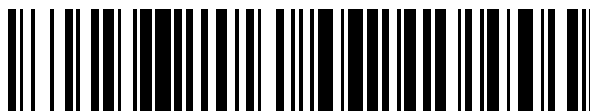


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 674 813**

51 Int. Cl.:

C07D 207/36 (2006.01) **A61K 31/4709** (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01) **A61K 31/496** (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01) **A61K 31/497** (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01) **A61K 31/501** (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)
A61K 31/4436 (2006.01) **A61K 31/5377** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) **A61K 31/55** (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) **A61P 7/06** (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) **A61P 43/00** (2006.01)
A61K 31/4704 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.07.2013 PCT/JP2013/070522**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **06.02.2014 WO14021281**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.07.2013 E 13825784 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2881384**

54 Título: **Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno parcialmente saturado**

30 Prioridad:

30.07.2012 JP 2012168828

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

04.07.2018

73 Titular/es:

**TAISHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (100.0%)
24-1, Takada 3-chome Toshima-ku
Tokyo 170-8633, JP**

72 Inventor/es:

**TAKAYAMA, TETSUO;
SHIBATA, TSUYOSHI;
SHIOZAWA, FUMIYASU;
KAWABE, KENICHI;
SHIMIZU, YUKI;
HAMADA, MAKOTO;
HIRATATE, AKIRA;
TAKAHASHI, MASATO;
USHIYAMA, FUMIHITO;
OI, TAKAHIRO;
SHIRASAKI, YOSHIHISA;
MATSUDA, DAISUKE;
KOIZUMI, CHIE y
KATO, SOTA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 674 813 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuesto heterocíclico que contiene nitrógeno parcialmente saturado**5 Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos inhibidores de prolil hidroxilasa (denominada también de aquí en adelante PHD), en particular, inhibidores de prolil hidroxilasa 2 (denominada también de aquí en adelante PHD2).

10 Técnica anterior

Los eritrocitos de la sangre son responsables del transporte de oxígeno por todo el organismo y juegan un papel importante en el mantenimiento constante de los niveles de oxígeno in vivo. Si, por hemorragias debidas a ciertos tipos de enfermedades, así como a accidentes u operaciones quirúrgicas, los recuentos de eritrocitos o el nivel de hemoglobinas en la sangre disminuyen, se desarrollará una sensación de fatiga, mareos, dificultad para respirar y otros síntomas de anemia. En la anemia, todo el organismo estará expuesto a la deficiencia de oxígeno y en tales condiciones hipóxicas, el organismo vivo realiza una reacción compensatoria, en la que el factor hematopoyético eritropoyetina (denominada también de aquí en adelante EPO) que promueve la formación de eritrocitos se produce principalmente en el riñón para aumentar los niveles de hemoglobina y eritrocitos en la sangre, lo que ayuda a mejorar la anemia. Sin embargo, en ciertos tipos de enfermedad, esta acción eritropoyética de la eritropoyetina se ve afectada y la anemia crónica persiste. Por ejemplo, en pacientes con insuficiencia renal que tienen un trastorno en el riñón, se sabe que el mecanismo descrito anteriormente para la producción de eritropoyetina en condiciones hipóxicas no funciona correctamente, lo que hace que se presenten con un tipo de anemia (anemia renal) que está caracterizado por reducción de recuentos de hematíes y niveles de hemoglobina (véanse los Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 2).

El tratamiento de la anemia renal y la anemia que acompaña a la quimioterapia del cáncer o la medicación de pacientes con infección por VIH se lleva a cabo actualmente mediante agentes que estimulan la eritropoyesis (AEE), tales como las preparaciones de eritropoyetina humana genéticamente recombinantes. El AEE contribuye en gran medida a mejorar la calidad de vida de un paciente al aumentar los recuentos de eritrocitos y los niveles de hemoglobina lo suficiente como para mejorar los síntomas que acompañan a la anemia. Por otro lado, sin embargo, los AEE actualmente disponibles son todos agentes biológicos en forma de inyecciones costosas, por lo que se desea desarrollar un fármaco farmacéutico administrable por vía oral para el tratamiento de la anemia.

Un estudio reciente ha informado de que la eritropoyetina también tiene una acción para proteger tejidos tales como corazones y cerebros que se colocan bajo las condiciones hipóxicas que acompañan a la anemia. Por lo tanto, las preparaciones de AEE administrables por vía oral tienen el potencial de encontrar una amplia gama de aplicaciones que cubren no solo tipos de anemia renal y de otro tipo que resultan de diversas causas sino también una diversidad de enfermedades isquémicas (véase el Documento No Relacionado con Patentes 3).

Una sustancia que puede mencionarse como un factor que aumenta la producción de eritropoyetina es un factor inducible por hipoxia (denominado también de aquí en adelante HIF). El HIF es un factor de transcripción que incluye una subunidad α cuya degradación está regulada por cambios en la densidad del oxígeno y una subunidad β que se expresa constantemente. Las prolilhidroxilasas (PHD-1, 2 y 3) se conocen como factores que regulan la degradación de la subunidad α de HIF (HIF- α). Bajo condiciones de presión de oxígeno normales, los residuos de prolina de HIF- α son hidroxilados por estas prolilhidroxilasas y el HIF- α es degradado rápidamente por el proteasoma. En condiciones hipóxicas, por otro lado, la actividad de prolilhidroxilasas se reduce, por lo que la degradación de HIF- α se suprime, promoviendo así la transcripción de la eritropoyetina y otros genes sensibles a HIF. En consecuencia, al inhibir las prolil hidroxilasas, se promueve la estabilización de HIF- α , lo que permite aumentar la producción de eritropoyetina (véanse los Documentos No Relacionados con Patentes 1, 2 y 4).

Los compuestos de la presente invención proporcionan medios para inhibir las actividades de esas prolil hidroxilasas para aumentar la cantidad de eritropoyetina, tratando de ese modo la anemia. Como otro beneficio, también se pueden tratar o prevenir o mejorar o mitigar los síntomas no solo la anemia, sino también de otras enfermedades isquémicas (p.ej., accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y trastorno renal isquémico) y las complicaciones diabéticas (nefropatía, retinopatía y neuropatía) mediante la administración de los compuestos de la presente invención (véase el Documento No Relacionado con Patentes 5).

Los inhibidores de PHD comunes presentados hasta la fecha incluyen derivados de 4-hidroxiisoquinolina (véase el Documento de Patente 1), derivados de 5-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol (véase el Documento de Patente 2), derivados de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolina (véase el Documento de Patente 3), derivados de 3-hidroxipiridina (véase el Documento de Patente 4), derivados de 2-oxo-2,3-dihidroindol (véase el Documento de Patente 5), etc., pero no se han descrito compuestos que tengan las estructuras de acuerdo con la presente invención. También se informó hasta la fecha de compuestos que incluyen derivados de 6-hidroxi-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina (véase el Documento de Patente 6), derivados de 4-hidroxi-6-oxo-1,6-dihidropirimidina (véase el Documento de Patente 7), derivados de 5-hidroxi-3-oxo-2,3-dihidropiridazina (véase el Documento de Patente 8), derivados de 6-

hidroxi-4-oxo-4H-1,3-dioxina (véase el Documento de Patente 9), derivados de 4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,7-tetrahidrofluoro[3,4-b]piridina (véase el Documento de Patente 10), derivados de 4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridina (véanse los Documentos de Patente 11 y 12), etc., pero no se han descrito compuestos que tengan las estructuras de acuerdo con la presente invención.

5

Lista de Referencias

Documentos de Patente

- 10 Documento de patente 1: WO 2004/108681
 Documento de patente 2: WO 2006/114213
 Documento de patente 3: WO 2007/038571
 Documento de patente 4: US 2007/0299086
 Documento de patente 5: WO 2008/144266
 15 Documento de patente 6: WO 2007/150011
 Documento de patente 7: WO 2008/089051
 Documento de patente 8: WO 2008/089052
 Documento de patente 9: WO 2009/049112
 Documento de patente 10: WO 2009/108496
 20 Documento de patente 11: WO 2009/158315
 Documento de patente 12: WO 2010/025087

Documentos no Relacionados con Patentes

- 25 Documento no relacionado con patentes 1: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2010, 299, F1-13
 Documento no relacionado con patentes 2: American Journal of Physiology-Renal Physiology, 2010, 298, F1287-1296
 Documento no relacionado con patentes 3: The Journal of Physiology, 2011, 589, 1251-1258
 30 Documento no relacionado con patentes 4: Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2010, 20, 1219-1245
 Documento no relacionado con patentes 5: Diabetes, Obesity and Metabolism, 2008, 10, 1-9

Compendio de la invención

35 Problema técnico

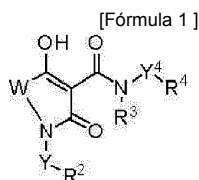
Un objeto de la presente invención es proporcionar inhibidores de PHD 2 superiores.

