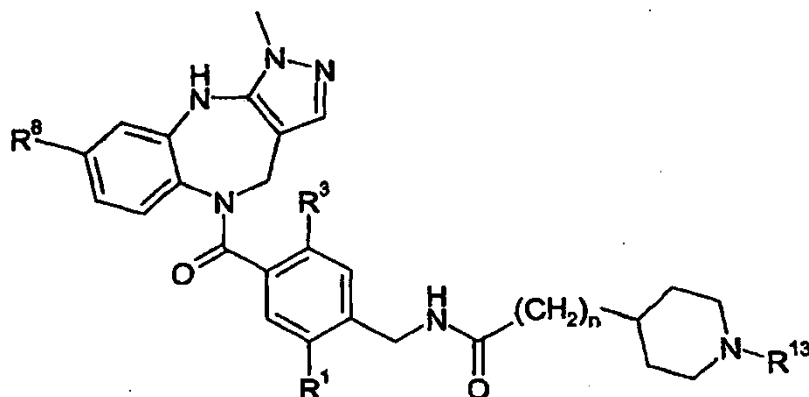
Número de compuesto	b	R ¹¹	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1105	3	Me	585,4	0,88 (9H, s), 0,97 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,03–1,05 (4H, m), 1,07–1,95 (6H, m), 2,00–2,25 (5H, m), 2,35–2,50 (2H, m), 3,00–3,12 (3H, m), 3,97 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,06 (2H, t, J = 6,8 Hz), 4,26 (2H, d, J = 4,7 Hz) 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz) 5,95–6,05 (1H, m) 6,24, (1H, s), 6,67–6,73 (2H, m), 6,80–6,98 (3H, m), 7,05–7,15 (2H, m)
1106	1	Me	557,4	0,87 (9H, s), 1,36–1,52 (5H, m), 1,68–1,90 (4H, m), 1,92–2,16 (6H, m), 2,32–2,42 (2H, m), 2,96–3,06 (2H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,46 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,80–5,90 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,63–6,74 (2H, m), 6,79–7,00 (3H, m), 7,02–7,12 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,24 (1H, s)



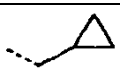
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1107 E91	Me	H	H	1	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 473,5	d4-MeOH 1,35–1,54 (3H, m), 1,89 (2H, d, J = 13,6 Hz), 1,92–2,11 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,18–2,24 (1H, m), 2,92–3,02 (2H, m), 3,29–3,39 (2H, m), 3,99–4,04 (1H, m), 4,04 (3H, s), 4,27 (2H, s), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,84–6,86 (2H, m), 6,98–7,07 (3H, m), 7,20–7,27 (1H, m), 7,40 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,03 (1H, s)
1108	H	Me	Cl	2	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 521,6, 523,5	d4-MeOH 1,28–1,41 (1H, m), 1,42–1,67 (2H, m), 1,85–1,91 (2H, m), 2,20–2,33 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,78–2,94 (1H, m), 3,27–3,39 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, s), 5,71 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,53–6,61 (1H, m), 6,74–6,81 (1H, m), 6,83–6,94 (2H, m), 7,00–7,04 (1H, m), 7,22–7,25 (2H, m)
1109	Cl	H	H	0	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 479,4, 481,4	d4-MeOH 1,78–2,07 (2H, m), 2,52–2,71 (1H, m), 2,96–3,12 (2H, m), 3,19–3,32 (2H, m), 3,35–3,43 (2H, m), 4,04 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,05 (3H, s), 4,35 (2H, s), 5,87 (1H, d, 6,86–6,90 (2H, m), 7,11–7,19 (2H, m), 7,22–7,28 (2H, m), 7,42–7,45 (1H, m), 8,05 (1H, s)
1110	F	H	Me	1	(ESI)+:[M+H] ⁺ = 491,6	d4-MeOH 1,34–1,53 (2H, m), 1,85–1,91 (2H, m), 1,93–2,17 (1H, m), 2,20–2,23 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,91–3,02 (2H, m), 3,30–3,38 (2H, m), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,02 (3H, s), 4,32 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,67–6,78 (2H, m), 6,95–7,03 (2H, m), 7,12–7,23 (2H, m), 8,01 (1H, s)
1111	Me	H	H	2	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 487,4	d4-MeOH: 1,29–1,48 (2H, m), 1,50–1,64 (3H, m), 1,82–1,98 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,18–2,31 (2H, m), 2,85–2,99 (2H, m), 3,30–3,38 (2H, m), 3,94–4,05 (1H, m), 4,05 (3H, s), 4,26 (2H, s), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,85 (2H, s), 7,00–7,09 (3H, m), 7,19–7,28 (1H, m), 7,40–7,43 (1H, m), 8,04 (1H, s)

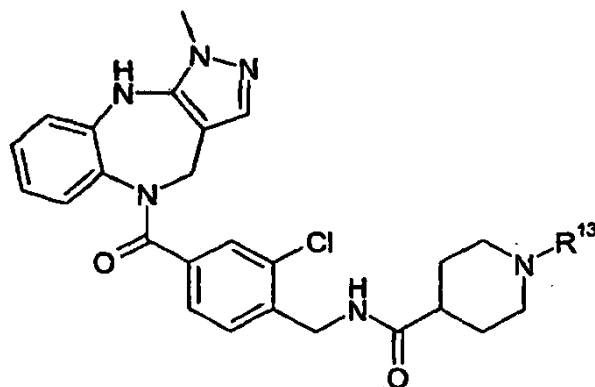


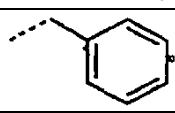
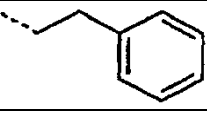
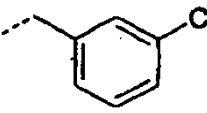
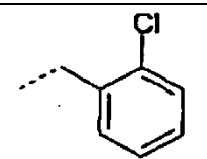
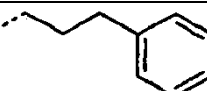
Número de compuesto	MS	RMN de ^1H : δ (ppm)
1112	(ESI) $^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 469,2, 471,2	d4-MeOH 3,57–3,72 (1H, m), 3,98 (3H, s), 4,04 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,17 (4H, d, J = 8,2 Hz), 4,36–4,42 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 15,3 Hz), 6,82–6,92 (2H, m), 6,96–7,08 (2H, m), 7,18–7,32 (1H, m), 7,41 (1 H, s), 7,92 (1H, s), 8,56–8,64

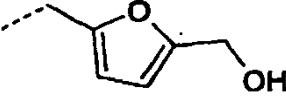
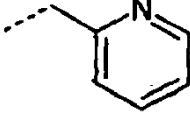
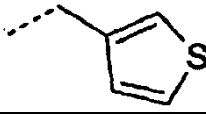
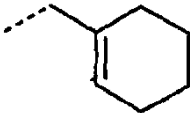
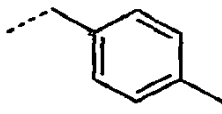
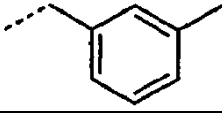
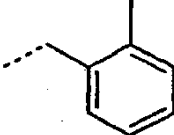
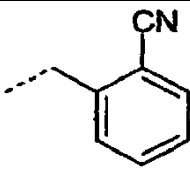
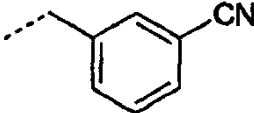
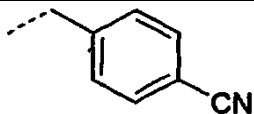
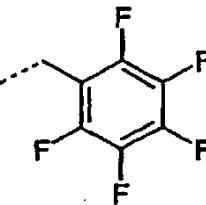


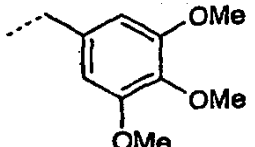
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ^1H : δ (ppm)
1113 E92	Me	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	1	(APCI) $^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 557,5	0,86 (9H, s), 1,11–1,29 (2H, m), 1,34–1,41 (2H, m), 1,58–1,64 (2H, m), 1,65–1,86 (1H, m), 1,89–2,01 (2H, m), 2,04 (3H, s), 2,29–2,36 (2H, m), 2,80–2,91 (4H, m), 3,64 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,19 (2H, d, J = 4,0 Hz), 5,83 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,51–6,68 (3H, m), 6,75–6,81 (2H, m), 6,91–7,02 (3H, m), 7,10–7,17 (2H, m)
1114	Me	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	2	(APCI) $^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 571,5	0,87 (9H, s), 1,13–1,28 (3H, m), 1,34–1,40 (2H, m), 1,43–1,68 (4H, m), 1,78–1,89 (2H, m), 2,06 (3H, s), 2,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,23–2,30 (2H, m), 2,88 (2H, d, J = 10,9 Hz), 3,66 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,08 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,61–6,68 (2H, m), 6,76–6,87 (3H, m), 6,95–7,05 (2H, m), 7,07 (1 H, s), 7,20 (1 H, s)

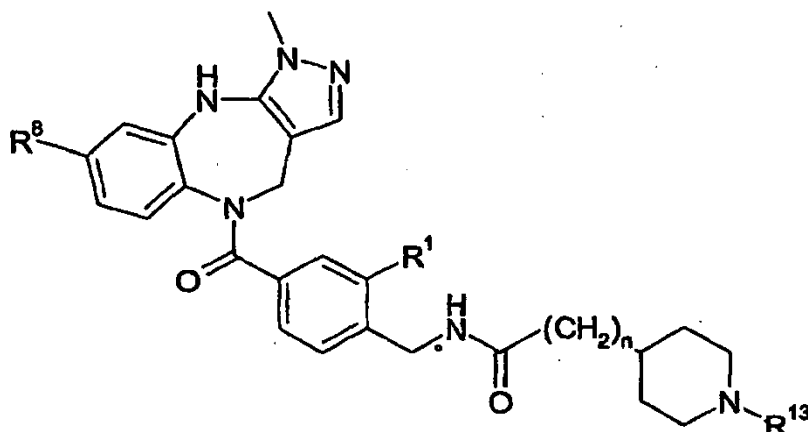
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁸	R ¹³	n	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1115	Me	H	H	CH ₂ CH ₂ C(CH ₃) ₃	0	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 543,4	0,88 (9H, s), 1,35–1,42 (2H, m), 1,57–2,00 (6H, m), 2,12 (3H, s), 2,29–2,32 (2H, m), 2,92–3,03 (2H, m), 3,14–3,15 (1H, m), 3,80 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,58–5,72 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,11 (1H, s), 6,70 (2H, d, J = 4,2 Hz), 6,82–6,96 (3H, m), 7,03–7,14 (1H, m), 7,14 (1H, s)
1116	Me	H	H		0	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 513,3	0,12–0,14 (2H, m), 0,53–0,56 (2H, m), 0,78–0,97 (1H, m), 1,48–2,01 (6H, m), 2,17 (3H, s), 2,18–2,24 (2H, m), 2,32 (2H, d, J = 6,7 Hz), 3,12–3,16 (2H, m), 3,80 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,88 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,05–6,18 (1H, m), 6,42–6,43 (1H, m), 6,68 (2H, d, J = 4,0 Hz), 6,80–6,89 (2H, m), 6,97–7,02 (1H, m), 7,03–7,13 (2H, m)

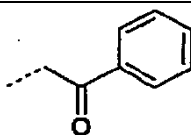
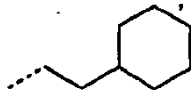
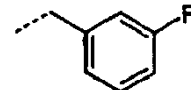
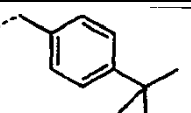
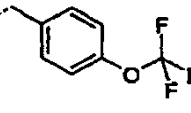
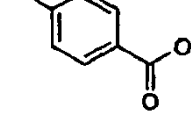


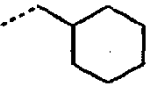
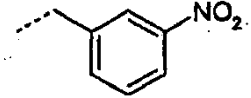
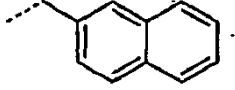

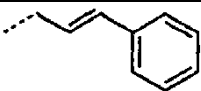
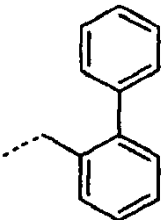
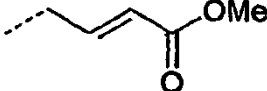
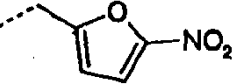
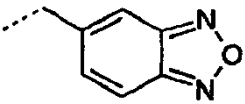
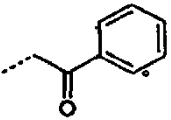
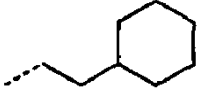
Número de compuesto	R ¹³	MS
1117 E93	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 521,4
1118		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 569,3
1119		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,4
1120		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,3
1121		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,4
1122	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,4
1123		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 597,4

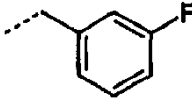
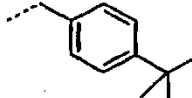
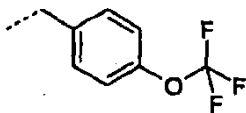
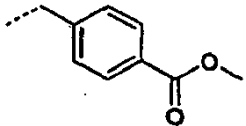
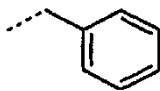
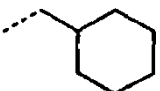
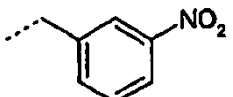
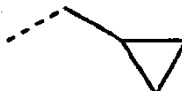
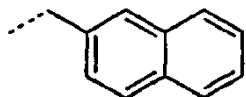
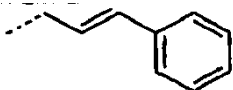
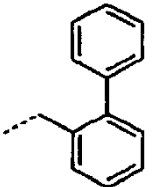
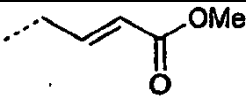
Número de compuesto	R ¹³	MS
1124	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,4
1125	CH ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 549,4
1126		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,4
1127		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 570,3
1128		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 575,3
1129		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 573,4
1130		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,3
1131		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,4
1132		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 583,4
1133		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 594,4
1134		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 594,4
1135		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 594,2
1136		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 659,4

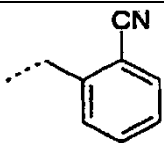
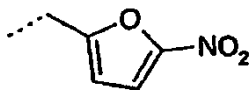
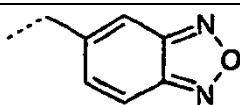
Número de compuesto	R ¹³	MS
1137		(ESI)+: [M+H]+ = 659,5