40 Solución al problema

Los autores de la presente invención llevaron a cabo estudios exhaustivos con vistas a alcanzar el objeto indicado anteriormente y encontraron como resultado que los compuestos representados por la siguiente fórmula general (I) o (I') tienen un efecto inhibidor de PHD2 superior.

45 Brevemente, la presente invención se refiere a:

(1) proporcionar un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I')



- 50 (en donde en la fórmula (I'),
 W representa la fórmula $-CR^{15}R^{16}$ -, la fórmula $-CR^{11}R^{12}CR^{13}R^{14}$ -, o la fórmula $-CH_2CR^{17}R^{18}CH_2$ -;
 R^{15} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_1 - C_4 o fenilo;
 R^{16} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1 - C_4 ;
 55 siempre que R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C_3 - C_8 ;
 R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C_1 - C_4 o fenilo;
 R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o alquilo C_1 - C_4 ;
 siempre que R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C_3 - C_8 o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R¹³ representa un átomo de hidrógeno, carbamoilo, alquilo C₁-C₄ (el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y dialquil(C₁-C₃)amino), haloalquilo C₁-C₄, fenilo, piridilo, bencilo o fenetilo;

R¹⁴ representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o halo-alquilo C₁-C₄;

siempre que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈, un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (el heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en metilo, bencilo, fenilcarbonilo y oxo);

siempre que dichos R¹² y R¹³, junto con los átomos de carbono adyacentes, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈;

R¹⁷ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

R¹⁸ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄;

siempre que R¹⁷ y R¹⁸, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈;

Y representa un enlace sencillo o alcanoc(C₁-C₆)diilo (el alcanoc(C₁-C₆)diilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo y uno de los átomos de carbono en el alcanoc(C₁-C₆)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C₃-C₆)-1,1-diilo);

R² representa un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ {el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que

consiste en alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo), fenilo (el fenilo está

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y haloalquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del

grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo

seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆) y piridilo (el piridilo está

opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente

sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆,

cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo

seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo

C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se

seleccionan del grupo α3 de sustituyentes), naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, pirazolilo, imidazolilo, isoxazolilo,

oxazolilo [pirazolilo, imidazolilo], isoxazolilo y oxazolilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos grupos

que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo (el fenilo está

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y

alquilo C₁-C₆), tiazolilo [el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o

diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente

sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆) y

morfolino], piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes

y se seleccionan del grupo α5 de sustituyentes), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo [piridazinilo, pirimidinilo y

pirazinilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆,

halo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un

cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que

consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), benzotiofenilo, quinolilo,

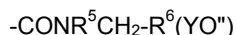
metilendioxfenilo (el metilendioxfenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor),

heterociclilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno [el heterociclilo saturado de 4 a

8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del

grupo que consiste en pirimidinilo, fenilalquilo C₁-C₃, cicloalquil(C₁-C₃)alquil(C₁-C₃)carbonilo y fenil-alcoxi(C₁-C₃)carbonilo], o la siguiente fórmula (I ")

[Fórmula 2]



[en donde en la fórmula (I"),

R⁵ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R⁶ representa fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, halo-

alquilo C₁-C₆ y fenilo)],

el grupo α3 de sustituyentes consiste en hidroxilo, ciano, carboxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ (el

alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en

cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-

C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], fenoxi (el fenoxi está

opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un

grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆,

cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno),

cicloalqueno C₃-C₈ (el cicloalqueno C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o

diferentes y se seleccionan del grupo $\alpha 4$ de sustituyentes), tienilo (el tienilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), pirimidinilo (el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un amino), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, carbamilo, cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y dialquil(C₁-C₆)amino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), indazolilo (el indazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), benzotriazolilo, imidazotiazolilo y dialquil(C₁-C₆)amino], haloalcoxi C₁-C₆, alquienil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), piperidiniloxi, piperazinilo (el piperazinilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo (el alquilo C₁-C₆ en el monoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, dialquil(C₁-C₆)amino, piridilo, fenilo y 2-oxopirrolidinilo), dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo (donde los dos alquilos C₁-C₆ en dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman opcionalmente un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno), alquil(C₁-C₆)sulfanilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo;

el grupo $\alpha 4$ de sustituyentes consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ en el monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo;

el grupo $\alpha 5$ de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo $\alpha 6$ de sustituyentes), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un halógeno átomo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆], piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

el grupo $\alpha 6$ de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;

Y⁴ representa alcano(C₁-C₄)diilo;

R³ representa un átomo de hidrógeno o metilo;

R⁴ representa -COOH, -CONHOH o tetrazolilo;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(2) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con (1) en donde la fórmula general (I') mencionada anteriormente,

Y⁴ es metanodiilo,

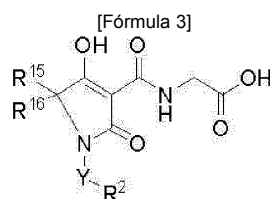
R³ es un átomo de hidrógeno,

R⁴ es -COOH,

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(3) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con (2) en el que en la fórmula general (I') mencionada anteriormente,

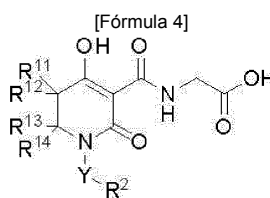
W es la fórmula -CR¹⁵R¹⁶-, y el compuesto está representado por la fórmula general (I'-1):



5 (en donde en la fórmula (I'-1),

R¹⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o fenilo,
 R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 10 siempre que R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 (4) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con (2) en donde en la fórmula general (I') mencionada anteriormente,
 W tiene la fórmula -CR¹¹R¹²CR¹³R¹⁴-, y el compuesto está representado por la fórmula general (I'-2):



20 (en donde en la fórmula (I'-2),

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C₁-C₄, o fenilo,
 R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o alquilo C₁-C₄,
 25 siempre que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈ o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
 R¹³ es un átomo de hidrógeno, carbamilo, alquilo C₁-C₄ (el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y dialquil(C₁-C₃)amino), haloalquilo C₁-C₄, fenilo, piridilo, bencilo o fenetilo;
 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
 30 siempre que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈, un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (el heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en metilo, bencilo, fenilcarbonilo y oxo),
 35 siempre que R¹² y R¹³ mencionados anteriormente, junto con los átomos de carbono adyacentes, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

40 (5) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con (4) en donde en la fórmula general (I'-2) mencionada anteriormente,
 Y es un enlace sencillo o alcano(C₁-C₆)diilo (uno de los átomos de carbono en la alcano(C₁-C₆)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C₃-C₆)-1,1-diilo),
 R² es cicloalquilo C₃-C₈ {el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está
 45 opcionalmente sustituido con un fenilo), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆) y piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆)}, fenilo (el fenilo
 50

está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo $\alpha 3$ de sustituyentes anteriormente mencionado), naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, pirazolilo [el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆)], imidazolilo (el imidazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo), isoxazolilo [el isoxazolilo está opcionalmente sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan de el grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, fenilo y morfolino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo $\alpha 5$ de sustituyentes anteriormente mencionado), piridazinilo [el piridazinilo está opcionalmente sustituido con un alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈)], pirimidinilo [el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆)], pirazinilo [el pirazinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈)], benzotiofenilo, quinolilo o metilendioxifenilo (el metilendioxifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(6) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con (5) en donde en la fórmula general (I'-2) mencionada anteriormente,

R¹¹ es un átomo de hidrógeno,

R¹² es un átomo de hidrógeno,

R¹³ es un átomo de hidrógeno,

R¹⁴ es un átomo de hidrógeno,

Y es metanodiilo,

R² es

fenilo {el fenilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo [el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ en el monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo], piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈) y puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de halógeno};

piridilo {el piridilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), y adicionalmente puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆}; o

pirazinilo que está sustituido con un fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

(7) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el siguiente compuesto de acuerdo con (1):

N-[[4-hidroxi-2-oxo-1-(4-fenoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[4-hidroxi-1-[[6-(4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[4-hidroxi-2-oxo-1-[[6-(fenoxi-3-piridinil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[1-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[4-hidroxi-1-[4-(4-metilfenoxi)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[1-[[6-(4-cianofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[4-hidroxi-2-oxo-1-[4-(2-pirimidiniloxi)bencil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[1-[[6-(4-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

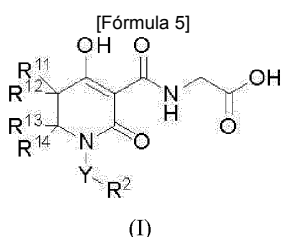
N-[[1-[[6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[[4-hidroxi-2-oxo-1-[[6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-3-piridinil]metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

N-[(4-hidroxi-1-[[6-(3-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(3-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[4-(3-metilfenoxi)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-(3-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 5 N-[(1-[[5-(4-fluorofenoxi)-2-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[[5-(4-metilfenoxi)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-(4-clorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[4-[(6-metil-3-piridinil)oxi]bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 10 N-[(1-[[6-(2-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[[6-(2-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-(2-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[4-(2-metilfenoxi)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(3-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 15 N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[[6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-3-piridinil]metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[4-(3-metoxifenoxi)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[[6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-piridinil]metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 20 N-[(1-[4-[[5-fluoro-2-piridinil]oxi]bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-[[5-cloro-2-piridinil]oxi]bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(4-ciclopropilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[4-[[5-metil-2-piridinil]oxi]bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[(4-[[5-(trifluorometil)-2-piridinil]oxi]bencil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 25 N-[(4-hidroxi-1-[[5-metil-6-[[6-metil-3-piridinil]oxi]-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[5-(4-clorofenoxi)-2-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[[6-(3-metoxifenoxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-[[6-cloro-3-piridinil]oxi]bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 30 N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[[5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-piridinil]metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[(4-[[6-(trifluorometil)-3-piridinil]oxi]bencil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(3-cloro-4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 35 N-[(1-[[6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(4-etilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[[6-(4-propilfenoxi)-3-piridinil]metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 40 N-[(4-hidroxi-1-[[6-(4-isopropilfenoxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[[5-(4-metilfenoxi)-2-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-(3,4-dimetilfenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[5-cloro-6-(4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 45 N-[(1-[[5-fluoro-6-(4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[4-[[5-ciclopropil-2-piridinil]oxi]bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(4-hidroxi-1-[[2-(4-metilfenoxi)-5-pirimidinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 N-[(1-[[6-(4-clorofenoxi)-5-metil-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina;
 50 N-[(1-[[5-(4-clorofenoxi)-2-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina; o
 N-[(1-[[5-(4-ciclopropilfenoxi)-2-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

(8) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar un compuesto que tiene la fórmula general (I') mencionada anteriormente, en donde

W tiene la fórmula $-CR^{11}R^{12}CR^{13}R^{14}-$, y el compuesto está representado por la fórmula general (I):



(en donde en la fórmula (I),

5 R¹¹ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o fenilo,
 R¹² es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 siempre que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈
 o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
 R¹³ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo o fenetilo,
 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 10 siempre que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈
 o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, siempre que R¹² y R¹³
 mencionados anteriormente, junto con los átomos de carbono adyacentes, formen opcionalmente
 cicloalcano C₃-C₈;
 Y es un enlace sencillo o alcano(C₁-C₆)diilo (uno de los átomos de carbono en la alcano(C₁-C₆)diilo está
 15 opcionalmente sustituido con cicloalcano(C₃-C₆)-1,1-diilo);
 R² es cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del
 grupo que consiste en fenilo y bencilo), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres
 grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α1 de sustituyentes), naftilo, indanilo,
 20 tetrahidronaftilo, pirazolilo [el pirazolilo está sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido
 con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un alquilo C₁-C₆], imidazolilo (el
 imidazolilo está sustituido con un fenilo), isoxazolilo [el isoxazolilo está sustituido con un fenilo (el fenilo
 está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], oxazolilo (el oxazolilo está sustituido con un
 fenilo y puede estar sustituido adicionalmente con un alquilo C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está sustituido con
 un fenilo), piridilo [el piridilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo,
 25 fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un
 átomo de halógeno), ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi
 C₁-C₆) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)],
 pirimidinilo (el pirimidinilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo y
 fenilo), benzotiofenilo, quinolilo o metilendioxifenilo (el metilendioxifenilo está opcionalmente sustituido con
 30 uno o dos átomos de flúor);
 el grupo α1 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ {el alquilo C₁-C₆ está
 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y
 alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈
 está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)]}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo
 35 está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del
 grupo α2 de sustituyentes), tienilo, pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-
 C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), piridilo (el
 piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆,
 haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está
 40 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo
 (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de
 halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, alquienil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está
 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno,
 alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente
 45 sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y
 haloalquilo C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)sulfanilo;
 el grupo α2 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo
 C₁-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo),
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

50 (9) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con uno
 cualquiera de los apartados (1) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como
 medicamento.

55 (10) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con uno
 cualquiera de los apartados (1) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la
 inhibición de PHD2.

(11) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar el compuesto de acuerdo con uno
 cualquiera de los apartados (1) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en la
 promoción de la producción de EPO como ingrediente activo.

60 (12) En otra modalidad, la presente invención se dirige a proporcionar un fármaco para uso en la prevención o
 tratamiento de anemia, comprendiendo el fármaco el compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los
 apartados (1) a (8) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

Efectos ventajosos de la invención

65 La presente invención ha hecho posible proporcionar compuestos que tienen un efecto inhibitorio de PHD2 superior.

Descripción de las realizaciones

- 5 La presente invención proporciona compuestos que tienen un efecto inhibidor de PHD2 superior que están representados por la fórmula general (I) o (I'), o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- En las siguientes páginas, los compuestos de la presente invención se describen con mayor detalle, pero se debe entender que la presente invención no se limita en modo alguno a las siguientes ilustraciones.
- 10 Como se usa en la presente memoria, el símbolo "n" se refiere a normal, "s" o "sec", secundario, "t" o "terc", terciario, "c", ciclo, "o", orto, "m", meta, y "p", para.
- El "átomo de halógeno" se refiere a un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.
- 15 El "alquilo C₁-C₃" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a tres átomos de carbono. Específicamente, se refieren a metilo, etilo, n-propilo e isopropilo.
- El "alquilo C₁-C₄" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. Específicamente, se refiere a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo.
- 20 El "alquilo C₁-C₆" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, y los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, 2-metilbutilo, n-hexilo, isohexilo, etc.
- 25 El "haloalquilo C₁-C₄" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a cuatro átomos de carbono, con sustitución con un átomo de halógeno. El número de sustituciones con un átomo de halógeno es preferiblemente de uno a tres, y un átomo de halógeno preferido es un átomo de flúor. Los ejemplos incluyen monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ilo, etc.
- 30 El "haloalquilo C₁-C₆" se refiere a alquilo lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, con sustitución con un átomo de halógeno. El número de sustituciones con un átomo de halógeno es preferiblemente de uno a cinco, y un átomo de halógeno preferido es un átomo de flúor. Los ejemplos incluyen monofluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1-fluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,2,2,2-pentafluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-fluoro-2-metilpropilo, 2,2-difluoropropilo, 1-fluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-ilo, 1-fluoropentilo, 1-fluorohexilo, etc.
- 35 El "cicloalcano(C₃-C₆)" se refiere a alcano cíclico que tiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano y ciclohexano.
- 40 El "cicloalcano C₃-C₈" se refiere a alcano cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, cicloheptano y ciclooctano.
- 45 El "cicloalquilo C₃-C₈" se refiere a alquilo cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.
- El "cicloalquenilo C₃-C₈" se refiere a alquenilo cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo.
- 50 El "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno" se refiere a un heterociclo saturado monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno en el anillo. Los ejemplos incluyen oxetano, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, etc.
- 55 El "heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno" se refiere a un heterociclo saturado monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos incluyen azetidina, pirrolidina, piperidina, etc.
- 60 El "heterociclilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno" se refiere a un grupo heterocíclico saturado monocíclico de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno en el anillo. Los ejemplos incluyen azetidino, pirrolidino, piperidino, etc.
- El "alcoxi C₁-C₃" se refiere a alcoxilo lineal o ramificado que tiene de uno a tres átomos de carbono. Específicamente, se refiere a metoxilo, etoxilo, n-propoxilo e isopropoxilo.
- 65 El "alcoxi C₁-C₆" se refiere a alcoxilo lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metoxilo, etoxilo, n-propoxilo, isopropoxilo, n-butoxilo, isobutoxilo, sec-butoxilo, terc-butoxilo, n-pentiloxilo,

isopentiloxilo, neopentiloxilo, 2-metilbutoxi, n-hexiloxi, isohexiloxi, etc.

5 El "haloalcoxi C₁-C₆" se refiere a alcoxi lineal o ramificado que tiene de uno a seis átomos de carbono, con sustitución con un átomo de halógeno. El número de sustituciones con un átomo de halógeno es preferiblemente de uno a cinco, y un átomo de halógeno preferido es un átomo de flúor. Los ejemplos incluyen monofluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, 1-fluoroetoxi, 1,1-difluoroetoxi, 1,1,2,2-tetrafluoroetoxi, 2-fluoroetoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, 3,3,3-trifluoropropoxi, 1,3-difluoropropan-2-iloxi, 2-fluoro-2-metilpropoxi, 2,2-difluoropropoxi, 1-fluoro-2-metilpropan-2-iloxi, 1,1-difluoro-2-metilpropan-2-iloxi, 4,4,4-trifluorobutoxi, etc.

10 El "alquencil(C₂-C₆)oxi" se refiere a un grupo de una estructura tal que oxi está unido a alquencilo lineal o ramificado que tiene de dos a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen eteniloxi, (E)-prop-1-en-1-iloxi, (Z)-prop-1-en-1-iloxi, prop-2-en-1-iloxi, (Z)-but-2-en-1-iloxi, (Z)-pent-3-en-1-iloxi, (Z)-hex-4-en-1-iloxi, (Z)-hept-5-en-1-iloxi, y (Z)-oct-6-en-1-iloxi, etc.