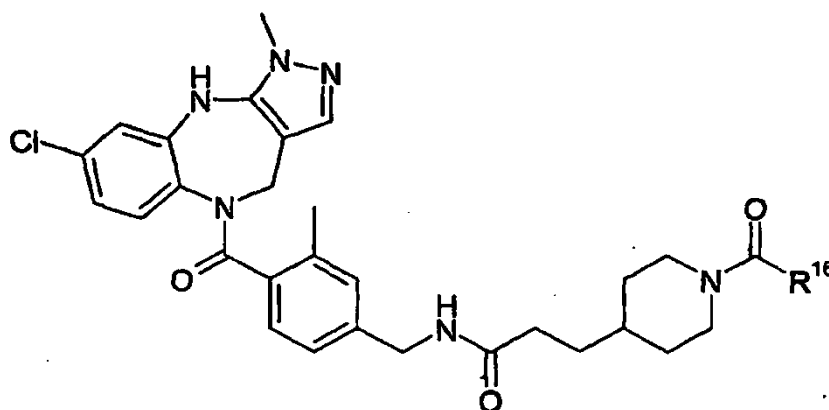


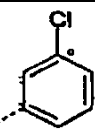
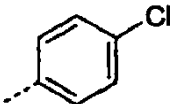
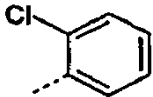
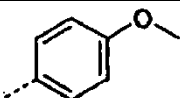
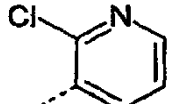
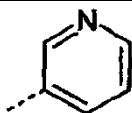
Número de compuesto	R ¹	R ⁸	R ¹³	n	MS
1138 E94	F	Me	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	1	(ESI)+: [M+H]+ = 575,7
1139	Cl	H	CH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₃	0	(ESI)+: [M+H]+ = 563,3
1140	Cl	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	0	(ESI)+: [M+H]+ = 535,3
1141	Cl	H	CH ₂ (CH ₂) ₃ OH	0	(ESI)+: [M+H]+ = 551,3
1142	Cl	H	CH ₂ (CH ₂) ₂ CN	0	(ESI)+: [M+H]+ = 546,3
1143	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 597,3
1144	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 589,3
1145	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 587,3
1146	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 625,4
1147	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 653,3
1148	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 627,3

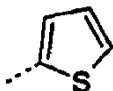
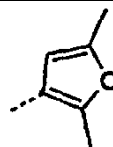
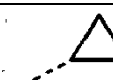
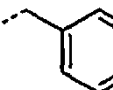
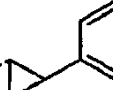
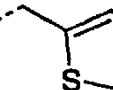
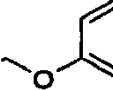
Número de compuesto	R ¹	R ⁸	R ¹³	n	MS
1149	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 575,3
1150	Cl	H	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	0	(ESI)+: [M+H]+ = 579,3
1151	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CN	0	(ESI)+: [M+H]+ = 532,2
1152	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	0	(ESI)+: [M+H]+ = 537,3
1153	Cl	H	CH ₂ CN	0	(ESI)+: [M+H]+ = 518,2
1154	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 614,3
1155	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 619,3
1156	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 519,2
1157	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 595,3
1158	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 645,4
1159	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 577,3
1160	Cl	H	CH ₂ COC(CH ₃) ₃	0	(ESI)+: [M+H]+ = 577,3
1161	Cl	H	CH ₂ CONH ₂	0	(ESI)+: [M+H]+ = 536,2
1162	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 604,3
1163	Cl	H		0	(ESI)+: [M+H]+ = 611,3
1164	F	Me	CH ₂ (CH ₂) ₂ CH ₃	1	(ESI)+: [M+H]+ = 547,6
1165	F	Me	CH ₂ (CH ₂) ₃ OH	1	(ESI)+: [M+H]+ = 563,7
1166	F	Me	CH ₂ (CH ₂) ₂ CN	1	(ESI)+: [M+H]+ = 558,8
1167	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 609,8
1168	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 601,8

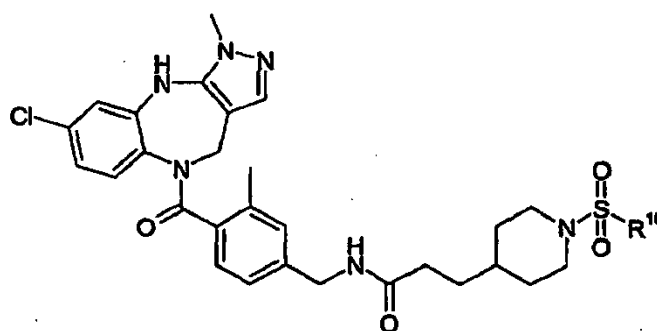
Número de compuesto	R ¹	R ⁸	R ¹³	n	MS
1169	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 599,7
1170	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 637,9
1171	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 665,7
1172	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 639,8
1173	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 581,7
1174	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 587,8
1175	F	Me	CH ₂ CO ₂ CH(CH ₃) ₂	1	(ESI)+: [M+H]+ = 591,7
1176	F	Me	CH ₂ CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1	(ESI)+: [M+H]+ = 561,6
1177	F	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	1	(ESI)+: [M+H]+ = 549,6
1178	F	Me	CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃	1	(ESI)+: [M+H]+ = 563,5
1179	F	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₂ F	1	(ESI)+: [M+H]+ = 551,5
1180	F	Me		1	(ESI)+: (M+H)+ = 626,8
1181	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 545,6
1182	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 631,8
1183	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 607,7
1184	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ = 657,7
1185	F	Me		1	(ESI)+: [M+H]+ =


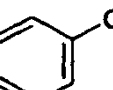
Número de compuesto	R ¹	R ⁸	R ¹³	n	MS
1186	F	Me		1	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 606,8
1187	F	Me	CH ₂ COC(CH ₃) ₃	1	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,7
1188	F	Me	CH ₂ CONH ₂	1	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 548,5
1189	F	Me		1	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 616,7
1190	F	Me		1	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 623,6

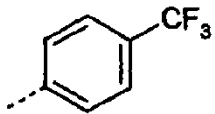
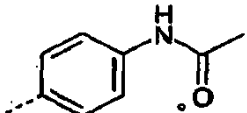
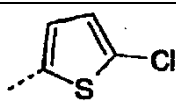
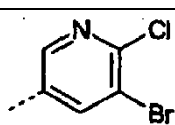


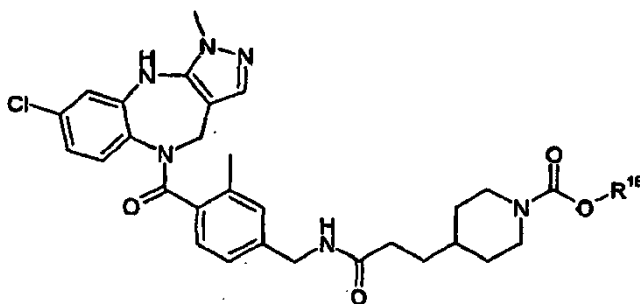
Número de compuesto	R ¹⁶	MS
1191 E95	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 577,4
1192		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 660,7
1193		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 660,4
1194		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 659,5
1195		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 655,5
1196		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 660,6
1197		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 626,3

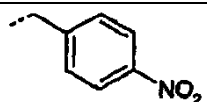
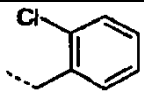
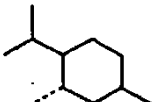
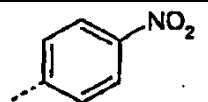

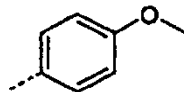

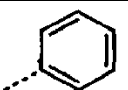
Número de compuesto	R ¹⁶	MS
1198		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 631,4
1199		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 643,3
1200	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 591,3
1201		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 589,4
1202	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,2
1203	CH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 619,3
1204	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ CH ₂ CH ₂ C H ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 648,7
1205		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 639,4
1206		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 665,5
1207		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 645,3
1208		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 655,4
1209	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CO ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 663,5

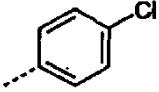
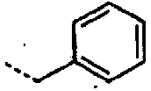
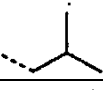

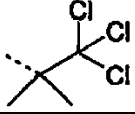

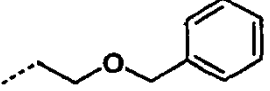


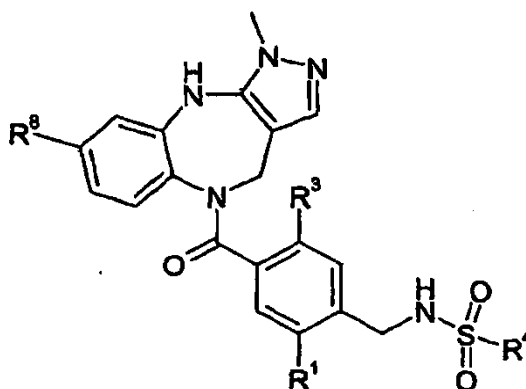
Número de compuesto	R ¹⁶	MS
1210 E96	CH ₂ CH ₃	
1211		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 661,2
1212		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 686,2

Número de compuesto	R ¹⁶	MS
1213		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 729,3
1214		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 718,4
1215		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 701,2
1216		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 776,4
1217	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 641,4



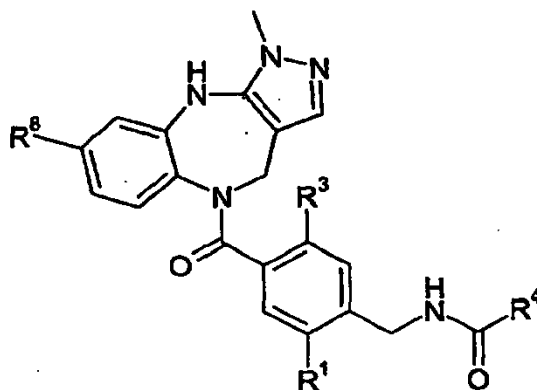
Número de compuesto	R ¹⁶	MS
1218 E97		
1219		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 689,4, 691,4
1220		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 703,6, 705,6
1221		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 686,3, 688,3
1222		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 605,4, 607,4
1223		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 671,3
1224		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 603,4, 605,4
1225		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 641,5

Número de compuesto	R ¹⁶	MS
1226		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 675,4, 677,4
1227		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 655,5, 657,5
1228		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 621,3, 623,3
1229		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 593,4
1230		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 725,4,
1231	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 579,4, 581,4
1232		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 591,1
1233		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 699,5, 701,5

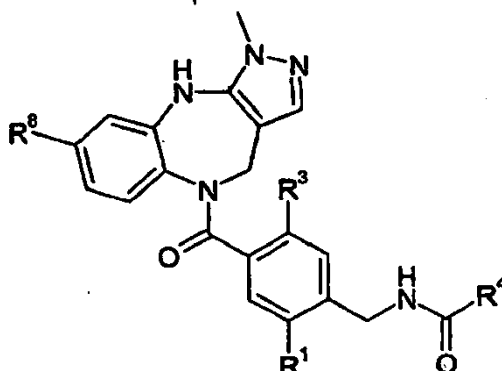


Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1234 E98	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Me	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 472,4	0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65–1,78 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,83 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,75 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,21 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,90 (1H, brs), 5,83 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,24 (1H, s), 6,48–6,58 (2H, m), 6,77 (1H, s), 6,93–7,02 (2H, m), 7,06–7,12 (1H, m), 7,21 (1H, s)
1235	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 508,3	0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,68–1,83 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,69 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 6,4 Hz), 5,56 (1H, t, J = 6,4 Hz), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58–6,62 (2H, m), 6,94 (1 H, dd, J = 1,5, 7,9 Hz), 7,04 (1H, s), 7,09 (1H, s), 7,16–7,20 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 1,5 Hz)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1236	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	(APCI)+:[M+H] ⁺ = 492,3, 494,3	0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,68–1,79 (2H, m), 2,85, (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,77 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,25 (2H, d, J = 6,2 Hz), 4,80 (1H, t, J = 6,2 Hz), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,38 (1H, s), 6,60–6,66 (2H, m), 6,94–7,03 (3H, m), 7,17–7,24 (2H, m)






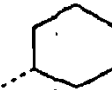

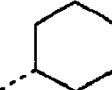
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1237 E99	F	H	H	Me	(ESI)+ :[M+H] ⁺ = 394,2	2,20 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,30–4,40 (2H, m), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,31–6,42 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,47–6,59 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,88–7,03 (3H, m), 7,21 (1H, s), 8,16 (1H, s)
1238	Cl	H	H	Cl	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 430,2	3,69 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,40–4,55 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,28–6,41 (1H, m), 6,56–6,68 (2H, m), 6,78 (1H, s), 6,90–7,14 (3H, m), 7,23 (1H, s), 7,30 (1H, s), 8,20 (1H, s)
1239	F	H	H	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 414,2, 416,2	3,72 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,33–4,44 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,52–6,56 (1H, m), 6,61 (2H, s), 6,87–6,94 (2H, m), 7,01–7,07 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,21 (1H, s), 8,16 (1H, s)

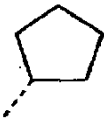

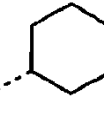







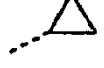

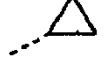

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁵	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1240 E100	F	H		Me	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 434,2	0,65–0,69 (2H, m), 0,85–0,88 (2H, m), 1,37–1,43 (1H, m), 2,08 (3H, s), 3,64 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28–4,31 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,78–6,96 (4H, m), 7,15 (1H, s), 7,17 (1H, s)
1241 E101	Me	H		Me	(ESI)+:[M+H] ⁺ = 430,4	0,62–0,71 (2H, m), 0,81–0,89 (2H, m), 1,39–1,50 (1H, m), 2,04 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,66 (3H, s), 3,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,22 (2H, d, J = 2,0 Hz), 5,82 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 6,46 (2H, q, J = 7,9 Hz), 6,68–6,87 (4H, m), 7,06 (2H, s)
1242 E102	F	H		Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 454,2, 456,2	0,62–0,80 (2H, m), 0,88–1,00 (2H, m), 1,31–1,47 (1H, m), 3,69 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,51 (1 H, t, J = 5,4 Hz), 6,61 (2H, s), 6,82–7,08 (4H, m), 7,17 (1H, s), 7,21 (1H, s)
1243 E103	F	H	CH ₂ CH ₃	Cl	(ESI)+:[M+H] ⁺ = 442,1, 444,2	1,12 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,21 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,76 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,94 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,58–6,67 (3H, m), 6,89–7,00 (3H, m), 7,07 (1 H, t, J = 7,4 Hz), 7,23 (1H, s)
1244 E104	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 456,3, 458,3	0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,56–1,69 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,71 (3H, s), 3,96 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,23 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,59–6,64 (2H, m), 6,87–6,94 (2H, m), 7,01–7,06 (2H, m), 7,19 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1245 E105	F	H	CH(CH ₃) ₂	Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 456,3, 458,2	1,11 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,29–2,42 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,95 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,06 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,60–6,63 (2H, m), 6,88–7,08 (5H, m), 7,22 (1H, s)
1246 E106	Cl	H		Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 470,2	0,71–0,74 (2H, m), 0,90–0,91 (2H, m), 1,40–1,43 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,56 (3H, m), 6,90–7,04 (4H, m), 7,21 (1H, s), 7,26 (1H, s)


Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1247 E107	Cl	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 472,3	0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60–1,65 (2H, m), 2,16 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,36 (2H, t, J = 3,5 Hz), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,59 (2H, s), 6,91 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,98 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,03 (2H, s), 7,20 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,60 (1H, s)
1248 E108	Cl	H	CH(CH ₃) ₂	Cl	(APCI)+:[M +H] ⁺ = 472,3	1,09–1,13 (6H, m), 2,30–2,50 (1H, m), 3,70 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 4,0 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,25 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,60 (2H, s), 6,85–7,04 (3H, m), 7,22 (1H, s), 7,26 (2H, s)
1249	Me	H	CH(CH ₃) ₂	Cl	(ESI) ⁺ [M+H] ⁺ = 452,2, 454,2	1,14 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,14 (3H, s), 2,27–2,42 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,70 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,57–6,67, (3H, m), 6,88 (2H, s), 6,98 (2H, s), 7,13 (1H, s)
1250	Me	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 452,2, 454,2	0,92 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,64 (2H, q, J = 7,3 Hz), 2,12–2,24 (5H, m), 3,75 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,64 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,40 (1H, s), 6,62 (2H, s), 6,89 (2H, s), 6,97 (2H, s), 7,14 (1H, s)
1251	Me	H	CH ₂ CH ₃	Cl	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 438,2, 440,2	1,14 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,15 (3H, s), 2,23 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,74 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,71 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,55 (1H, s), 6,62 (2H, s), 6,88 (2H, s), 6,98 (2H, s), 7,13 (1H, s)
1252	Me	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Me	(ESI) ⁺ [M+H] ⁺ = 433,2	0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,65 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,13 (3H, s), 2,11–2,30 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,55–5,70 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,09 (1H, s), 6,52 (2H, q, J = 7,7 Hz), 6,74 (1H, s), 6,80–6,93 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1253	Me	H	CH(CH ₃) ₂	Me	(ESI) ⁺ [M+H] ⁺ = 433,2	1,12 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,13 (3H, s), 2,21 (3H, s), 2,25–2,42 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,55–5,70 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,10 (1H, s), 6,52 (2H, q, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, s), 6,75–6,93 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1254	Me	H	CH ₂ CH ₃	Me	(ESI) ⁺ [M+H] ⁺ = 418,2	1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,12 (3H, s), 2,18–2,28 (5H, m), 3,76 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,57–5,70 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,07 (1H, s), 6,52 (2H, q, J = 7,9 Hz), 6,74 (1H, s), 6,80–6,92 (2H, m), 7,14 (1H, s), 7,23 (1H, s)

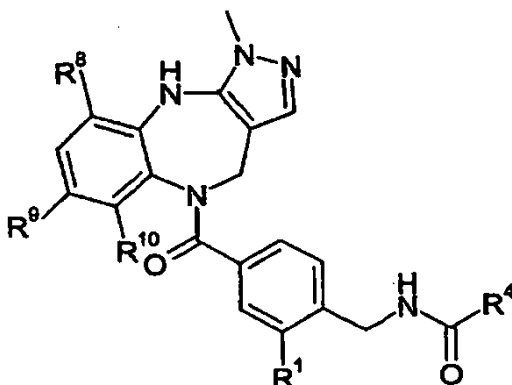
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1255	Me	H	CH ₂ CH ₃	F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 422,4	1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,12 (3H, s), 2,20 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,70 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (1H, d, J = 5,2 Hz), 5,83 (1H, s), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,33–6,39 (1H, m), 6,61–6,70 (2H, m), 6,77–6,86 (3H, m), 7,10 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1256	Me	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 436,4	0,91 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,59–1,68 (2H, m), 2,10–2,20 (5H, m), 3,71 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,79 (1H, s), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,33–6,42 (1H, m), 6,61–6,72 (3H, m), 6,83–6,88 (2H, m), 7,11 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1257	Me	H	CH(CH ₃) ₂	F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 436,4	1,12 (6H, d, J = 6,4 Hz), 2,12 (3H, s), 2,30–2,41 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,75 (1H, s), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,33–6,39 (1H, m), 6,62–6,73 (3H, m), 6,80–6,92 (2H, m), 7,10 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1258	Me	H		F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 434,4	0,71–0,74 (2H, m), 0,91–0,96 (2H, m), 1,35–1,37 (1H, m), 2,13 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,99 (1H, s), 6,34–6,40 (1H, m), 6,62–6,70 (3H, m), 6,83–6,91 (2H, m), 7,11 (1H, s)
1259	F	H		F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 438,4	0,71–0,75 (2H, m), 0,91–0,95 (2H, m), 1,31–1,37 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,14 (1H, s), 6,37–6,43 (1H, m), 6,64–6,69 (3H, m), 6,89–6,95 (2H, m), 7,04–7,10 (1H, m)
1260	F	H	CH(CH ₃) ₂	F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 440,4	1,11 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,34 (1H, septete, J = 6,7 Hz), 3,76 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,87 (1H, s), 6,37–6,43 (1H, m), 6,51 (1H, s), 6,64–6,69 (2H, m), 6,91–6,95 (2H, m), 7,04–7,10 (1H, m)
1261	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	(APCI) [M+H] ⁺ = 440,4	0,88 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,58–1,66 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,01 (1H, s), 6,36–6,41 (1H, m), 6,63–6,71 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,91–6,94 (2H, m), 7,03–7,09 (1H, m)
1262	F	H	CH ₂ CH ₃	F	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 426,4	1,12 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,20 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,76 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,87 (1H, s), 6,37–6,47 (2H, m), 6,64–6,69 (2H, m), 6,92–6,95 (2H, m), 7,05–7,11 (1H, m)

Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1263	F	H		Me	(APCI)+: [M +H]+ = 448,4	1,72–1,91 (3H, m), 2,05–2,28 (4H, m), 2,92–3,06 (1H, m), 3,46 (2H, s), 3,72 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,05 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, s), 6,78 (1H, s), 6,82–7,00 (3H, m), 7,20 (1H, s)
1264	F	H		Me	(APCI)+: [M+H] + = 476,4	1,10–1,48 (5H, m), 1,60–1,70 (1H, m), 1,70–1,84 (4H, m), 2,00–2,14 (1H, m), 2,19 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,03 (1H, t, J = 6,0 Hz), 6,44–6,59 (3H, m), 6,77 (1H, s), 6,88–7,02 (3H, m), 7,21 (1H, s)
1265	F	H	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Me	(APCI)+: [M+H] + = 436,4	0,86 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,53–1,68 (2H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,17 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,29 (1H, t, J = 6,7 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,76 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,87–6,97 (3H, m), 7,20 (1H, s)
1266	F	H	Me	Me	(APCI)+: [M+H] + = 408,4	1,92 (3H, s), 2,17 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,42–6,61 (3H, m), 6,85 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,87–7,00 (3H, m), 7,20 (1H, s)
1267	F	H	CH(CH ₃) ₂	Me	(APCI)+: [M+H] + = 436,4	1,08–1,11 (6H, m), 2,16 (3H, s), 2,28–2,42 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,31 (2H, d, J = 4,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,23 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,47 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,77 (2H, d, J = 2,5 Hz), 6,85–7,03 (3H, m), 7,20 (1H, s)
1268	F	H	C(CH ₃) ₃	Me	(APCI)+: [M+H] + = 450,4	1,15 (9H, s), 2,16 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,32 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,10–6,23 (1H, m), 6,46 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,68 (1H, s), 6,76 (1H, s), 6,85–7,05 (3H, m), 7,20 (1H, s)
1269	Cl	H		Cl	(APCI)+: [M+H] + = 484,3	1,78–2,04 (2H, m), 2,04–2,32 (4H, m), 2,92–3,10 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (2H, d, J = 3,2 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,01 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,62 (2H, s), 6,85–7,10 (4H, m), 7,23 (1H, s), 7,27 (1H, s)
1270	Cl	H		Cl	(APCI)+: [M+H] + = 512,4	1,23 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,26–1,50 (3H, m), 1,59–1,71 (1H, m), 1,71–1,83 (5H, m), 2,12–2,28 (1H, m), 3,79 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,33 (2H, d, J = 1,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,63–6,68 (2H, m), 7,08–7,13 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,21–7,23 (2H, m)



Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1271	Cl	H		Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 498,3	1,43–1,58 (1H, m), 1,58–1,78 (5H, m), 1,58–1,90 (2H, m), 2,46–2,60 (1 H, m), 3,72 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,30–4,50 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,12 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,61 (2H, s), 6,84–7,11 (4H, m), 7,22 (1H, s), 7,27 (1H, s)
1272	Cl	H	Me	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 444,3	1,97 (3H, s), 3,67 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,33 (2H, t, J = 5,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,59 (2H, s), 6,60–6,70 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, s), 7,19 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,58 (1H, s)
1273	F	H		Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 462,4	1,41–1,84 (8H, m), 2,13 s), 2,46–2,57 (1H, m), 3,67 (3H, s), 3,94 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,43–6,55 (3H, m), 6,79 (1 H, s), 6,83–6,96 (3H, m), 7,12 (1H, s), 7,17 (1H, s)
1274	F	H	CH ₂ CH ₃	Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 422,4	1,08 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,15 (3H, s), 2,17 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,69 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,38–6,57 (3H, m), 6,80–6,98 (5H, m), 7,19 (1H, s)
1275	Cl	H	C(CH ₃) ₃	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 486,3	1,17 (9H, s), 3,72 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,21 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,61 (2H, s), 6,85–7,08 (4H, m), 7,22–7,27 (2H, m)
1276	Cl	H	CH ₂ CH ₃	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 458,2	1,11 (3H, t, J = 7,7 Hz), 2,22 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,45 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,67 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,23–4,45 (2H, m), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,53 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,59 (2H, s), 6,85–6,92 (1H, m), 6,98 (1H, s), 6,99–7,04 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,59 (1H, s)
1277	F	H		Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 496,3, 498,3	1,17–1,25 (2H, m), 1,25–1,42 (2H, m), 1,65–1,81 (6H, m), 2,02–2,18 (1 H, m), 3,73 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,08 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,59–6,64 (2H, m), 6,87–6,94 (2H, m), 7,00–7,04 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1278	F	H		Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 468,3, 470,3	1,80–2,02 (2H, m), 2,03–2,31 (4H, m), 2,95–3,08 (1H, m), 3,71 (3H, s), 3,95 (1 H, d, J = 14,6 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,06 (1 H, t, J = 5,7 Hz), 6,59–6,63 (2H, m), 6,87–6,94 (2H, m), 6,99–7,06 (2H, m), 7,22 (2H, s)
1279	F	H	Me	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 428,2, 430,2	1,96 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,23 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,58–6,66 (2H, m), 6,87–7,05 (5H, m), 7,22 (1H,

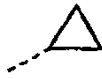
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1280	F	H	C(CH ₃) ₃	Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 470,3, 472,3	1,16 (9H, s), 3,74 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,07 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,60–6,64 (2H, m), 6,79 (1H, s), 6,90–6,98 (3H, s), 7,02–7,08 (1H, m), 7,23 (1H, s)
1281	F	H		Cl	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 482,2, 484,2	1,31–1,88 (8H, m), 2,48–2,58 (1H, m), 3,72 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,34 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,25 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,59 (2H, s), 6,87–6,93 (2H, m), 7,01 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,08 (1H, s), 7,21 (1H, s), 7,44 (1H, s)
1282	H	Cl		Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 450,2, 452,3	0,70–0,74 (2H, m), 0,91–0,94 (2H, m), 1,39 (1H, m), 2,13 (3H, s), 3,70 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,25 (2H, m), 5,79 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,32 (1H, s), 6,45–6,49 (2H, m), 6,65 (1H, s), 6,74–6,83 (3H, m), 7,04 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1283	H	Me		Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 450,2, 452,2	0,68–0,73 (2H, m), 0,90–0,94 (2H, m), 1,31–1,43 (1H, m), 2,25 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,23 (2H, d, J = 5,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,39–6,46 (1H, m), 6,56–7,23 (7H, m)
1284	H	Me		Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 430,2	0,69–0,74 (2H, m), 0,93–0,96 (2H, m), 1,28–1,36 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,47 (2H, d, J = 5,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,27 (1H, d, J = 5,6 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,11 (1H, s), 6,41–6,46 (1H, m), 6,58–6,91 (6H, m)
1285	H	Cl		Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 470,2	0,68–0,76 (2H, m), 0,88–0,97 (2H, m), 1,42 (1H, m), 3,60 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,19 (2H, m), 4,38 (1H, m), 5,73 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,52–6,56 (1H, m), 6,71–7,18 (6H, m), 7,60 (1H, brs)
1286	H	F		Cl	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 454,2, 456,3	0,69–0,75 (2H, m), 0,91–0,94 (2H, m), 1,32–1,44 (1H, m), 3,66 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,51–6,62 (2H, m), 6,69 (2H, t, J = 8,4, 18,3 Hz), 6,79 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,92 (2H, s), 6,98–7,09 (1H, m), 7,22 (1H, s)
1287	H	F		Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 434,2	0,69–0,74 (2H, m), 0,91–0,96 (2H, m), 1,31–1,42 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,69 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,27 (2H, t, J = 5,7, 11,1 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,32 (1H, s), 6,42–6,47 (2H, m), 6,62–6,79 (3H, m), 7,02 (1H, t, J = 7,4, 14,8 Hz), 7,21 (1H, s)
1288	Cl	H		Me	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 450,3, 452,4	0,63–0,75 (2H, m), 0,83–0,94 (2H, m), 1,37–1,46 (1H, m), 2,15 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,24–4,42 (2H, m), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,47 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,74–6,79 (2H, m), 6,90–6,96 (2H, m), 7,19–7,23 (1H, m)

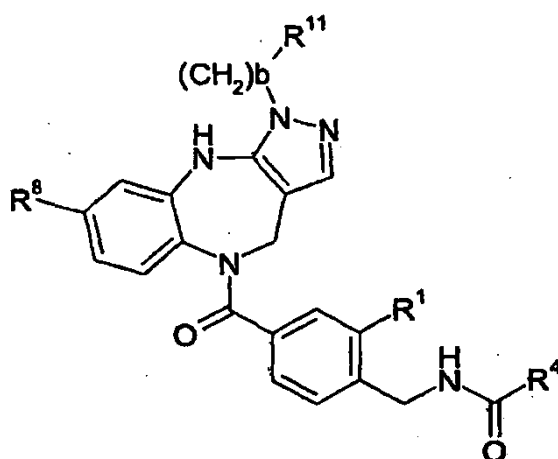
Número de compuesto	R ¹	R ³	R ⁴	R ⁸	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1289	Me	H		Cl	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 450,3, 452,4	0,66–0,78 (2H, m), 0,82–0,94 (2H, m), 1,34–1,46 (1H, m), 2,08 (3H, s), 3,63 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 4,0 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,47–6,62 (2H, m), 6,78–6,86 (2H, m), 7,01–7,08 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,39 (1H, s)

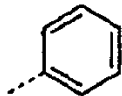
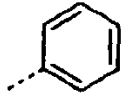

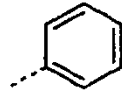
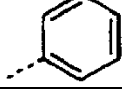




Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1290	Me	CH(CH ₃) ₂	Me	H	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 433,2	1,13 (6H, d, J = 6,5 Hz), 2,15 (3H, s), 2,26–2,38 (1H, m), 2,39 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,43 (1H, s), 5,77 (1H, s), 5,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,62 (2H, s), 6,87 (2H, s), 6,96–7,06 (1H, m), 7,16 (1H, s), 7,25 (1H, s)
1291	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Me	H	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 433,2	0,91 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56–1,74 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,10–2,20 (2H, m), 2,39 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,25 (2H, d, J = 4,7 Hz), 5,65 (1H, s), 5,85– 6,05 (2H, m), 6,60–6,63 (2H, m), 6,82 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,07 (1H, s), 7,20 (1H, s)
1292	Me	CH ₂ CH ₃	Me	H	H	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 418,2	1,34 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,12 (3H, s), 2,20 (2H, q, J = 7,4 Hz), 2,39 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,27 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,52 (1H, s), 5,85 (1H, s), 5,92 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,56–6,68 (2H, m), 6,86 (2H, s), 7,00 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,12 (1H, s), 7,25 (1H, s)
1293	Me	CH(CH ₃) ₂	H	Me	H	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 433,2	1,08–1,24 (6H, m), 2,02 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,26–2,44 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,62 (1H, s), 5,88 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,12 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,78–6,96 (4H, m), 7,14 (1H, s), 7,22 (1H, s)