15 El "cicloalcoxi C₃-C₈" se refiere a alcoxi cíclico que tiene de tres a ocho átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi.

20 El "dialquil(C₁-C₃)amino" se refiere a amino que tiene el "alquilo C₁-C₃" anteriormente mencionado como dos sustituyentes que son iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen dimetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, di(isopropil)amino, etilmetilamino, metil(n-propil)amino, etc.

25 El "dialquil(C₁-C₆)amino" se refiere a amino que tiene el "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado como dos sustituyentes que son iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen dimetilamino, dietilamino, di(n-propil)amino, di(isopropil)amino, etilmetilamino, metil(n-propil)amino, etc.

30 El "alquil(C₁-C₆)carbonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el carbonilo está unido al "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, sec-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, neopentilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, etc.

35 El "monoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el carbonilo está unido al amino que tiene el "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado como único sustituyente. Los ejemplos incluyen metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-propilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, isobutilaminocarbonilo, sec-butilaminocarbonilo, terc-butilaminocarbonilo, n-pentilaminocarbonilo, n-hexilaminocarbonilo, etc.

40 El "dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el carbonilo está unido al amino que tiene el "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado como dos sustituyentes que son iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen dimetilaminocarbonilo, di(n-propil)aminocarbonilo, di(isopropil)aminocarbonilo, etilmetilaminocarbonilo, metil(n-propil)aminocarbonilo, etc.

Los dos alquilos C₁-C₆ en dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, pueden formar opcionalmente un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno.

45 El "alquil(C₁-C₆)sulfanilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el sulfanilo está unido al "alquilo C₁-C₆". Los ejemplos incluyen metilsulfanilo, etilsulfanilo, n-propilsulfanilo, isopropilsulfanilo, isobutilsulfanilo, n-hexilsulfanilo, etc.

50 El "alquil(C₁-C₆)sulfonilo" es un grupo de una estructura tal que el sulfonilo está unido al "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, isobutilsulfonilo, n-hexilsulfonilo, etc.

55 El "monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el sulfonilo está unido al amino que tiene el "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado como único sustituyente. Los ejemplos incluyen metilaminosulfonilo, etilaminosulfonilo, n-propilaminosulfonilo, isopropilaminosulfonilo, n-butilaminosulfonilo, isobutilaminosulfonilo, sec-butilaminosulfonilo, terc-butilaminosulfonilo, n-pentilaminosulfonilo, n-hexilaminosulfonilo, etc.

60 El "dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el sulfonilo está unido al amino que tiene el "alquilo C₁-C₆" anteriormente mencionado como dos sustituyentes que son iguales o diferentes. Los ejemplos incluyen dimetilaminosulfonilo, dietilaminosulfonilo, di(n-propil)aminosulfonilo, di(isopropil)aminosulfonilo, etilmetilaminosulfonilo, metil(n-propil)aminosulfonilo, isopropil(metil)aminosulfonilo, etc.

65 El "alcano(C₁-C₄)diilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente de una estructura tal que un átomo de hidrógeno se ha eliminado de un grupo alquilo que tiene de uno a cuatro átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metanodiilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, 2-metilpropano-1,2-diilo, etc. Entre estos, metanodiilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,1-

diilo, propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo y propano 2,2-diilo son alcanos(C_1-C_3)diilos.

El "alcano(C_1-C_6)diilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado divalente de una estructura tal que un átomo de hidrógeno se ha eliminado de un grupo alquilo que tiene de uno a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metanodiilo, etano-1,1-diilo, etano-1,2-diilo, propano-1,1-diilo, propano-1,2-diilo, propano-1,3-diilo, propano-2,2-diilo, butano-1,4-diilo, 2-metilpropano-1,2-diilo, pentano-1,5-diilo, hexano-1,6-diilo, etc.

El "cicloalcano(C_3-C_6)-1,1-diilo" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico divalente de una estructura tal que un átomo de hidrógeno se ha eliminado de un grupo cicloalquilo que tiene de tres a seis átomos de carbono. Los ejemplos incluyen ciclopropano-1,1-diilo, ciclobutano-1, 1-diilo, ciclopentano-1,1-diilo y ciclohexano-1,1-diilo.

El "fenilalquilo C_1-C_3 " se refiere al "alquilo C_1-C_3 " anteriormente mencionado que tiene un grupo fenilo como sustituyente. Los ejemplos incluyen bencilo, fenitilo y fenilpropilo.

El cicloalquil(C_1-C_3)alquil(C_1-C_3)carbonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que el grupo cicloalquilo mencionado anteriormente que tiene de tres a ocho átomos de carbono se une a un grupo carbonilo a través del alquilo C_1-C_3 anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen ciclopropilmetilcarbonilo, ciclopropiletilcarbonilo, ciclobutilmetilcarbonilo, ciclopentilmetilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, etc.

El "fenilalcoxi(C_1-C_3)carbonilo" se refiere a un grupo de una estructura tal que un grupo fenilo se une a un grupo carbonilo a través del alcoxí C_1-C_3 anteriormente mencionado. Los ejemplos incluyen fenilmetoxicarbonilo, feniletoxicarbonilo y fenilpropoxicarbonilo.

Las modalidades preferidas de los compuestos de la presente invención son las siguientes.

Un caso preferido de W tiene la fórmula $-CR^{15}R^{16}$ - o la fórmula $-CR^{11}R^{12}CR^{13}R^{14}$ -.

Cuando W representa la fórmula $-CR^{15}R^{16}$ -,

un caso preferido de R^{15} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , siendo un caso más preferido de R^{15} un átomo de hidrógeno o metilo, y un caso aún más preferido de R^{15} siendo un átomo de hidrógeno;

un caso preferido de R^{16} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , siendo un caso más preferido de R^{16} un átomo de hidrógeno o metilo, y siendo un caso aún más preferido de R^{16} un átomo de hidrógeno;

otro caso preferido de R^{15} y R^{16} es tal que el R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C_3-C_8 , siendo un caso más preferido de R^{15} y R^{16} aquel en el que R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano.

Cuando W representa la fórmula $-CR^{11}R^{12}CR^{13}R^{14}$ -,

un caso preferido de R^{11} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , siendo un caso más preferido de R^{11} un átomo de hidrógeno o metilo, y siendo un caso aún más preferido de R^{11} un átomo de hidrógeno;

un caso preferido de R^{12} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , siendo un caso más preferido de R^{12} un átomo de hidrógeno o metilo, y siendo un caso aún más preferido de R^{12} un átomo de hidrógeno;

otro caso preferido de R^{11} y R^{12} es aquel en el que R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C_3-C_8 o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, siendo un caso más preferido de R^{11} y R^{12} aquel en el que R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano(C_3-C_6), y siendo un caso aún más preferido de R^{11} y R^{12} aquel en el que R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman ciclopropano;

un caso preferido de R^{13} es un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o haloalquilo C_1-C_4 , siendo un caso más preferido de R^{13} un átomo de hidrógeno o metilo, y siendo un caso aún más preferido de R^{13} un átomo de hidrógeno;

un caso preferido de R^{14} es un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 , siendo un caso más preferido de R^{14} un átomo de hidrógeno o metilo, y siendo un caso aún más preferido de R^{14} un átomo de hidrógeno;

otro caso preferido de R^{13} y R^{14} es aquel en el que R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C_3-C_8 , un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (en donde el heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en metilo, bencilo, fenilcarbonilo y oxo), siendo un caso más preferido de R^{13} y R^{14} aquel en el que R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano(C_3-C_6), siendo un caso aún más preferido de R^{13} y R^{14} aquel en el que R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman ciclopropano, ciclobutano, ciclopentano o ciclohexano, y un siendo caso particularmente preferido de R^{13} y R^{14} aquel en el que R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono adyacente, forman ciclopropano.

Un caso preferido de Y es un enlace sencillo o alcano(C_1-C_6)diilo (uno de los átomos de carbono en el alcano(C_1-C_6)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C_3-C_6)-1,1-diilo), siendo un caso más preferido de Y un enlace sencillo, metanodiilo, etano-1,1-diilo, propano-1,1-diilo, propano-2,2-diilo, ciclopropano-1,1-diilo o etano-1,2-diilo, siendo un caso incluso más preferido de Y un enlace sencillo o metanodiilo, y siendo un caso particularmente preferido de Y metanodiilo.

Las modalidades preferidas de R² se describen a continuación en los apartados (1) a (4).

(1) Un caso preferido de R² es cicloalquilo C₃-C₈ {el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆) y piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆)}, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α3 de sustituyentes), indanilo, isoxazolilo [el isoxazolilo está opcionalmente sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, fenilo y morfolino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α5 mencionado anteriormente de sustituyentes), pirimidinilo [el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆)], pirazinilo [el pirazinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈)] o benzotiofenilo;

(2) Un caso más preferido de R² es cicloalquilo C₃-C₈ {el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆) y piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], fenoxilo (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆)}; fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ {el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)}, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆)}, halo-alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno), fenilo [el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ del monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo], tienilo (el tienilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), pirimidinilo (el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un amino), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y dialquil(C₁-C₆)amino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), indazolilo (el indazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), benzotriazolilo, imidazotiazolilo y dialquil(C₁-C₆)amino], haloalcoxi C₁-C₆, alquenil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo

seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), alquil(C₁-C₆)sulfanilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo];

piridilo {el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆); o pirazinilo [el pirazinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈)];

(3) Un caso aún más preferido de R² es

fenilo {el fenilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo [el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ del monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo], piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y dialquil(C₁-C₆)amino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), benzotriazolilo, imidazotiazolilo y dialquil(C₁-C₆)amino], haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), alquil(C₁-C₆)sulfanilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo y puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de halógeno];

piridilo {el piridilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆];

o pirazinilo [el pirazinilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ es sustituido por un cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈)];

(4) Un caso particularmente preferido de R² es

fenilo [el fenilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈) y puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de halógeno];

piridilo {el piridilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está

opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆}; o pirazinilo sustituido con un fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈).

En el caso anterior, los grupos preferidos en el grupo α₃ de sustituyentes son un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ {el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆)}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α₄ de sustituyentes), tienilo (el tienilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), pirimidinilo (el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un amino), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, carbamilo, cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y dialquil(C₁-C₆)amino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), indazolilo (el indazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), benzotriazolilo, imidazotiazolilo y dialquil(C₁-C₆)amino], haloalcoxi C₁-C₆, alqueniil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), alquil(C₁-C₆)sulfanilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo;

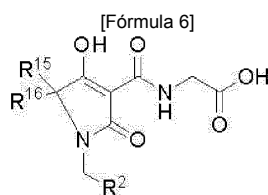
en el caso anterior, los grupos preferidos en el grupo α₄ de sustituyentes son carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ del monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo;

Los grupos preferidos en el grupo α₅ de sustituyentes son un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), haloalcoxi C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo α₆ de sustituyentes), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un halógeno átomo, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆], piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

en este caso, los grupos preferidos en el grupo α₆ de sustituyentes son un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆.

Un caso preferido de Y⁴ es alcano(C₁-C₃)diilo, siendo un caso más preferido de Y⁴ siendo metanodiilo; un caso preferido de R³ es un átomo de hidrógeno; y un caso preferido de R⁴ es -COOH.

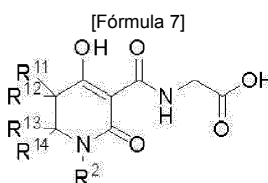
Un modo preferido de los compuestos de la presente invención son los compuestos representados por la fórmula (I-c) mencionada a continuación o sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I-c)

en donde las modalidades preferidas de R¹⁵, R¹⁶ y R² son las descritas anteriormente.

- 5 En este caso, una modalidad más preferida es aquella en la que R² es fenilo [el fenilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de flúor, un átomo de cloro y trifluorometilo), alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ es sustituido por uno cicloalquilo C₃-C₈) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un trifluorometilo)].
- 10 Otra modalidad preferida de los compuestos de la presente invención son los compuestos representados por la fórmula (I-a) que se menciona más adelante o sus sales farmacéuticamente aceptables.

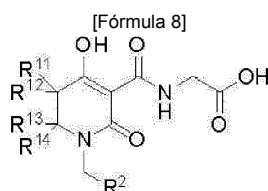


(I-a)

- 15 en donde las modalidades preferidas de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R² son las descritas anteriormente.

En este caso, una modalidad más preferida es aquella en la que R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son todos un átomo de hidrógeno y donde R² es ciclohexilo C₃-C₈ [el cicloalquilo C₃-C₈ está sustituido con un alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está sustituido con un fenilo)] o fenilo (el fenilo está sustituido con un fenoxi).

- 20 Otra modalidad preferida del compuesto de la presente invención son los compuestos representados por la fórmula (I-b) mencionada a continuación o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.



(I-b)

- 25 en donde las modalidades preferidas de R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴ y R² son las descritas anteriormente.

En este caso, una modalidad más preferida es aquella en la que R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son todos un átomo de hidrógeno y donde R² es

- 30 fenilo {el fenilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo [el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ del monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo], piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y dialquil(C₁-C₆)amino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), indazolilo (el indazolilo está

opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆, benzotriazolilo, imidazotiazolilo y dialquil(C₁-C₆)amino], haloalcoxi C₁-C₆, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y halo-alcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), alquil(C₁-C₆)sulfanilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo, y puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de halógeno);

piridilo {el piridilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆}; o

pirazinilo [el pirazinilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈)].

En el caso anterior, una modalidad aún más preferida es aquella en la que R¹¹, R¹², R¹³ y R¹⁴ son todos un átomo de hidrógeno y donde R² es

fenilo [el fenilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈) y puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de halógeno];

piridilo {el piridilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆}; o

pirazinilo que está sustituido con un fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈).

Y otras modalidades preferidas de los compuestos de la presente invención son como se describe a continuación (estos modos también se aplican a las fórmulas (I-c), (I-a) y (I-b) mencionadas anteriormente).

Un caso preferido de R¹¹ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄, siendo un caso más preferido de R¹¹ un átomo de hidrógeno o metilo.

Un caso preferido de R¹² es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄, siendo un caso más preferido de R¹² un átomo de hidrógeno o metilo.

Otro caso preferido de R¹¹ y R¹² es aquel en el que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C₃-C₈ o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, siendo un caso más preferido de R¹¹ y R¹² aquel en el que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C₃-C₆.

Un caso preferido de R¹³ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄, siendo un caso más preferido de R¹³ un átomo de hidrógeno o metilo.

Un caso preferido de R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄, siendo un caso más preferido de R¹⁴ un átomo de hidrógeno o metilo.

Y otro caso preferido de R¹³ y R¹⁴ es aquel en el que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C₃-C₈ o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, siendo un caso más preferido de R¹³ y R¹⁴ aquel en el que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, forman cicloalcano C₃-C₆.

Un caso preferido de Y es un enlace sencillo o alcano(C₁-C₆)diilo (uno de los átomos de carbono en ea alcano(C₁-C₆)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C₃-C₆)-1,1-diilo);

un caso más preferido de Y es un enlace sencillo, metanodiilo, etano-1,1-diilo, propano-1,1-diilo, propano-2,2-diilo, ciclopropano-1,1-diilo o etano-1, 2-diilo;
y un caso aún más preferido de Y es un enlace sencillo o metanodiilo.

- 5 Un caso preferido de R² es cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y bencilo), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α1 de sustituyentes), naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, pirazolilo [el pirazolilo está sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un alquilo C₁-C₆], imidazolilo [el imidazolilo está sustituido con un fenilo], isoxazolilo [el isoxazolilo está sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], oxazolilo (el oxazolilo está sustituido con un fenilo y puede estar sustituido adicionalmente con un alquilo C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está sustituido con un fenilo), piridilo [el piridilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno), ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], pirimidinilo (el pirimidinilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo y fenilo), benzotiofenilo, quinolilo o metilendioxifenilo (el metilendioxifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor);
en este caso, los grupos preferidos en el grupo α1 de sustituyentes son
20 un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ {el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)]}, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α2 de sustituyentes), tienilo, pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, alquenil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)sulfanilo;
en este caso, los grupos preferidos en el grupo α2 de sustituyentes son un átomo de halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₆, halo-alcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo.

Los compuestos de la presente invención son aquellos que tienen estructuras heterocíclicas que contienen nitrógeno parcialmente saturadas y pueden estar en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables (ambos tipos se denominan de aquí en adelante "compuestos de la presente invención" cuando corresponda).

Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido que incluyen sales de ácidos minerales tales como hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, fosfato, sulfato y nitrato; sales de ácido sulfónico tales como metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y trifluorometanosulfonato; sales de ácidos orgánicos tales como oxalato, tartrato, citrato, maleato, succinato, acetato, trifluoroacetato, benzoato, mandelato, ascorbato, lactato, gluconato y malato; sales de aminoácidos tales como sal de glicina, sal de lisina, sal de arginina, sal de ornitina, glutamato y aspartato; sales inorgánicas tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio, sal de calcio y sal de magnesio; y sales con bases orgánicas tales como sal de amonio, sal de trietilamina, sal de diisopropilamina y sal de ciclohexilamina. El término "sal o sales" según se utiliza en la presente memoria abarca sal o sales hidrato.

Los compuestos de la presente invención tienen un centro asimétrico o centros asimétricos en ciertos casos, donde dan lugar a una variedad de isómeros ópticos. Por lo tanto, los compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros ópticos separados (R) y (S), o como un racemato o una mezcla (RS). En el caso de compuestos que tienen dos o más centros asimétricos, estos dan lugar a diastereómeros debido a sus respectivas isomerías ópticas.