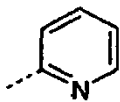

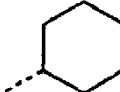
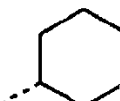
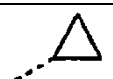
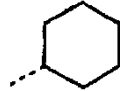
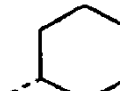
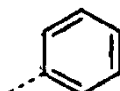

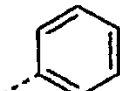
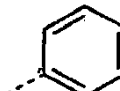
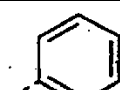


Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1294	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	Me	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 433,2	0,88–1,02 (3H, m), 2,02 (3H, s), 2,08–2,22 (7H, m), 3,72 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,73 (1H, s), 5,86 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,21 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,79–6,96 (4H, m), 7,12 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1295	Me	CH ₂ CH ₃	H	Me	H	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 418,2	1,12 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,02 (3H, s), 2,12 (3H, s), 2,19 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,73 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,0 Hz), 5,68 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,15 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,78–6,98 (4H, m), 7,13 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1296	Me		H	H	Me	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 430,1	0,69–0,79 (2H, m), 0,91–1,03 (2H, m), 1,32–1,41 (1H, m), 1,97 (3H, s), 2,07 (3H, s), 3,71 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,99–6,08 (1H, m), 6,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,69–6,83 (2H, m), 6,90–7,03 (2H, m), 7,13 (1H, s), 7,23 (1H, s)
1297	Me	CH(CH ₃) ₂	H	H	Me	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 432,2	1,10–1,21 (6H, m), 1,99 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,33–2,42 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,27 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,61 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,76–6,85 (2H, m), 6,94–7,04 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1298	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	Me	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 432,2	0,87–0,99 (3H, m), 1,56–1,72 (2H, m), 1,98 (3H, s), 2,10 (3H, s), 2,13–2,25 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,27 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,66 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,76–6,85 (3H, m), 6,94–7,04 (3H, m), 7,16 (1H, s)
1299	Me	CH ₂ CH ₃	H	H	Me	(ESI)+ [M+H] ⁺ = 418,2	1,09–1,22 (3H, m), 1,98 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,14–2,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,26 (2H, d, J = 5,5 Hz), 5,75 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,61–6,66 (1H, m), 6,74–6,83 (2H, m), 6,94–7,04 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,22 (1H, s)
1300	Me		H	Me	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 430,2	0,68–0,79 (2H, m), 0,90–0,98 (2H, m), 1,30–1,40 (1H, m), 2,03 (3H, s), 2,12 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,27–4,33 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90–5,97 (1H, m), 6,24 (1H, s), 6,51 (1H, s), 6,79–6,94 (4H, m), 7,13 (1H, s)



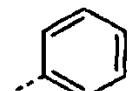



Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	R ⁹	R ¹⁰	MS	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1301	Me		Me	H	H	(ESI)+ : [M+H] ⁺ = 430,3	0,68–0,80 (2H, m), 0,90–1,02 (2H, m), 1,28–1,40 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,39 (3H, s), 3,82 (3H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,30 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,69 (1H, brs), 5,82 (1H, s), 5,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58–6,70 (2H, m), 6,85–6,96 (2H, m), 6,96–7,08 (1H, m), 7,14 (1H, s)

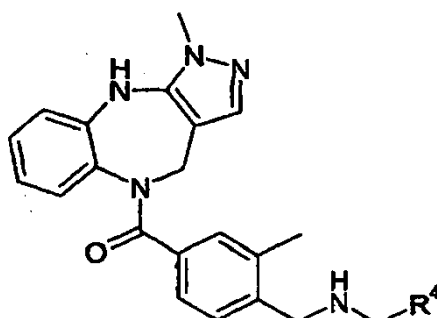



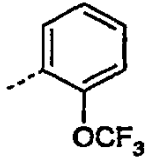
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	b	R ¹¹	MS
1302	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 502,4
1303	F	CH(CH ₃) ₂	F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 502,2
1304	F		F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 500,2
1305	F	CH ₂ CH ₃	F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 488,2
1306	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 454,3
1307	F	CH(CH ₃) ₂	F	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 454,3
1308	F		F	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 452,3
1309	F	CH ₂ CH ₃	F	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 440,3
1310	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 478,4
1311	Me	CH ₂ CH ₃	F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 464,4
1312	Me	CH(CH ₃) ₂	F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 478,4
1313	Me		F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 476,4

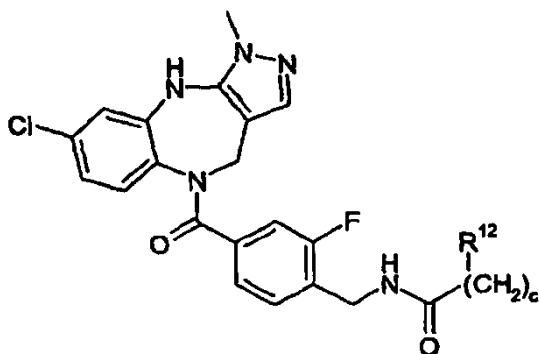
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	b	R ¹¹	MS
1314	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 508,3
1315	F	CH ₂ CH ₃	F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 494,2
1316	F	CH(CH ₃) ₂	F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 508,3
1317	F		F	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 506,2
1318	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 482,2
1319	F	CH ₂ CH ₃	F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 468,2
1320	F	CH(CH ₃) ₂	F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 482,2
1321	F		F	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 480,2
1322	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 436,4
1323	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 436,4
1324	F	CH ₂ CH ₃	Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 422,4
1325	F		Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 434,4
1326	Me	CH ₂ CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 446,3
1327	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,3
1328	Me	CH(CH ₃) ₂	H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 460,2
1329	Me		H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 458,2
1330	F	CH ₂ CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 450,2
1331	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 464,2
1332	F	CH(CH ₃) ₂	H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 464,2
1333	F		H	2	CH ₂ CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 462,4
1334	F		Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 517,2, 519,2
1335	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 519,2, 521,2
1336	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 519,2, 521,2

Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	b	R ¹¹	MS
1337	F	CH ₂ CH ₃	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 505,2, 507,2
1338	Me	CH(CH ₃) ₂	H	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 433,2
1339	Me	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 433,2
1340	Me	CH ₂ CH ₃	H	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 418,2
1341	Me		H	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 430,2
1342	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 524,3, 526,3
1343	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 524,3, 526,3
1344	F		Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 522,2, 524,2
1345	F	CH ₂ CH ₃	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 510,3, 512,3
1346	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 518,3, 520,3
1347	F		Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 530,2, 532,2
1348	F	CH ₂ CH ₃	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 504,2, 506,2
1349	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	0		(ESI)+: [M+H] ⁺ = 518,2, 520,2
1350	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 498,2, 500,2
1351	F		Cl	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 510,4, 512,4
1352	F	CH ₂ CH ₃	Cl	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 484,4, 486,4
1353	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	0	C(CH ₃) ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 498,4, 500,4
1354	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 470,3, 472,3
1355	F		Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 482,3, 484,3
1356	F	CH ₂ CH ₃	Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 456,2, 458,2
1357	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	1	CH ₃	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 470,2, 472,2

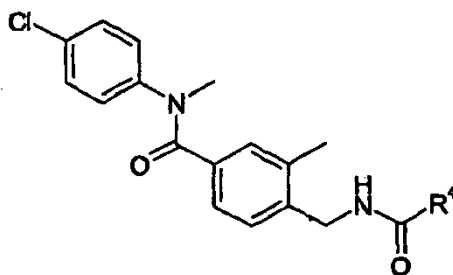
Número de compuesto	R ¹	R ⁴	R ⁸	b	R ¹¹	MS
1358	F	CH ₂ CH ₂ CH ₃	Cl	2	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 498,3, 500,3
1359	F		Cl	2	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 510,3, 512,3
1360	F	CH ₂ CH ₃	Cl	2	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 484,3, 486,3
1361	F	CH(CH ₃) ₂	Cl	2	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 498,3, 500,3
1362	F		Cl	0		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 516,2, 518,2
1363	F		Cl	0	C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 496,2, 498,2
1364	F		Cl	1	CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 468,1, 470,2
1365	F		Cl	2	CH ₂ CH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 496,3, 498,3



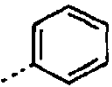
Número de compuesto	R ⁴	MS
1366 E109		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 402,4
1367		(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 522,3

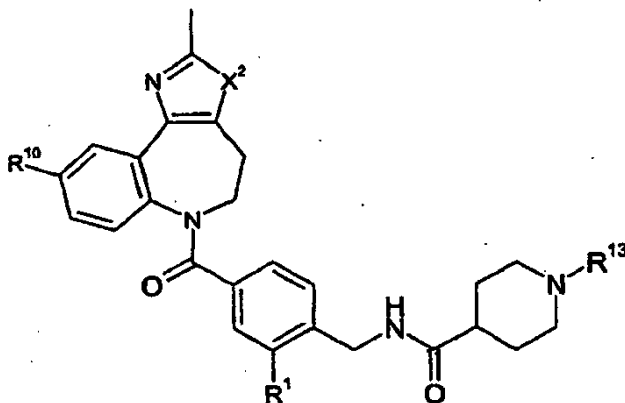


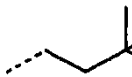
Número de compuesto	c	R ¹²	MS
1368 E113	1	NHCO ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 543,2, 545,2
1369	1	N(CH ₃) ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 471,2
1370	1	N(CH ₃)CO ₂ C(CH ₃) ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 557,1, 559,1
1371 E114	1	NH ₂	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 443,0
1372	1	NHCH ₃	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 457,1



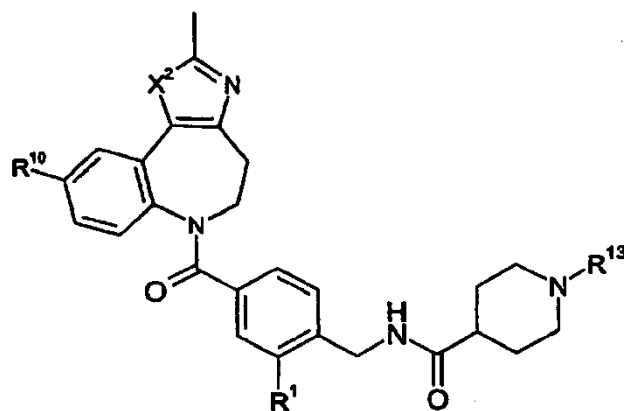
Número de compuesto	R ⁴	MS
1373 E115		(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 427,2
1374		(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 357,3, 359,3
1375		(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 413,2, 415,2
1376		(APCI) ⁺ : [M+N] ⁺ = 399,2, 401,2
1377	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 387,2, 389,2
1378		(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 427,1, 29,1
1379		(APCI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 427,1, 429,1

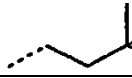
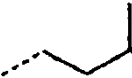
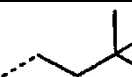
Número de compuesto	R ⁴	MS
1380		(APCI)+: [IVI+H] ⁺ = 393,2. 395,2

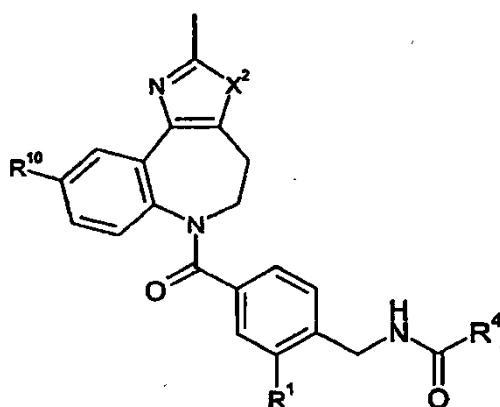


Número de compuesto	R ¹	R ¹⁰	R ¹³	X ²	MS
1381	Me	Me		S	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 573,3

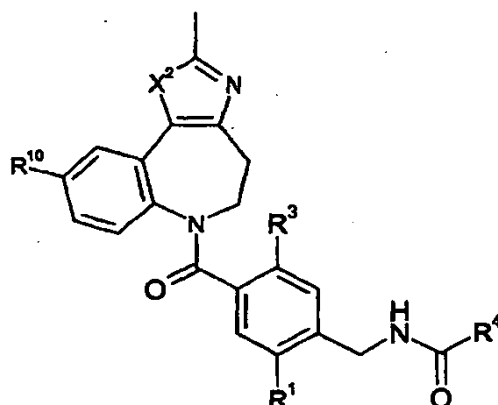
5



Número de compuesto	R ¹	R ¹⁰	R ¹³	X ²	MS
1382 E122	Me	H		NH	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 542,4
1383	Me	Cl		NH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 576,4
1384	Me	Me		NH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 556,4



Número de compuesto	R¹	R⁴	R¹⁰	X²	MS
1385 E124	Me		H	S	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 432,3
1386	Cl		Me	S	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 446,2



Número de compuesto	R¹	R³	R⁴	R¹⁰	X²	MS
1387	H	F	CH₂CH₂CH₃	Me	NH	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 435,2

5

Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1314	0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20–1,53 (3H, m), 1,54–1,70 (2H, m), 1,71–1,82 (1H, m), 1,80–2,10 (6H, m), 2,14 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,77–3,93 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,70–5,79 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 94,6 Hz), 6,10 (1H, s), 6,34–6,46 (1H, m), 6,62–6,75 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,28 (1H, s)
1315	1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,30–1,54 (3H, m), 1,72–1,80 (1H, m), 1,89–2,11 (6H, m), 2,19 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,78–3,92 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,69–5,80 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,07 (1H, s), 6,38–6,48 (1H, m), 6,62–6,71 (2H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,28 (1H, s)
1316	1,11 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,30–1,49 (3H, m), 1,74–1,80 (1H, m), 1,94–1,99 (6H, m), 2,31–2,36 (1H, m), 3,79–3,92 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,70–5,81 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,10 (1H, s), 6,36–6,43 (1H, m), 6,62–6,70 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,10 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,28 (1H, s)

Número de compuesto	RMN de ^1H : δ (ppm)
1317	0,72–0,77 (2H, m), 0,92–1,00 (2H, m), 1,25–1,50 (4H, m), 1,74–1,80 (1H, m), 1,95–2,00 (6H, m), 3,78–3,90 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,84–5,94 (2H, m), 6,04 (1H, s), 6,36–6,45 (1H, m), 6,64–6,70 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,12 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,28 (1H, s)
1318	0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,59–1,64 (2H, m), 1,74 (9H, s), 2,14 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,62–5,77 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,36–6,48 (2H, m), 6,58–6,70 (2H, m), 6,92–7,00 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,21 (1H, s)
1319	1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,74 (9H, s), 2,18 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,63–5,75 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,37–6,45 (2H, m), 6,60–6,70 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,22 (1H, s)
1320	1,11 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,74 (9H, s), 2,22–2,40 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,65–5,73 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,34–6,48 (2H, m), 6,56–6,70 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, s)
1321	0,68–0,81 (2H, m), 0,92–1,01 (2H, m), 1,24–1,35 (1H, m), 1,74 (9H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,40 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,77–5,95 (2H, m), 6,36 (1H, s), 6,37–6,48 (1H, m), 6,58–6,70 (2H, m), 6,90–7,03 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,22 (1H, s)
1322	1,11 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,32 (1H, septete, J = 6,9 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,34–(2H, d, J = 5,9 Hz) 5,79 (1H, s), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,14 (1H, s), 6,69–6,71 (2H, m), 6,91–7,11 (5H, m), 7,25–7,26 (1H, m)
1323	0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,57–1,60 (2H, m), 2,13 (2H, q, J = 7,6 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,36 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,74 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,05 (1H, s), 6,69–6,71 (2H, m), 6,90–6,97 (13H, m), 7,03–7,12 (2H, m), 7,25–7,26 (1H, m)
1324	1,11 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,18 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,35 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,82 (1H, s), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,19 (1H, s), 6,69–6,71 (2H, m), 6,91–7,13 (5H, m), 7,25–7,26 (1H, m)
1325	0,70–0,74 (2H, m), 0,91–0,95 (2H, m), 1,25–1,35 (1H, m), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,37 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,96 (1H, s), 6,10 (1H, s), 6,70–6,72 (2H, m), 6,90–7,12 (5H, m), 7,25–7,26
1326	0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,12 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33–1,44 (2H, m), 1,79–1,88 (2H, m), 2,10–2,25 (5H, m), 3,95–4,04 (3H, m), 4,27 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,67 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,21 (1H, s), 6,68–6,70 (2H, m), 6,83–7,12 (5H, m), 7,24 (1H, s)
1327	0,87–0,99 (6H, m), 1,33–1,44 (2H, m), 1,58–1,67 (2H, m), 1,77–1,87 (2H, m), 2,10–2,16 (5H, m), 3,95–4,04 (3H, m), 4,27 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,65 (1H, s), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,18 (1H, s), 6,68–6,70 (2H, m), 6,86–7,12 (5H, m), 7,24 (1H, s)
1328	0,97 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,12 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,37–1,45 (2H, m), 1,78–1,87 (2H, m), 2,13 (3H, s), 2,30–2,36 (1H, m), 3,95–4,06 (3H, m), 4,28 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,53 (1H, s), 5,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,05 (1H, s), 6,68–6,70 (2H, m), 6,85–7,14 (5H, m), 7,24 (1H, s)
1329	0,70–0,74 (2H, m), 0,94–1,00 (5H, m), 1,30–1,45 (3H, m), 1,81–1,87 (2H, m), 2,13 (3H, s), 3,95–4,05 (3H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,74 (1H, s), 5,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,06 (1H, s), 6,70–6,72 (2H, m), 6,89–6,93 (3H, m), 7,03–7,14 (2H, m), 7,24 (1H, s)
1330	0,96 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,10 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35–1,44 (2H, m), 1,77–1,85 (2H, m), 2,17 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,96–4,06 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90 (1H, s), 6,26 (1H, s), 6,68–6,70 (2H, m), 6,86–7,10 (5H, m), 7,24 (1H, s)
1331	0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,95 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,35–1,43 (2H, m), 1,56–1,64 (2H, m), 1,76–1,84 (2H, m), 2,09–2,15 (2H, m), 3,96–4,05 (3H, m), 4,33 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,93 (1H, s), 6,28 (1H, s), 6,68–6,70 (2H, m), 6,86–7,10 (5H, m), 7,24 (1H, s)
1332	0,96 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,09 (6H, d, J = 6,2 Hz), 1,32–1,46 (2H, m), 1,77–1,88 (2H, m), 2,27–2,37 (1H, m), 3,96–4,06 (3H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90 (1H, s), 6,27 (1H, s), 6,68–6,70 (2H, m), 6,85–7,10 (5H, m), 7,24 (1H, s)
1333	0,70–0,74 (2H, m), 0,94–1,01 (5H, m), 1,29–1,45 (3H, m), 1,78–1,87 (2H, m), 3,96–4,05 (3H, m), 4,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,97 (1H, s), 6,06 (1H, s), 6,70–6,72 (2H, m), 6,89–6,97 (3H, m), 7,03–7,09 (2H, m), 7,24 (1H, s)

ES 2 638 114 T3

Número de compuesto	RMN de ^1H : δ (ppm)
1334	0,63–0,80 (2H, m), 0,80–1,08 (2H, m), 1,21–1,45 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,80–5,94 (2H, m), 6,55–6,70 (2H, m), 6,89–7,21 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,80–7,90 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,5 Hz), 11,26 (1H, s)
1335	1,11 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,32 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,62–5,78 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,50–6,70 (2H, m), 6,90–7,21 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,83–7,89 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,2 Hz), 11,26 (1H, s)
1336	0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,62 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 7,7 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,50–5,65 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,50–6,70 (2H, m), 6,91–7,21 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,82–7,91 (9H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,2 Hz), 11,26 (1H, s)
1337	1,12 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,18 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,60–5,85 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,58–6,69 (2H, m), 6,98–7,20 (5H, m), 7,46 (1H, s), 7,83–7,90 (1H, m), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J = 4,7 Hz), 11,26 (1H, s)
1338	1,12 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,13 (3H, s), 2,33 (1H, sept, J = 6,7 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,50–5,60 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,10 (1H, s), 6,62–6,76 (2H, m), 6,82–7,00 (3H, m), 7,02–7,10 (1H, m), 7,14 (1H, s)
1339	0,90 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,54–1,71 (2H, m), 2,06–2,20 (5H, m), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,28 (2H, d, J = 4,9 Hz), 5,56–5,66 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,17 (1H, s), 6,62–6,74 (2H, m), 6,84–6,98 (3H, m), 7,02–7,12 (1H, m), 7,13 (1H, s)
1340	1,13 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (3H, s), 2,19 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,97 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,28 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,54–5,64 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,14 (1H, s), 6,66–6,76 (2H, m), 6,82–6,98 (3H, m), 7,02–7,12 (9H, m), 7,14 (1H, s)
1341	0,68–0,78 (2H, m), 0,94 (2H, s), 1,26–1,38 (1H, m), 1,46 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,13 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,29 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,76–5,86 (1H, m), 5,92 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,18 (1H, s), 6,64–6,74 (2H, m), 6,86–6,96 (3H, m), 7,02–7,12 (1H, m), 7,14 (1H, s)
1342	0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,20–1,71 (5H, m), 1,70 (1H, m), 1,81–2,10 (6H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,76–3,90 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,65–5,79 (1H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,4 Hz), 6,64 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,58–6,70 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,27 (1H, s)
1343	1,12 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,14–1,50 (3H, m), 1,77 (1H, m), 1,81–2,11 (6H, m), 2,28–2,40 (1H, m), 3,73–3,91 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,38 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,64–5,76 (1H, m), 5,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,64 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,95–6,98 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,28 (1H, s)
1344	0,60–0,81 (2H, m), 0,90–1,00 (2H, m), 1,20–1,48 (4H, m), 1,76 (1H, m), 1,82–2,10 (6H, m), 3,73–3,90 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,41 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,84–5,90 (2H, m), 6,60–6,72 (2H, m), 6,88–7,03 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,28 (1H, s)
1345	1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,16–1,63 (3H, m), 1,76 (1H, m), 1,85–2,13 (6H, m), 2,22 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,72–3,90 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,66–5,80 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,60–6,87 (2H, m), 6,92–7,05 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,27 (1H, s)
1346	0,88–0,98 (3H, m), 1,60–1,71 (2H, m), 2,10–2,21 (2H, m), 4,08 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,70 (1H, brs), 5,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,27 (1H, s), 6,62–6,70 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,85–7,08 (2H, m), 7,12–7,19 (1H, m), 7,45–7,65 (6H, m)
1347	1,80–2,02 (2H, m), 2,08–2,30 (4H, m), 2,97 (1H, t, J = 9,2 Hz), 4,01 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,39 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,60 (1H, brs), 5,96 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,27 (1H, s), 6,62–6,72 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,96–7,06 (2H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,45–7,65 (6H, m)
1348	1,13 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,19 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,04 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,69 (1H, brs), 5,96 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,27 (1H, s), 6,61–6,71 (2H, m), 6,80 (1H, s), 6,96–7,02 (2H, m), 7,10–7,18 (1H, m), 7,42–7,66 (6H, m)
1349	1,20 (6H, d, J = 6,7 Hz), 2,30–2,40 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (1H, d, J = 5,7 Hz), 5,72 (1H, brs), 5,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,29 (1H, s), 6,61–6,72 (2H, m), 6,72 (1H, s), 6,95–7,15 (2H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,45–7,70 (6H, m)
1350	0,88–1,00 (3H, m), 1,59–1,71 (2H, m), 1,74 (9H, s), 2,12–2,20 (2H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,70 (1H, brs), 5,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,36 (1H, s), 6,58–6,62 (2H, m), 6,88–7,02 (3H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,20–7,22 (1H, s)
1351	1,74 (9H, s), 1,82–2,03 (2H, m), 2,04–2,35 (4H, m), 2,90–3,05 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,59 (1H, brs), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,36 (1H, s), 6,60–6,72 (2H, m), 6,90–7,08 (3H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,25 (1H, s)

ES 2 638 114 T3

Número de compuesto	RMN de ^1H : δ (ppm)
1352	1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,74 (9H, s), 2,19 (2H, q, J = 7,4 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,70 (1H, brs), 5,88 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,36 (1H, s), 6,58–6,70 (2H, m), 6,89–7,04 (3H, m), 7,10–7,20 (1H, m), 7,25 (1H, s)
1353	1,12 (6H, d, J = 6,7 Hz), 1,74 (9H, s), 2,33 (1 H, q, J = 6,9 Hz), 3,95 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,70 (1H, brs), 5,85 (1H, d, J = 14,9 Hz), 6,36 (1H, s), 6,59–6,71 (2H, m), 6,90–7,05 (3H, m), 7,21 (1H, s), 7,25 (1H, s)
1354	0,89 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,48 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,56–1,68 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,95 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,72–5,80 (1H, m), 5,85 (1H, d, (1H, s), 6,65 (2H, dd, 6,89–6,98
	(3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,27 (1H, s)
1355	1,45 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,75–2,03 (2H, m), 2,04–2,31 (4H, m), 2,88–3,07 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,58–5,72 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,17 (1H, s), 6,65 (2H, dd, J = 8,4, 13,6 Hz), 6,88–6,98 (3H, m), 7,10 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,26 s)
1356	1,13 (3H, t, J = 7,7 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,4 Hz), 2,21 (2H, q, J = 7,7 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,4 Hz), 4,39 (2H, d, J = 7,4 Hz), 5,70–5,91 (2H, m), 6,17 (1H, s), 6,65 (2H, dd, J = 8,4, 14,1 Hz), 6,88–7,00 (3H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,26 (1H, s)
1357	1,12 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,25–2,43 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,73–5,92 (2H, m), 6,22 (1H, s), 6,64 (2H, dd, J = 8,1, 12,4 Hz), 6,88–6,99 (3H, m), 7,09 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,26 (1H, s)
1358	0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,33–1,52 (1H, m), 1,56–1,70 (2H, m), 1,73–1,90 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,88–4,04 (3H, m), 4,39 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,69–5,80 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,06 (1H, s), 6,59–6,72 (2H, m), 6,89–7,01 (3H, m), 7,12 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,25 (1H, s)
1359	0,98 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,33–1,48 (2H, m), 1,56 (2H, s), 1,78–2,00 (4H, m), 2,03–2,30 (3H, m), 2,90–3,06 (1H, m), 3,88–4,05 (3H, m), 4,38 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,58–5,68 (1H, m), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz) 6,06 (1H, s), 6,57–6,70 (2H, m), 6,90–7,02 (3H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,7 Hz)
1360	0,97 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,13 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,31–1,49 (2H, m), 1,72–1,91 (2H, m), 2,13–2,28 (2H, m), 3,00–3,15 (1H, m), 3,90–4,10 (3H, m), 4,38 (2H, d, J = 6,2 Hz), 5,83–5,90 (2H, m), 6,20 (1H, s), 6,56–6,70 (2H, m), 6,90–7,03 (3H, m), 7,07–7,14 (1H, m)
1361	0,98 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,12 (6H, d, J = 6,9 Hz), 1,33–1,48 (2H, m), 1,77–1,91 (2H, m), 2,28–2,41 (1H, m), 3,90–4,10 (3H, m), 4,38 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,70–5,90 (2H, m), 6,14 (1H, s), 6,64 (2H, dd, J = 7,9, 12,1 Hz), 6,90–7,00 (3H, m), 7,10 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,25 (1H, s)
1362	0,66–0,78 (2H, m), 0,90–0,99 (2H, m), 1,28–1,52 (2H, m), 4,03 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,90–6,00 (2H, m), 6,29 (1H, s), 6,60–6,74 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 1,7 Hz), 6,91–7,03 (2H, m), 7,13 (1H, t J = 7,7 Hz), 7,42–7,66 (5H, m)
1363	0,66–0,78 (2H, m), 0,91–1,00 (2H, m), 1,21–1,46 (2H, m), 1,74 (9H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,40 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,92–6,00 (1H, m), 6,39 (1H, s), 6,59–6,69 (2H, m), 6,89–7,02 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,25 (1H, s)
1364	0,67–0,85 (2H, m), 0,94 (2H, s), 1,25–1,55 (5H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,11 (1H, s), 6,52 (1H, s), 6,65 (2H, dd, J = 8,6, 13,3 Hz), 6,80–7,00 (3H, m), 7,09 (1H, t, J = 7,2 Hz)
1365	0,67–0,80 (2H, m), 0,86–1,06 (5H, m), 1,28–1,46 (4H, m), 1,75–1,90 (2H, m), 3,89–4,08 (3H, m), 4,39 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,95–6,07 (1H, m), 6,25 (1H, s), 6,64 (2H, dd, J = 8,4, 13,1 Hz), 6,85–7,00 (3H, m), 7,05–7,15 (1H, m)
1366	0,37–0,11 (2H, m), 0,42–0,47 (2H, m), 0,87–1,10 (1H, m), 1,32–1,69 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,37–2,43 (2H, m), 3,64 (2H, s), 3,77 (3H, s), 3,99 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,20–6,34 (1H, m), 6,58–6,72 (2H, m), 6,80–7,09 (4H, m), 7,16 (1H, s),
	7,24(1H, d, J = 4,7 Hz)
1367	1,46–1,63 (2H, m), 2,15 (3H, s), 3,64 (2H, s), 3,79 (4H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,92 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,07 (1H, s), 6,61–6,73 (2H, m), 6,87–6,96 (2H, m), 6,99–7,10 (2H, m), 7,17 (1H, s), 7,20–7,30 (4H, m), 7,36–7,48 (1H, m)
1368	1,38 (9H, s), 3,66 (3H, s), 3,70–3,80 (2H, m), 3,94 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,28–4,38 (2H, m), 5,52–5,61 (1H, m), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58 (2H, s), 6,82–7,20 (6H, m), 7,62 (1H, s)