Los compuestos de la presente invención abarcan mezclas que comprenden todos estos tipos de isómeros en cualquier proporción. Por ejemplo, los diastereómeros se pueden separar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, cristalización fraccionada, y las formas ópticamente activas se pueden obtener mediante técnicas en química orgánica que son bien conocidas para este fin. Además, los compuestos de la presente invención a veces dan lugar a isómeros geométricos tales como formas *cis* y *trans*. Además, los compuestos de la presente invención pueden tener tautomería para dar lugar a una variedad de tautómeros. Los compuestos de la presente invención abarcan los isómeros mencionados anteriormente, así como las mezclas que comprenden esos isómeros en cualquier proporción.

Además, si los compuestos de la presente invención o sus sales forman hidratos o solvatos, estos también se incluyen en el alcance de los compuestos de la presente invención o sus sales.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar independientemente o junto con portadores o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

5 Con el fin de utilizar los compuestos de la presente invención como medicamentos, estos pueden adoptar cualquier forma, es decir, como una composición sólida, una composición líquida u otras composiciones, seleccionándose las formas óptimas dependiendo de la necesidad. Los medicamentos de la presente invención pueden producirse incorporando portadores farmacéuticamente aceptables para los compuestos de la presente invención. Expresado específicamente, pueden añadirse excipientes, cargas, aglutinantes, disgregantes, agentes de recubrimiento, agentes de recubrimiento de azúcares, modificadores de pH, solubilizantes, disolventes acuosos o no acuosos, etc.
10 comúnmente utilizados, y las técnicas de formulación farmacéutica utilizadas comúnmente se pueden aplicar para preparar comprimidos, píldoras, cápsulas, gránulos, espolvoreables, polvos, líquidos, emulsiones, suspensiones, inyectables, etc. Los ejemplos de los excipientes y cargas incluyen lactosa, estearato de magnesio, almidón, talco, gelatina, agar, pectina, goma arábiga, aceite de oliva, sésamo aceite, manteca de cacao, etilenglicol y cualquier otra sustancia utilizada comúnmente como excipientes o cargas.

15 Además, los compuestos de la presente invención se pueden formular en preparaciones farmacéuticas formando compuestos de inclusión con α , β o γ -ciclodextrina o ciclodextrina metilada, etc.

20 Si los compuestos de la presente invención se utilizan como inhibidores de PHD2 y similares, se pueden administrar por vía oral o no oral como tales. Alternativamente, los compuestos de la presente invención pueden administrarse por vía oral o no oral como agentes que los comprenden como el ingrediente activo. Los ejemplos de administración no oral incluyen administraciones intravenosa, transnasal, percutánea, subcutánea, intramuscular y sublingual.

25 La dosificación de los compuestos de la presente invención varía con el sujeto de la administración, la vía de administración, la enfermedad que se vaya a tratar, los síntomas y similares; por ejemplo, si se van a administrar por vía oral a un paciente adulto que presenta anemia, una dosificación única varía típicamente de 0,1 mg a 1000 mg, preferiblemente de 1 mg a 200 mg, y esta dosificación se administra deseablemente de una a tres veces al día, o una vez cada dos o tres días.

30 Debe mencionarse que los compuestos de la presente invención tienen propiedades deseables como productos farmacéuticos. Una propiedad que se puede proporcionar como ejemplo es aquella que permite evitar una producción excesiva de eritropoyetina.

35 El efecto inhibitor de PHD2 de los compuestos de la presente invención se puede evaluar mediante técnicas conocidas tales como los métodos descritos en la presente memoria bajo los encabezamiento de Ensayos.

40 De aquí en adelante, los procedimientos para producir los compuestos de la presente invención se describen en detalle, pero no están particularmente limitados a las siguientes ilustraciones. Además, los disolventes que se deben utilizar en las reacciones pueden ser de cualquier tipo que no interfiera con las reacciones respectivas y no están particularmente limitados a la siguiente descripción.

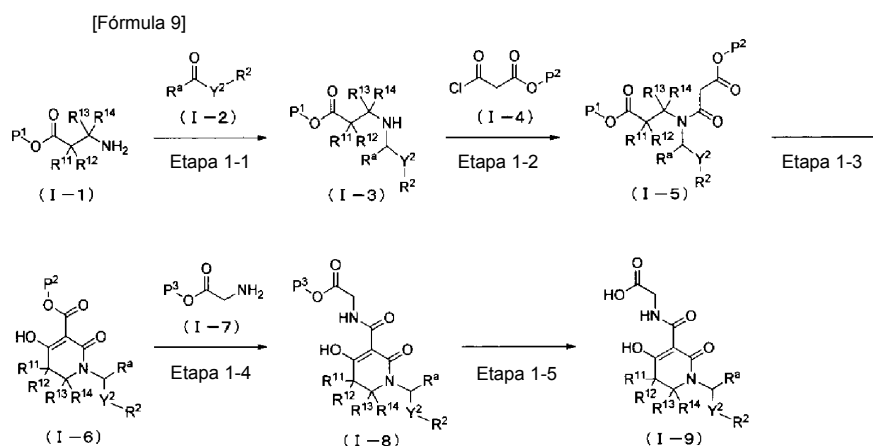
En las siguientes páginas, se describen los procedimientos para producir los compuestos representados por la fórmula (I) o (I') - de aquí en adelante denominados a veces el compuesto (I) o el compuesto (I').

45 El compuesto (I) o (I') puede producirse por métodos conocidos per se, por ejemplo, los Procedimientos 1 a 10 o modificaciones de los mismos. También se debe observar que en los respectivos métodos de producción descritos a continuación, los compuestos de partida se pueden utilizar en forma de sales y los ejemplos de tales sales incluyen las "sales farmacéuticamente aceptables" mencionadas anteriormente. Además, los compuestos diana también se pueden obtener en forma de sales y ejemplos de tales sales incluyen las "sales farmacéuticamente aceptables"
50 mencionadas anteriormente.

Adicionalmente, los compuestos diana obtenidos se pueden usar en la siguiente etapa en un estado aún por purificar.

55 El compuesto (1-9) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de Producción 1 o modificaciones del mismo.

Procedimiento de producción 1:



[en donde R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} y R^2 tienen el mismo significado que se definió anteriormente; R^a representa un átomo de hidrógeno, metilo o etilo; Y^2 representa un enlace sencillo o alcano(C_1 - C_5)diilo; P^1 , P^2 , y P^3 representan grupos protectores comunes para ácidos carboxílicos, como se ilustra mediante los grupos descritos en Protective Groups in Organic Synthesis (3ª edición, 1999, editado por P. G. M. Wuts y T. W. Greene), etc. y los ejemplos específicos son alquilo C_1 - C_6 , bencilo, 4-metoxibencilo, 2-(trimetilsilil)etilo, etc.].

[Etapa 1-1]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (1-3) al realizar una reacción de aminación reductiva utilizando el compuesto (1-1) y el compuesto (1-2).

Los agentes reductores que se pueden utilizar en la reacción incluyen triacetoxiborohidruro de sodio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, complejo borano-2-picolina, etc. La cantidad de agentes reductores a utilizar varía de uno a tres equivalentes, preferiblemente de uno a dos equivalentes, con respecto a un equivalente de compuesto (1-1).

Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como N, N-dimetilformamida.

La reacción de interés puede llevarse a cabo típicamente entre 0°C y la temperatura de reflujo.

El compuesto (1-3) así obtenido se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, re-precipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 1-2]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (1-5) haciendo reaccionar el compuesto (1-3) con el compuesto (1-4) en presencia de una base.

Las bases que se pueden utilizar en la reacción incluyen típicamente, por ejemplo, trietilamina, piridina, etc. La cantidad de bases que se debe utilizar varía de uno a cinco equivalentes, preferiblemente de uno a tres equivalentes, con respecto a un equivalente de compuesto (1-3).

Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como acetato de etilo y N,N-dimetilformamida.

La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre 0°C y la temperatura ambiente.

El compuesto (1-5) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 1-3]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (1-6) ciclando el compuesto (1-5) en presencia de una base.

5 Las bases que se pueden utilizar en la reacción incluyen típicamente, por ejemplo, etóxido de sodio, metóxido de sodio, hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc. La cantidad de bases que se utilizará normalmente varía de uno a cinco equivalentes, preferiblemente de dos a tres equivalentes, con respecto a un equivalente de compuesto (1-5).

10 Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y propanol; disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como acetato de etilo y N,N-dimetilformamida.

15 La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre 0°C y la temperatura de reflujo.

El compuesto obtenido de este modo (1-6) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

20 **[Etapa 1-4]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (1-8) a partir del compuesto (1-6) y el compuesto (1-7).

25 Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, disolventes basados en éter tales como 1,2-dimetoxietano, tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida.

30 La reacción de interés puede emplear una base como aditivo. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina, N,N-diisopropilamina, etc.

Esta reacción se puede llevar a cabo normalmente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

35 El compuesto obtenido de este modo (1-8) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

40 **[Etapa 1-5]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (1-9) desprotegiendo el compuesto (1-8).

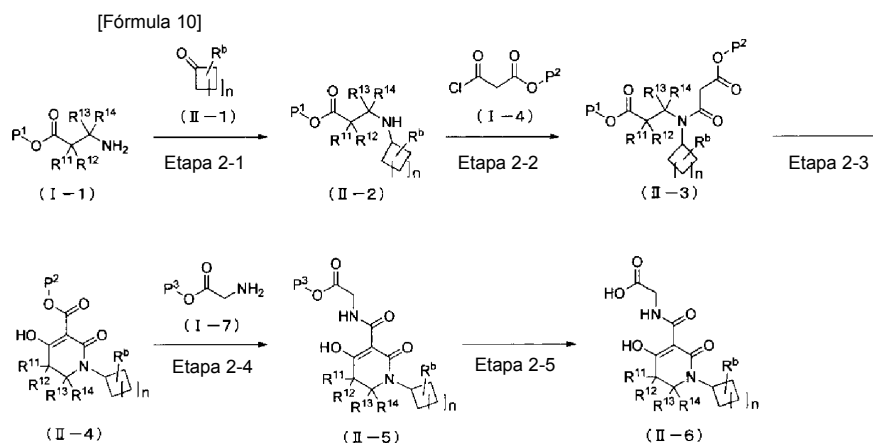
45 Esta reacción se puede llevar a cabo, por ejemplo, mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis (Protective Groups in Organic Synthesis) (3ª Edición, 1999, editado por P. G. M. Wuts y T. W. Greene), etc. o modificaciones del mismo. Específicamente, si P³ es terc-butilo, 4-metoxibencilo o trimetilsililo, el compuesto (1-9) se puede producir utilizando un ácido mineral tal como ácido clorhídrico o un ácido orgánico tal como ácido acético o ácido trifluoroacético en un disolvente tal como un disolvente basado en éter, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente basado en hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo, o un disolvente basado en hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o xileno. Si P³ es bencilo o 4-metoxibencilo, el compuesto (1-9) también se puede producir por hidrogenólisis en un disolvente tal como un disolvente alcohólico, por ejemplo, metanol o etanol, un disolvente basado en éter, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente basado en hidrocarburo halogenado, por ejemplo, cloruro de metileno o cloroformo, o un disolvente basado en hidrocarburo aromático, por ejemplo, tolueno o xileno en presencia de un catalizador tal como paladio-carbono. Si P³ es 2-(trimetilsilil)etilo, trimetilsililo o terc-butildimetilsililo, también es posible producir el compuesto (1-9) por medio de tratamiento con fluoruro de potasio, fluoruro de tetrabutilamonio, etc. Si P³ es metilo, etilo o n-propilo, el disolvente que se utilizará puede ser un disolvente alcohólico tal como metanol o etanol, un disolvente basado en éter tal como tetrahidrofurano o dioxano, un disolvente basado en hidrocarburo aromático tal como tolueno o xileno, disolvente polar aprótico tal como acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, agua o similares; estos disolventes se pueden utilizar en mezcla en proporciones apropiadas y el tratamiento con una base tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de cesio, etc., también puede producir el compuesto (1-9).

La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre la temperatura ambiente y la temperatura de reflujo.

65 El compuesto obtenido de este modo (1-9) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, re-precipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

El compuesto (II-6) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de producción 2 o modificaciones del mismo.

5 **Procedimiento de producción 2:**



10 [en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, P¹, P², y P³ tienen el mismo significado que se definió anteriormente; R^b representa un átomo de hidrógeno, fenilo o bencilo; n representa un número entero de 0 a 5].

[Etapa 2-1]

15 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (II-2) a partir del compuesto (I-1) y el compuesto (II-1).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-1 del Procedimiento de Producción 1.

20 El compuesto obtenido de este modo (II-2) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 2-2]

25 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (II-3) a partir del compuesto (II-2) y el compuesto (I-4).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-2 del Procedimiento de Producción 1.

30 El compuesto obtenido de este modo (II-3) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 2-3]

35 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (II-4) a partir del compuesto (II-3).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-3 del Procedimiento de Producción 1.

40 El compuesto obtenido de este modo (II-4) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 2-4]

45 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (II-5) a partir del compuesto (II-4) y el compuesto (I-7).

50 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-4 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (II-5) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

5 **[Etapa 2-5]**

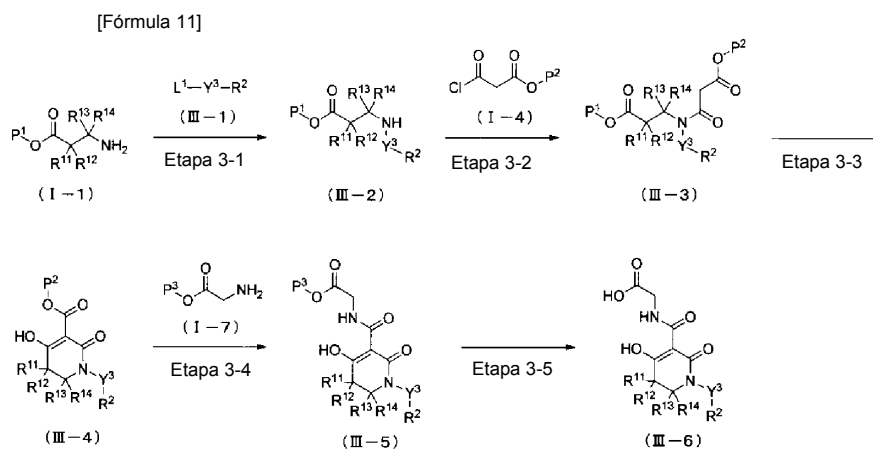
Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (II-6) a partir del compuesto (II-5).

10 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

15 El compuesto obtenido de este modo (II-5) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

El compuesto (III-6) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de producción 3 o modificaciones del mismo.

20 **Procedimiento de producción 3:**



25 [en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R², P¹, P², y P³ tienen el mismo significado que se definió anteriormente; L¹ representa un grupo eliminable común, por ejemplo, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, metanosulfonilo, p-toluenosulfonilo, etc.; Y³ representa alcano(C₁-C₆)diilo].

[Etapa 3-1]

30 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (III-2) haciendo reaccionar el compuesto (I-1) con el compuesto (III-1) en presencia de una base.

35 Las bases que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, hidróxido de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. La cantidad de bases que se usará varía de uno a tres equivalentes con respecto a un equivalente de compuesto (I-1).

40 Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo y N,N-dimetilformamida.

La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre 0°C y la temperatura de reflujo.

45 El compuesto obtenido de este modo (III-2) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 3-2]

50 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (III-3) a partir del compuesto (III-2) y el compuesto (1-4).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-2 del Procedimiento de Producción 1.

5 El compuesto obtenido de este modo (III-3) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 3-3]

10 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (III-4) a partir del compuesto (III-3).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-3 del Procedimiento de Producción 1.

15 El compuesto obtenido de este modo (III-4) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 3-4]

20 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (III-5) a partir del compuesto (III-4) y el compuesto (1-7).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-4 del Procedimiento de Producción 1.

25 El compuesto (III-5) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 3-5]

30 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (III-6) a partir del compuesto (III-5).

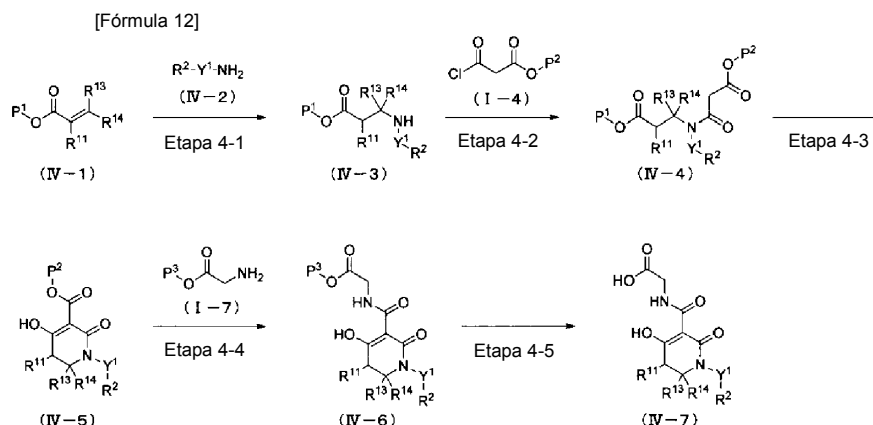
35 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

40 El compuesto (III-6) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

El compuesto (IV-7) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de Producción 4 o modificaciones del mismo.

Procedimiento de producción 4:

45



[en donde R^{11} , R^{13} , R^{14} , R^2 , P^1 , P^2 , y P^3 tienen el mismo significado que se definió anteriormente; Y^1 representa un enlace sencillo o alcano(C_1-C_6)diilo (uno de los átomos de carbono en la alcano(C_1-C_6)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C_3-C_6)-1,1-diilo)].