ES 2 638 114 T3

Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ (ppm)
1369	2,23 (6H, s), 2,96 (2H, s), 3,78 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,41 (2H, d, J = 5,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,44 (1H, s), 6,58–6,70 (2H, m), 6,90–7,10 (3H, m), 7,11 (1H, t, J = 7,0 Hz), 7,51 (1H, s)
1370	1,38 (9H, s), 2,85 (3H, s), 3,68 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,30–4,41 (2H, m), 5,78 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,57 (2H, s), 6,75–7,25 (6H, m), 7,70 (1H, s)
1371	3,30 (1H, s), 3,68 (2H, s), 4,00 (3H, s), 4,00–4,10 (1H, m), 4,41 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,82–6,92 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,43 (1H, s), 7,95 (1H, s), 8,55–8,65 (1H, m)
1372	2,70 (3H, s), 3,30 (1 H, s), 3,79 (2H, s), 4,01 (3H, s), 4,01–4,10 (1H, m), 4,41 (2H, s), 5,84 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,82–6,96 (2H, m), 6,98–7,06 (2H, m), 7,26 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,44 (1H, s), 7,98 (1H, s), 8,70–8,80 (1H, m)
1373	2,21 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,51 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,40–6,52 (1H, m), 6,87–6,98 (4H, m), 7,17–7,21 (3H, m), 7,28–7,38 (1H, m), 7,42–7,48 (1H, m), 7,61–7,67 (1H, m), 7,76 (1H, s)
1374	0,68–0,79 (2H, m), 0,92–1,00 (2H, m), 1,27–1,40 (1H, m), 2,21 (3H, s), 3,44 (3H, s), 4,36 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,61–5,68 (1H, m), 6,95–7,04 (4H, m), 7,18–7,25 (3H, m)
1375	2,12 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,85 (2H, s), 4,31 (2H, d, J = 5,7 Hz), 5,72–5,77 (1H, m), 6,84–6,99 (6H, m), 7,12–7,25 (4H, m)
1376	2,27 (3H, s), 3,44 (3H, s), 4,52 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,00–6,16 (1H, m), 6,92–6,99 (3H, m), 7,04–7,11 (2H, m), 7,21–7,30 (3H, m), 7,45–7,48 (2H, m)
1377	0,85 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,20–1,37 (4H, m), 1,53–1,70 (2H, m), 2,12–2,29 (2H, m), 2,21 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,44–5,54 (1H, m), 6,91–6,99 (4H, m), 7,17–7,24 (3H, m)
1378	2,28 (3H, s), 3,44 (3H, s), 4,57 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,19–6,30 (1H, m), 6,92–7,01 (2H, m), 7,09–7,11 (1H, m), 7,11–7,29 (4H, m), 7,31–7,42 (3H, m), 7,62–7,70 (1H, m)
1379	2,21 (3H, s), 3,42 (3H, s), 4,50 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,41–6,51 (1H, m), 6,87–7,03 (4H, m), 7,13–7,22 (3H, m), 7,37 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,69 (2H, d, J = 6,7 Hz)
1380	2,23 (3H, s), 3,43 (3H, s), 4,53 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,29–6,42 (1H, m), 6,89–7,07 (4H, m), 7,13–7,25 (3H, m), 7,37–7,50 (3H, m), 7,74–7,77 (2H, m)
1381	0,87 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 1,68–2,10 (7H, m), 2,14 (3H, s), 2,27–2,32 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,74 (3H, s), 2,94–3,18 (4H, m), 3,48–3,55 (1H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,12–5,18 (1H, m), 5,51 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,76–6,81 (2H, m), 7,16 (1H, s), 8,16 (1H, s)
1382	0,86 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 1,66–1,92 (6H, m), 2,04–2,11 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,24–2,32 (2H, m), 2,45 (3H, s), 2,69–3,43 (5H, m), 4,25 (2H, d, J = 4,4 Hz), 4,98–5,06 (1H, brd), 5,76–5,84 (1H, brd), 6,62 (2H, t, J = 6,4,13,6 Hz), 6,76–6,85 (2H, m), 7,06 (1H, s), 7,07–7,24 (1H, m), 8,11–8,23 (1H, m), 10,04–10,19 (1H, m)
1383	(CD ₃ OD): 0,89–0,99 (10H, m), 1,48–1,54 (2H, m), 1,77–1,80 (1H, m), 1,80–1,91 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,30–2,43 (1H, m), 2,43 (3H, s), 2,44–2,50 (1H, m), 2,64–2,73 (1H, m), 2,91–3,10 (2H, m), 3,22–3,39 (4H, m), 4,26, (2H, s), 4,95–5,08 (1H, m), 6,63–6,75 (2H, m), 6,78–6,87 (2H, m), 6,90–7,00 (2H, m), 7,95 (1H, s)
1384	0,75–0,98 (11H, m), 1,33–1,50 (2H, m), 1,51–1,67 (1H, m), 1,68–1,90, (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,11–2,33 (6H, m), 2,36–2,58 (4H, m), 2,77–2,92 (1H, m), 2,93–3,16 (2H, m), 3,17–3,30 (1H, m), 4,14–4,30 (2H, m), 4,90–5,09 (1H, m), 6,36–6,53 (1H, m), 6,53–6,70 (1H, m), 6,70–6,78 (1H, m), 7,04 (1H, s), 7,20–7,30 (2H, m), 7,88(1Hs)
1385	0,69–0,73 (2H, m), 0,81–0,97 (2H, m), 1,23–1,28 (1H, m), 2,14 (3H, s), 2,73 (3H, s), 3,09–3,19 (2H, m), 3,48–3,60 (1H, m), 4,30 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,13–5,23 (1H, m), 5,72 (1H, brs), 6,67 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,95 (1H, m), 7,12–7,24 (2H, m), 8,37 (1H, dd, J = 1,5, 8,1 Hz)
1386	0,68–0,75 (2H, m), 0,93–0,98 (2H, m), 1,25–1,42 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,74 (3H, s), 3,04–3,18 (2H, m), 3,48–3,57 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,12–5,19 (1H, m), 5,64 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,16 (1H, s), 8,16(1H, s)
1387	0,90 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,56–1,70 (2H, m), 2,14 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,25 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,81–2,87 (1H, m), 2,98–3,10 (1H, m), 3,25–3,34 (1H, m), 4,28 (2H, d, J = 5,9 Hz), 4,93–5,00 (1H, m), 6,06 (1H, bs), 6,57–6,84 (6H, m), 7,82 (1H, bs)

ES 2 638 114 T3

Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ(ppm)	MS
1388 E48	δ 0,32–0,47 (4H, m), 1,50–1,61 (1H, m), 1,83–2,00 (2H, m), 2,31–2,52 (4H, m), 2,52–2,73 (4H, m), 3,45 (2H, s), 3,76 (3H, s), 3,89–4,06 (3H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,3 Hz), 6,37 (1H, s), 6,61–6,80 (3H, m), 6,86–7,00 (2H, m), 7,00–7,13 (2H, m), 7,20 (1H, s) ppm.	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 505,4
1389 E55	δ 1,10–1,35 (4H, m), 1,62–1,82 (4H, m), 2,11 (3H, s), 2,36–2,50 (2H, m), 2,70–2,90 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,80–4,00 (5H, m), 4,50–4,65 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,60–7,25 (9H, m) ppm.	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 530,3
1390 E68	δ 0,88 (9H, s), 1,22–1,46 (7H, m), 1,64–1,77 (4H, m), 1,93 (2H, t, J = 10,9 Hz), 2,02 (3H, s), 2,31–2,38 (2H, m), 2,95–2,99 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,78–3,92 (2H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,16 (1H, s), 6,43–6,49 (1H, m), 6,68–6,73 (2H, m), 6,92–7,11 (4H, m), 7,21 (1H, s) ppm.	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 544,6
1391 E69	δ 0,86 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 1,84–1,94 (2H, m), 2,26–2,33 (2H, m), 2,42 (3H, s), 2,33–2,51 (10H, m), 2,85 (1H, d, J = 15,6 Hz), 2,91–3,05 (1H, m), 3,26–3,42 (1H, m), 3,91 (2H, t, J = 6,2 Hz), 5,06 (1H, dd, J = 4,2, 12,6 Hz), 6,56 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,62–6,73 (2H, m), 6,83–6,94 (2H, m), 7,18 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,08–8,22 (1H, brs), 10,25–10,55 (1H, brs) ppm.	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 548,4
1392 E70	δ 0,87 (9H, s), 1,37–1,45 (2H, m), 1,83–1,94 (2H, m), 2,00 (3H, s), 2,29–2,40 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,44–2,63 (10H, m), 2,83 (1H, d, J = 15,3 Hz), 2,91–3,08 (1H, m), 3,22–3,41 (1H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,9 Hz), 5,09 (1H, dd, J = 4,2, 12,9 Hz), 6,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,63–6,69 (2H, m), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,07 (1 H, s), 7,16 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,4 Hz) ppm.	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 544,5
1393 E71	δ 0,89 (9H, s), 1,42–1,49 (2H, m), 1,88–2,02 (2H, m), 2,46–2,58 (4H, m), 2,58–2,78 (8H, m), 3,42 (3H, s), 4,01 (2H, t, J = 6,2 Hz), 6,72 (1H, t, J = 8,4 Hz), 6,93–6,99 (3H, m), 7,04 (1H, dd, J = 2,0, 11,6 Hz), 7,19–7,25 (2H, m) ppm.	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 490,3/492,3
1394 E72	δ 0,89 (9H, s), 1,42–1,53 (2H, m), 1,58–1,82 (4H, m), 2,40–2,58 (3H, m), 2,58–2,79 (4H, m), 3,46 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,88–3,97 (3H, m), 5,87 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,55 (1H, s), 6,60–6,69 (4H, m), 6,93 (1H, d, J = 11,4 Hz) 6,99–7,12 (4H, m), 7,21 (1H, s) ppm.	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 563,4
1395 E73	δ 0,88 (9H, s), 1,32–1,46 (2H, m), 1,47–1,83 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,30–2,40 (2H, m), 2,40–2,57 (2H, m), 2,57–2,69 (2H, m), 2,80 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,80 (3H, s), 3,95–4,08 (2H, m), 5,91–6,01 (2H, m), 6,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,63–7,78 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,92–7,01 (1H, m), 7,06–7,18 (2H, m), 7,21–7,28 (3H, m) ppm.	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,4
1396 E74	δ 0,86 (9H, s), 1,33–1,39 (2H, m), 2,09 (3H, s), 2,24–2,37 (6H, m), 3,50–3,60 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,60 (2H, s), 5,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,10 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,70 (2H, s), 6,88–6,99 (2H, m), 7,01–7,10 (1H, m), 7,20–7,24 (2H, m) ppm.	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 545,4
1397 E75	δ 0,88 (9H, s), 1,37 (2H, t, J = 8,4 Hz), 2,24–2,37 (6H, m), 3,50–3,60 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,60 (2H, s), 5,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,39 (1H, s), 6,61–6,73 (4H, m), 6,93 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,01–7,10 (1H, m), 7,20–7,24 (2H, m) ppm.	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 531,5
1398 E76	δ 0,87 (9H, s), 1,30–1,36 (2H, m), 1,86–1,91 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,22–2,28 (6H, m), 2,40–2,45 (2H, m), 3,34–3,39 (4H, m), 3,77 (3H, s), 3,84–3,90 (3H, m), 5,68 (2H, d, J = 14,3 Hz), 6,63–6,69 (3H, m), 6,91 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, s), 7,13–7,16 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,60 (1H, s) ppm.	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 573,5
1399 E77	δ 1,18–1,38 (2H, m), 1,48–1,76 (2H, m), 1,87 (2H, t, J = 10,6 Hz), 2,15 (3H, s), 2,42–2,48 (2H, m), 2,71–2,88 (4H, m), 2,91–3,01 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,86–3,90 (2H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,68 (2H, brs), 6,79–6,96 (3H, m), 7,02–7,10 (1H, m), 7,13–7,24 (2H, m) ppm.	(ESI)+: [M+H] ⁺ = 488,4
1400 E78	δ 2,15 (3H, s), 3,72 (3H, s), 3,75 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,50 (2H, s), 5,80 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,12 (1H, s), 6,45–6,51 (2H, m), 6,64 (1H, s), 6,74–6,92, (3H, m), 7,23(1H, s)	(APCI)+: [M+H] ⁺ = 441,2, 443,2

ES 2 638 114 T3

Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ(ppm)	MS
1401 E79	8 0,42–1,38 (3H, m), 2,16 (3H, s), 2,28–2,66 (4H, m), 2,71–3,01 (4H, m), 3,28–3,76 (4H, m), 3,78 (3H, s), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,60–4,73 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,15 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,71 (2H, s), 6,77–6,98 (3H, m), 7,01–7,21 (3H, m) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 488,5
1402 E80	δ 0,88 (9H, s), 1,33–1,40 (2H, m), 2,17–2,58 (11H, m), 2,79–2,98 (2H, m), 3,18–3,41 (5H, m), 3,60 (2H, brs), 3,87 (3H, s), 3,88–4,01 (1H, m), 5,92–6,11 (1H, m), 6,78–7,42 (8H, m) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 557,5
1403 E82	δ 0,89 (9H, s), 1,35–1,41 (2H, m), 1,64 (2H, brs), 1,74–1,84 (2H, m), 2,14 (3H, s), 2,23 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,28–2,38 (6H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,34 (2H, t, J = 4,9 Hz), 3,59 (2H, t, J = 4,9 Hz), 6,58–6,78 (4H, m), 6,81–6,92 (1H, m), 7,04–7,09 (3H, m) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 506,5
1404 E83	δ 0,87 (9H, s), 1,30–1,70 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,20–2,50 (10H, m), 3,41 (2H, brs), 3,58 (4H, brs), 3,74 (3H, s), 3,88–3,98 (1H, m), 5,85–5,95 (1H, m), 6,60–7,22 (9H, m) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 571,5
1405 E84	δ 1,08–1,47 (2H, m), 1,61–1,86 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,35–2,48 (2H, m), 2,78–2,84 (2H, m), 2,94–3,11 (2H, m), 3,44–3,62 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,72–3,88 (1H, m), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,01–4,12 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,34 (1H, d, J = 4,7 Hz), 6,66–6,71 (2H, m), 6,76–6,94 (3H, m), 7,01–7,18 (2H, m) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 474,5
1406 E85	δ 1,36–1,55 (6H, m), 1,71–1,80 (2H, m), 1,82–1,96 (1H, m), 2,02–2,10 (4H, m), 2,68 (3H, s), 2,97–3,10 (2H, m), 3,40–3,55 (4H, m), 3,63 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,83 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,42–6,56 (1H, m), 6,61–6,89 (2H, m), 6,95–7,05 (1H, m), 7,17–7,25 (3H, m), 7,33 (1H, s) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 513,8
1407 E86	δ 0,20–0,27 (2H, m), 0,31–0,42 (2H, m), 0,83–1,10 (2H, m), 1,44–1,83 (4H, m), 2,02–2,10 (1H, m), 2,13 (3H, s), 2,29–2,58 (6H, m), 2,71–2,89 (2H, m), 3,55–3,74 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,50–4,60 (1H, m), 5,90 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,48–6,75 (3H, m), 6,79–7,22 (5H, m) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 527,7
1408 E87	δ 0,55–0,64 (2H, m), 0,71–0,81 (2H, m), 1,11–1,24 (2H, m), 1,53–1,62 (2H, m), 1,70–1,91 (1H, m), 2,15 (3H, s), 2,62–2,84 (4H, m), 3,12–3,25 (4H, m), 3,86 (3H, s), 3,90–4,15 (5H, m), 5,67 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,61–6,75 (2H, m), 6,76–6,94 (2H, m), 7,07–7,17 (2H, m), 7,35–7,43 (1H, m), 7,47 (1H, s) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 527,6
1409 E110	δ 1,91–1,99 (1H, m), 3,32 (2H, s), 3,52–3,85 (8H, m), 3,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,59 (2H, s), 6,80–7,10 (4H, m), 7,10–7,38, (2H, m) ppm	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 530,2, 532,2
1410 E111	δ 3,47 (4H, s), 3,67 (6H, s), 3,79 (3H, s), 3,87 (2H, s), 3,95 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,85 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,14 (1H, s), 6,60–6,70 (2H, m), 6,90–7,02 (3H, m), 7,20–7,38 (2H, m) ppm	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 458,1
1411 E112	δ 1,28 (1 H, s), 2,71 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,64 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,81 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,00 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,74 (1H, d, J = 14,7 Hz), 6,66 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,02–7,10 (2H, m), 7,22–7,38(3H, m) ppm	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 430,1
1412 E116	(270 MHz, d4–MeOH): δ 0,37–0,48 (2H, m), 0,70–0,81 (2H, m), 1,02–1,18 (1H, m), 1,86–2,11 (4H, m), 2,22 (3H, s), 2,49–2,64 (1H, m), 3,01 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,17–3,30 (2H, m), 3,42 (3H, s), 3,49–3,76 (2H, m), 4,30 (2H, s), 7,06–7,17 (5H, m), 7,23–7,27 (2H, m)ppm.	(APCI) ⁺ : [M+ H] ⁺ = 454,3/456,3
1413 E117	δ 0,91 (9H, s), 1,48–1,58 (2H, m), 1,60–1,79 (4H, m), 2,16 (3H, s), 2,22–2,35 (1H, m), 2,51–2,65 (2H, m), 2,71–2,82 (2H, m), 3,11–3,27 (2H, m), 3,43 (3H, s), 4,25 (2H, d, J = 5,5 Hz), 6,52–6,63 (1H, m), 6,95–7,09 (5H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 484,4/486,4
1414 E118	δ 0,87 (9H, s), 1,34–1,41 (2H, m), 1,62–1,96 (6H, m), 2,04–2,19 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,26–2,33 (2H, m), 2,94–2,99 (2H, m), 3,48 (3H, s), 4,34 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,95 (2H, d, J = 1,0 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,19 (1H, s), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz) ppm.	(APCI) ⁺ : [M+ H] ⁺ = 518,4

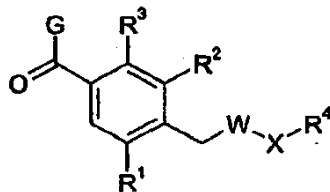
ES 2 638 114 T3

Número de compuesto	RMN de ¹ H: δ(ppm)	MS
1415 E119	δ 0,64–0,73 (2H, m), 0,90–1,00 (2H, m), 1,25–1,40 (1H, m), 2,12 (3H, s), 2,55 (3H, s), 2,80–2,90 (1H, m), 2,90–2,94 (1 H, m), 3,45 (1H, s), 4,30 (2H, d, J = 5,4 Hz), 5,09–5,22 (1H, m), 5,77–5,88 (1H, m), 6,60–6,73 (2H, m), 6,86–6,93 (2H, m), 7,01 (1H, s), 7,14–7,24 (1H, m), 7,76 (1H, dd, J = 1,2,	7,9 Hz) ppm. (ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 416,3
1416 E120	δ 0,87 (9H, s), 1,36–1,45 (2H, m), 1,73–1,82 (2H, m), 1,90–2,07 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,36–2,42 (2H, m), 2,55 (3H, s), 2,80–2,90 (1H, m), 2,90–2,98 (1H, m), 3,10–3,16 (2H, m), 4,28 (2H, d, J = 5,2 Hz), 5,11–5,19 (1H, m), 5,72–5,82 (1 H, m), 6,49 (2H, dd, J = 1,5, 6,7 Hz), 6,61–6,72 (2H, m), 6,80–6,97 (2H, m), 7,00 (1H, s), 7,13–7,25 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J = 1,5, 7,9 Hz), 8,15 (2H, dd, J = 1,7, 5,2 Hz) ppm.	(APCI) ⁺ : [M+ H] ⁺ = 543,4
1417 E121	δ 0,88 (9H, s), 1,37–1,53 (5H, m), 1,63–1,70 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,63–3,46 (8H, m), 2,87–2,94 (2H, m), 4,23 (2H, brd), 5,08 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,96–5,11 (1H, m), 6,60 (2H, t, J = 7,9, 15,1 Hz), 6,81–6,86 (2H, m), 6,95 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,04 (1H, s), 7,12–7,33 (4H, m), 8,22 (1H, dd, J = 1,2, 7,9 Hz) ppm.	(APCI) ⁺ : [M+ H] ⁺ = 632,4
1418 E123	δ 0,64–0,71 (2H, m), 0,89–0,95 (2H, m), 1,33–1,39 (1H, m), 2,10 (3H, s), 2,43 (3H, s), 2,74–2,81 (1H, m), 2,92–3,04 (1H, m), 3,07–3,26 (1H, m), 4,18–4,34 (2H, m), 4,97–5,05 (1H, m), 6,60 (2H, d, J = 7,9 Hz), 6,79–6,84 (2H, m), 7,05 (1H, s), 7,11 (1H, t, J = 7,4, 14,8 Hz), 7,96–8,21 (1H, brs), 10,10–10,60 (1H, brs) ppm.	(APCI) ⁺ : [M+ H] ⁺ = 415,3
1419 E125	δ 1,13 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,15 (3H, s), 2,30–2,40 (1H, m), 2,48 (3H, s), 2,86–3,03 (2H, m), 3,20–3,38 (1H, m), 4,20–4,36 (2H, m), 5,04–5,11 (1H, m), 5,63 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,70–6,90 (2H, m), 7,10 (1H, s), 8,21 (1H, s), 9,39 (1H, s) ppm.	(ESI) ⁺ : [M+H] ⁺ = 451,2, 453,2

Reivindicaciones

1. Un compuesto de acuerdo con la fórmula general 1a o un compuesto que es un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

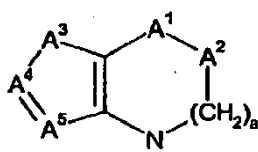
5



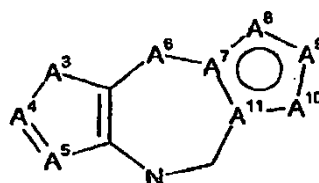
1a

15 en la que G es un grupo seleccionado de entre la fórmula general 2a, 3a, 4a, 5a y 6a,

20



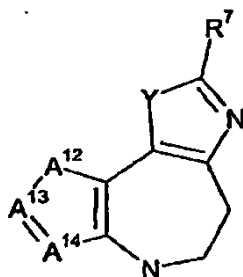
3a



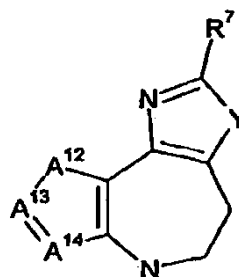
4a

25

30



5a



6a

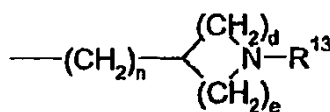
35

40

en la que:

- 45 A¹ se selecciona de entre CH₂, CH(OH), NH, N-alquilo; O y S;
 A² se selecciona de entre CH₂, CH(OH), C(=O) y NH;
 A³ y A¹² se seleccionan independientemente de entre S, NH, N-alquilo, -C(R⁸) = CH-, -C(R⁸) = N-, -N = C(R⁸)- y -CH=C(R⁸)-;
 A⁴ y A¹³ se seleccionan independientemente de entre C(R⁹) y N;
 50 A⁵ y A¹⁴ se seleccionan independientemente de entre C(R¹⁰) y N;
 A⁶ se selecciona de entre CH₂, NH, N-alquilo y O;
 A⁷ y A¹¹ seleccionan independientemente de entre C y N;
 A⁸ y A⁹ se seleccionan independientemente de entre CH, N, NH, N(CH₂)_bR¹¹ y S;
 A¹⁰ se selecciona de entre -CH=CH-, CH, N, NH, N-(CH₂)_b-R¹¹ y S;
 55 en el que el anillo constituido por A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ es aromático;
 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, O-alquilo, NO₂, F, Cl y Br;
 R⁴ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_c-R¹² y

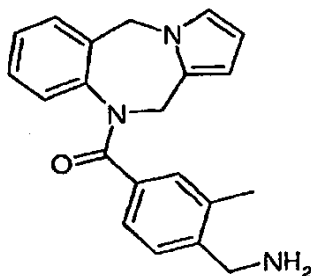
60



- R⁷ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo y -(CH₂)_g-R¹⁴;
 65 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo), N(alquilo)₂; con las coediciones de que cuando G es 3a, y

- R^4 es H, alquilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_c-R^{12}$, el anillo que contiene A^3 , A^4 y A^5 está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , $NH(\text{alquilo})$ o $N(\text{alquilo})_2$; y cuando G es 4a, R^4 es H, alquilo, arilo, heteroarilo o $-(CH_2)_c-R^{12}$, y A^8 es NH, NCH_3 o S, el anillo que contiene A^3 , A^4 y A^5 está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH_2 , NO_2 , $NH(\text{alquilo})$ o $N(\text{alquilo})_2$;
- R^{11} y R^{12} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O–alquilo, S–alquilo, O–acilo, NH_2 , NH–alquilo, $N(\text{alquilo})_2$, NH–acilo, $N(\text{alquilo})$ –acilo, CO_2H , CO_2 –alquilo, $CONH_2$, $CONH$ –alquilo, $CON(\text{alquilo})_2$, CN y CF_3 ;
- R^{13} selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, $-(CH_2)_h-R^{15}$ y $Z-R^{16}$;
- R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, F, OH, O–alquilo, S–alquilo, O–acilo, NH_2 , NH–alquilo, $N(\text{alquilo})_2$, NH–acilo, $N(\text{alquilo})$ –acilo, CO_2H , CO_2 –alquilo, CO–alquilo, CO–arilo, $CONH_2$, $CONH$ –alquilo, $CON(\text{alquilo})_2$, alqueno– CO_2 –alquilo, alqueno–arilo, CN y CF_3 ;
- R^{16} se selecciona de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, O–arilo, $-(CH_2)_i-R^{17}$, ciclopropil–arilo y O– $(CH_2)_j-R^{17}$;
- R^{17} se selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O–alquilo, S–alquilo, O–acilo, NH_2 , NH–alquilo, $N(\text{alquilo})_2$, NH–acilo, $N(\text{alquilo})$ –acilo, CO_2H , CO_2 –alquilo, $CONH_2$, $CONH$ –alquilo, $CON(\text{alquilo})_2$, CN y CF_3 ;
- W se selecciona de entre O y NH;
- X se selecciona de entre $(CH_2)_m$, $C(=O)$ y $S(=O)_j$; Y se selecciona de entre O, S, NH y N–alquilo;
- Z se selecciona de entre $-C(=O)$, $-C(=O)-O$ y $-S(=O)_k$;
- en el que alquilo se selecciona de residuos de hidrocarburo saturados que incluyen grupos lineales de hasta 10 átomos (C_1-C_{10}), grupos ramificados de entre 3 y 10 átomos ($C-C_{10}$), grupos cíclicos de entre 3 y 8 átomos (C_3-) y combinaciones de grupos lineales, ramificados y cíclicos.
- a se selecciona de entre 1 y 2;
- b y c se seleccionan independientemente de entre 0, 1, 2 y 3;
- d y e se seleccionan independientemente de entre 1 y 2;
- g, h e i se seleccionan independientemente de entre 1, 2 y 3;
- j y k se seleccionan independientemente de entre 1 y 2; y
- m y n se seleccionan independientemente de entre 0, 1 y 2;
- en el que al menos uno de R^1 , R^2 y R^3 es distinto de hidrógeno y en el que el compuesto de acuerdo con la fórmula general 1a no es (4–aminometil–3–metilfenil)–(5H,11H–benzo[e]pirrolo[1,2–a][1,4]diazepin–10–yl)metanona

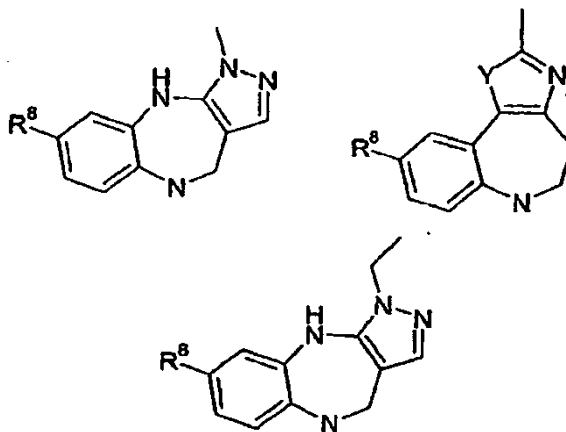
35



40

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G se selecciona de entre:

45



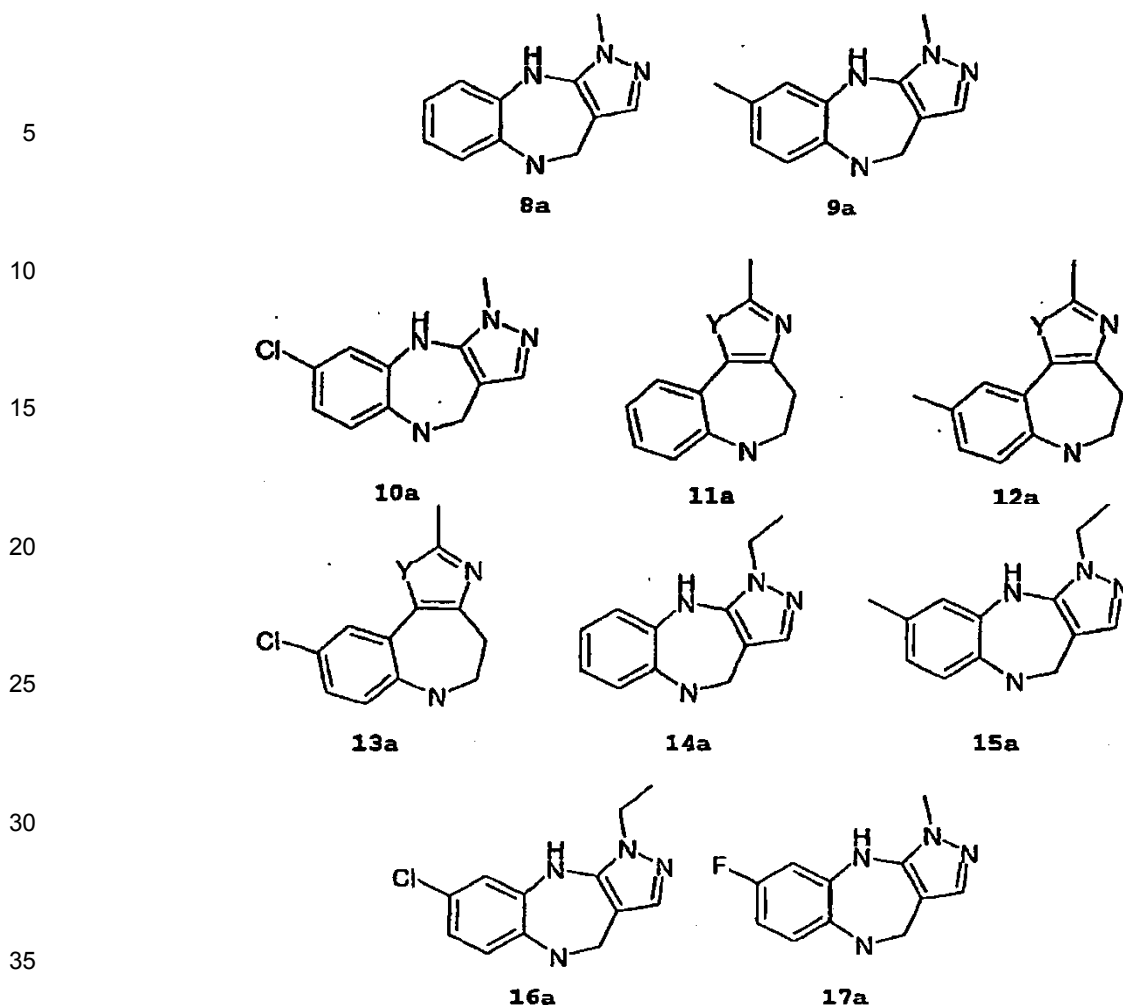
50

55

60

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que G se selecciona de entre:

65



40 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que uno de R¹, R² y R³ se seleccione de entre metilo, cloro y flúor, y los otros sean hidrógeno.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que W es NH.

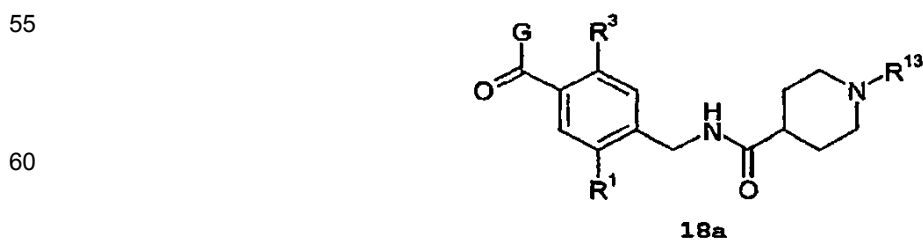
45 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R⁴ es alquilo.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que d es 2 y e es 2.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹³ es alquilo.

50 9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que n es 0.

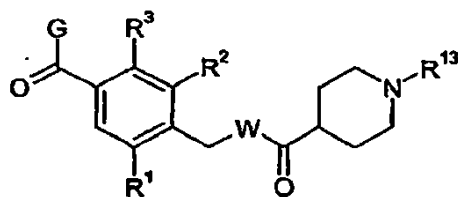
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H, R⁴ es una piperidina, en la que d es 2 y e es 2, W es NH, X es C(=O) y n es 0, como se muestra en la fórmula 18a:



65 en la que R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R³ es H; o R¹ es H, y R³ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R¹³ es alquilo.

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que X es C(=O), n es 0 y R⁴ es una piperidina, en la que d es 2 y e es 2, como se muestra en la fórmula 19a:

5



19a

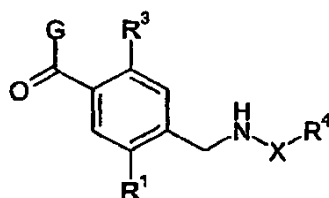
10

en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales 8a a 17a, y R¹³ es alquilo.

15

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H y W es NH como se muestra en la fórmula 20a:

20



20a

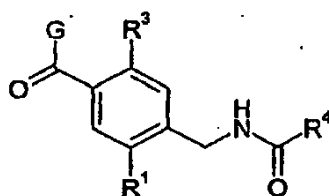
25

en la que o bien R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R³ es H; o R¹ es H, y R³ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y G se selecciona de las fórmulas generales 8a a 17a.

30

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² es H, W es NH y X es C(=O) como se muestra en la fórmula 21a:

35



21a

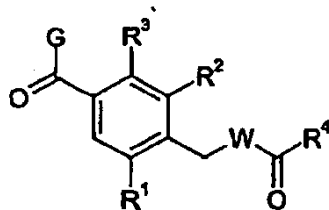
40

en la que R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R³ es H; o R¹ es H, y R³ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R⁴ es alquilo.

45

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el X es C(=O), como se muestra en la fórmula 22a:

50



22a

55

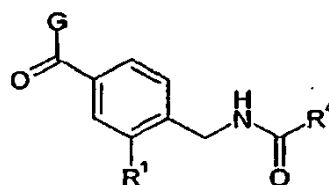
en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales 8a a 17a,, y R⁴ es alquilo.

60

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ son ambos H, W es NH y X es C(=O) como se muestra en la fórmula 23a:

65

5



23a

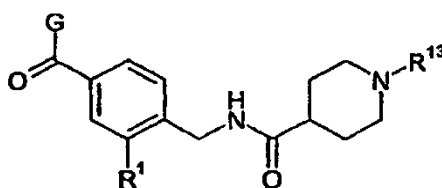
10

en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales **9a**, **10a**, **15a**, **16a** y **17a**, R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R⁴ es alquilo.

15

16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R² y R³ son ambos H, R⁴ es una piperidina, en la que d es 2 y e es 2, W es NH, X es C(=O) y n es 0, como se muestra en la fórmula 24a:

20



24a

25

en la que G se selecciona de entre las fórmulas generales **9a**, **10a**, **15a**, **16a** y **17a**, R¹ se selecciona de entre metilo, cloro y flúor, y R¹³ es alquilo.

30

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre el grupo que consiste en:

35

2-cloro-4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

40

2-cloro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

45

2-cloro-4-(6-cloro-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

50

2-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

55

2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

60

2-metil-4-(2-metil-4,5-dihidro-1-oxa-3,6-diaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

65

2-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

70

3-cloro-4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

75

3-cloro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

80

3-cloro-4-(6-cloro-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

85

3-fluoro-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

90

3-metil-4-(3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

95

4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

100

4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

105

4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

110

4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-fluoro-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

115

4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

120

4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico;

- 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico;
 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico;
- 5 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico;
 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico;
- 10 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico-,
 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-3-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-(2-Cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil)-propionamida;
- 15 N-(2-Cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil)-2,2-dimetil-propionamida;
 N-[2-Cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-isobutiramida;
- 20 N-[2-Cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-butiramida;
 N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-propionamida;
- 25 N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-2,2-dimetil-propionamida;
 N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-isobutiramida;
- 30 N-[4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-butiramida;
 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-propionamida;
- 35 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-2,2-dimetil-propionamida;
 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-isobutiramida;
- 40 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-acetamida;
 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-butiramida;
- 45 N-[4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-formamida;
 N-[4-(6-cloro-3-etil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencil]-propionamida;
- 50 4-(6-cloro-3-etil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico;
 N-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil)-propionamida;
 N-(2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-bencil)-isobutiramida;
 2-fluoro-4-(6-fluoro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraazabenzof[f]azulen-9-carbonil)-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico; y
 N-[4-(9-cloro-2-metil-4,5-dihidro-1H-1,3,6-triaza-benzo[e]azulen-6-carbonil)-2-metil-bencil]isobutiramida.
18. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 55 19. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 20. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 65 21. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es N-[2-cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-butiramida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

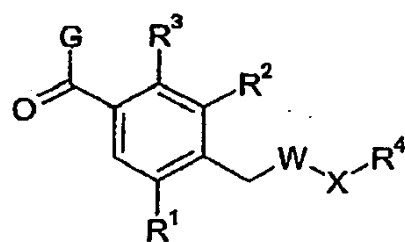
22. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzo[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 23. Una composición farmacéutica, que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes.

24. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23, formulada para administración oral, preferentemente como comprimido, cápsula o sobre.

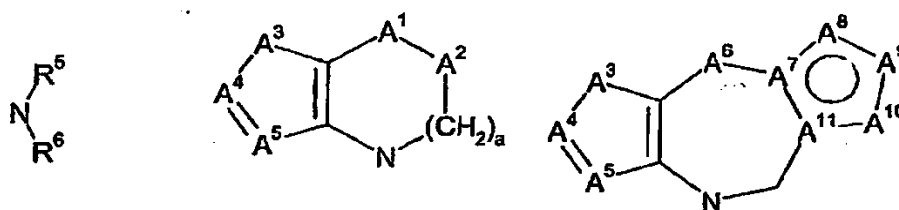
10 25. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 23 o 24 para el tratamiento de una afección seleccionada de entre dismenorrea, parto prematuro, hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema cerebral, cinetosis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón microcítico, depresión, ansiedad, hipopotasemia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.

15 26. Uso de un compuesto de la fórmula 1b:



1b

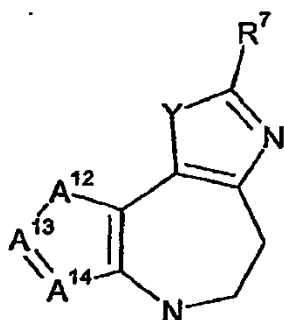
30 en la que G es un grupo seleccionado de entre la fórmula general 2a, 3a, 4a, 5a y 6a,



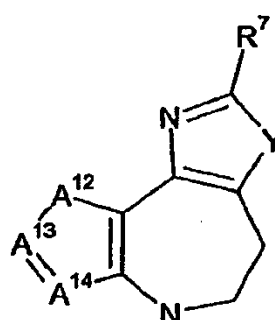
2a

3a

4a



5a



6a

en la que:

A¹ se selecciona de entre CH₂, CH(OH), NH, N-alquilo, O y S;

A² se selecciona de entre CH₂, CH(OH), C(=O) y NH;

60 A³ y A¹² se seleccionan independientemente de entre S, NH, N-alquilo, -C(R⁸) = CH-, -C(R⁸) = N-, -N = C(R⁸)- y -CH=C(R⁸)-;

A⁴ y A¹³ se seleccionan independientemente de entre C(R⁹) y N;

A⁵ y A¹⁴ se seleccionan independientemente de entre C(R¹⁰) y N;

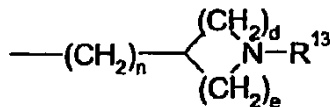
A⁶ se selecciona de entre CH₂, NH, N-alquilo y O;

65 A⁷ y A¹¹ seleccionan independientemente de entre C y N;

A⁸ y A⁹ se seleccionan independientemente de entre CH, N, NH, N(CH₂)_bR¹¹ y S;

A¹⁰ se selecciona de entre -CH=CH-, CH, N, NH, N-(CH₂)_b-R¹¹ y S;
 en el que el anillo constituido por A⁷, A⁸, A⁹, A¹⁰ y A¹¹ es aromático;
 R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, O-alquilo, NO₂, F, Cl y Br;
 R⁴ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_c-R¹² y

5



10

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de entre alquilo, arilo, -(CH₂)_f-arilo y -(CH₂)_f-heteroarilo;
 R⁷ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo y -(CH₂)_g-R¹⁴;
 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo),
 N(alquilo)₂; con las condiciones de que cuando G es 3a, y R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o -(CH₂)_c-R¹², el anillo
 que contiene A³, A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂,
 NH(alquilo) o N(alquilo)₂; y

15

cuando G es 4a, R⁴ es H, alquilo, arilo, heteroarilo o -(CH₂)_c-R¹², y A⁸ es NH, NCH₃ o S, el anillo que contiene A³,
 A⁴ y A⁵ está sustituido en al menos una posición por alquilo, alcoxi, F, Cl, Br, CN, NH₂, NO₂, NH(alquilo) o
 N(alquilo)₂;

20

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O-alquilo, S-alquilo, O-
 acilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, NH-acilo, N(alquilo)-acilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CONH₂, CONH-alquilo,
 CON(alquilo)₂, CN y CF₃;

25

R¹³ selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, -(CH₂)_h-R¹⁵ y Z-R¹⁶;
 R¹⁴ y R¹⁵ se seleccionan independientemente de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, F, OH, O-alquilo, S-
 alquilo, O-acilo, NH₂, NH-alquilo, N(alquilo)₂, NH-acilo, N(alquilo)-acilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CO-alquilo, CO-arilo,
 CONH₂, CONH-alquilo, CON(alquilo)₂, alqueno-CO₂-alquilo, alqueno-arilo, CN y CF₃;

R¹⁶ se selecciona de entre H, alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, O-arilo, -(CH₂)_i-R¹⁷, ciclopropil-arilo y O-(CH₂)_j-
 R¹⁷;

30

R¹⁷ se selecciona de entre H, alquilo, arilo, heteroarilo, F, OH, O-alquilo, S-alquilo, O-acilo, NH₂, NH-alquilo,
 N(alquilo)₂, NH-acilo, N(alquilo)-acilo, CO₂H, CO₂-alquilo, CONH₂, CONH-alquilo, CON(alquilo)₂, CN y CF₃;

W se selecciona de entre O y NH;

X se selecciona de entre (CH₂)_m, C(=O) y S(=O)_j; Y se selecciona de entre O, S, NH y N-alquilo;

Z se selecciona de entre -C(=O), -C(=O)-O y -S(=O)_k;

a se selecciona de entre 1 y 2;

35

b y c se seleccionan independientemente de entre 0, 1, 2 y 3;

d, e y f se seleccionan independientemente de entre 1 y 2;

g, h e i se seleccionan independientemente de entre 1, 2 y 3;

j y k se seleccionan independientemente de entre 1 y 2; y

m y n se seleccionan independientemente de entre 0, 1 y 2,

40

o un compuesto que es un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para la fabricación de un
 medicamento para el tratamiento de una afección seleccionada de entre dismenorrea, parto prematuro, hipertensión,
 enfermedad de Raynaud, edema cerebral, citocinesis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón microcítico, depresión,
 ansiedad, hipopotasemia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.

45

27. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-
 2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-
 carboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50

28. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-
 2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-
 carboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55

29. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-
 2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico o un tautómero
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60

30. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es N-[2-cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-
 dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-bencil]-butiramida o una sal farmacéuticamente aceptable
 del mismo.

65

31. El uso de acuerdo con la reivindicación 26, en el que dicho compuesto es 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-
 2,3,4,9-tetraaza-benzof[f]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico o una sal
 farmacéuticamente aceptable del mismo.

65

32. Un compuesto de la fórmula 1b, como se define en la reivindicación 26, para su uso en el tratamiento de una
 afección seleccionada de entre dismenorrea, parto prematuro, hipertensión, enfermedad de Raynaud, edema

cerebral, cinetosis, hiperlipidemia, cáncer de pulmón microcítico, depresión, ansiedad, hipopotasemia, cirrosis hepática e insuficiencia cardíaca congestiva.

5 33. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[*f*]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 34. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es 4-(3,6-dimetil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[*f*]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido 1-(3,3-dimetil-butil)-piperidin-4-carboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 35. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[*f*]azulen-9-carbonil)-2-fluoro-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico o un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 36. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es N-[2-cloro-4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[*f*]azulen-9-carbonil)-bencil]-butiramida o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

25 37. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 32, en el que dicho compuesto es 4-(6-cloro-3-metil-4,10-dihidro-3H-2,3,4,9-tetraaza-benzof[*f*]azulen-9-carbonil)-2-metil-bencilamida de ácido ciclopropanocarboxílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30

35

40

45

50

55

60

65