50

[Etapa 4-1]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (IV-3) haciendo reaccionar el compuesto (IV-1) con el compuesto (IV-2).

Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; agua, etc. estos disolventes se pueden utilizar mezclados en proporciones apropiadas.

En la reacción de interés, se puede utilizar una base o un ácido como aditivo. Los ejemplos de la base incluyen hidruro de sodio, terc-butóxido de potasio, trietilamina, piridina, carbonato de cesio, carbonato de potasio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, etc. Los ejemplos del ácido incluyen ácido acético, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc.

La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre 0°C y la temperatura de reflujo; incluso se puede llevar a cabo bajo irradiación con microondas.

El compuesto obtenido de este modo (IV-3) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 4-2]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (IV-4) a partir del compuesto (IV-3) y el compuesto (1-4).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-2 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (IV-4) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 4-3]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (IV-5) a partir del compuesto (IV-4).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-3 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (IV-5) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 4-4]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (IV-6) a partir del compuesto (IV-5) y el compuesto (1-7).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-4 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (IV-6) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 4-5]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (IV-7) a partir del compuesto (IV-6).

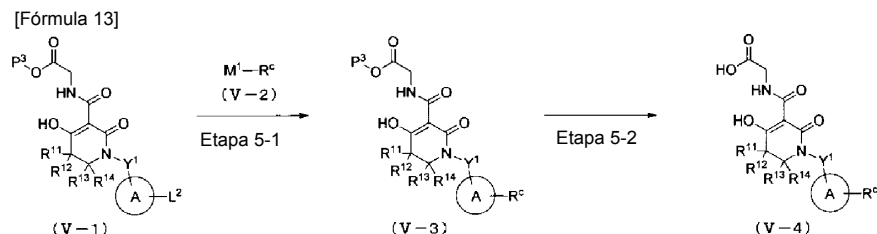
La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (IV-7) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

El compuesto (V-4) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de producción 5 o modificaciones del mismo.

Procedimiento de producción 5:

5



[en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, Y¹, y P³ tienen el mismo significado que se definió anteriormente; el anillo A representa fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a cuatro grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y cicloalcoxi C₃-C₈) o piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆); L² representa un grupo eliminable común, por ejemplo, un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un átomo de yodo, trifluorometanosulfonilo, etc.; M¹-R^c representa un compuesto organometálico que contiene metal, en donde M¹ representa ácido borónico, un éster de ácido borónico, bromuro de magnesio, cloruro de magnesio, etc. y R^c representa alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α2 de sustituyentes), tienilo, pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), quinolilo, etc.; el compuesto (V-1) se puede producir implementando los procedimientos de las etapas en los Procedimientos de producción 1 a 4].

[Etapa 5-1]

25

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (V-3) mediante la realización de una reacción de acoplamiento utilizando el compuesto (V-1) y el compuesto organometálico (V-2).

Si M¹ es ácido borónico o un éster de ácido borónico, la reacción de interés es la llamada reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura y se puede llevar a cabo mediante procedimientos documentados (Tetrahedron Letters, 1979, 20, 3437-3440; Chemical reviews, 1995, 95, 2457-2483) o modificaciones de los mismos en presencia de un catalizador de paladio y una base. Si M¹ es un reactivo de Grignard tal como bromuro de magnesio o cloruro de magnesio, el compuesto (V-3) se puede producir en presencia de un catalizador de paladio.

En este caso, se puede añadir un reactivo metálico tal como cloruro de indio según corresponda. La cantidad de compuesto (V-2) que se debe utilizar en la etapa en consideración varía de uno a cinco equivalentes, preferiblemente de uno a tres equivalentes, con respecto a un equivalente de compuesto (V-1).

Los catalizadores de paladio que se pueden utilizar en la reacción de acoplamiento incluyen aquellos que son conocidos por los expertos en la técnica, como se ilustra mediante tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis(dibencilidienacetona)paladio(0), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II), acetato de bis(trifenilfosfina)paladio(II) y complejo de diclorometano-dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfina)erroceno]paladio(II) (1:1), etc. Si se desea, se puede utilizar para la reacción un catalizador de paladio(0), generado en el sistema que utiliza acetato de paladio(II) y un reactivo de fosfina tal como trifenilfosfina o tri(2-metilfenil)fosfina en presencia de una base. La cantidad de catalizador de paladio que se debe utilizar varía típicamente de 0,01 a 0,5 equivalentes, preferiblemente de 0,05 a 0,3 equivalentes, con respecto a un equivalente de compuesto (V-1).

Las bases que se pueden utilizar incluyen carbonato de potasio, carbonato de cesio, carbonato de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, fosfato de tripotasio, fluoruro de potasio, fluoruro de cesio, trietilamina, etc. La cantidad de bases que se utilizará normalmente varía de uno a cinco equivalentes, preferiblemente de uno a tres equivalentes, con respecto a un equivalente de compuesto (V-1).

Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen disolventes alcohólicos tales como metanol, etanol y etilenglicol; disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano, dioxano y 1,2-dimetoxietano; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; disolventes polares apróticos tales como acetonitrilo y N,N-dimetilformamida; agua, etc. estos disolventes se pueden utilizar mezclados en proporciones apropiadas.

En la reacción de interés, se puede utilizar un compuesto de cobre como aditivo. Los ejemplos del compuesto de cobre incluyen yoduro de cobre (I), acetato de cobre (II), etc.

5 La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre la temperatura ambiente y 180°C; ésta se puede llevar a cabo incluso bajo irradiación con microondas.

El compuesto (V-3) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

10 **[Etapa 5-2]**

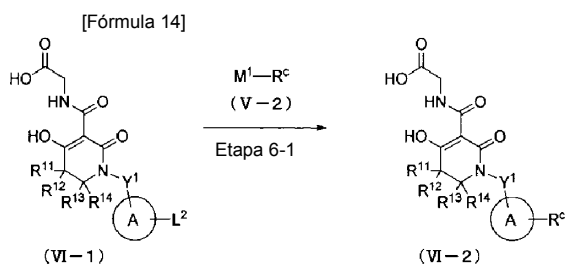
Esta etapa es un procedimiento para producir compuesto (V-4) a partir del compuesto (V-3).

15 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

20 El compuesto (V-4) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, re-precipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

El compuesto (VI-2) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de Producción 6 o modificaciones del mismo.

25 **Procedimiento de producción 6:**



30 [en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, Y¹, el anillo A, L², M¹ y R^c tienen el mismo significado que se definió anteriormente, y el compuesto (VI-1) se puede producir implementando los procedimientos de las etapas de los Procedimientos de Producción 1 a 4].

[Etapa 6-1]

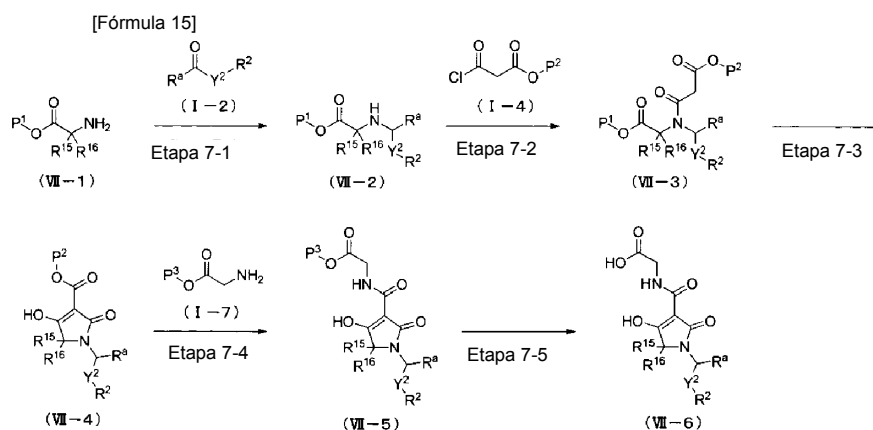
35 Esta etapa es un procedimiento para producir compuesto (VI-2) a partir del compuesto (VI-1) y compuesto organometálico (V-2).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 5-1 del Procedimiento de Producción 5.

40 El compuesto (VI-2) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

45 El Compuesto (VII-6) que pertenece al compuesto (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de Producción 7 o modificaciones del mismo.

Procedimiento de producción 7:



[en donde R¹⁵, R¹⁶, R^a, R², Y², P¹, P², y P³ tienen el mismo significado que se definió anteriormente].

5 **[Etapa 7-1]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VII-2) a partir del compuesto (VII-1) y el compuesto (1-2).

10 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-1 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (VII-2) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

15 **[Etapa 7-2]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VII-3) a partir del compuesto (VII-2) y el compuesto (1-4).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en la etapa 1-2 del procedimiento de producción 1.

25 El compuesto (VII-3) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

30 **[Etapa 7-3]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VII-4) a partir del compuesto (VII-3).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-3 del Procedimiento de Producción 1.

35 El compuesto (VII-4) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

40 **[Etapa 7-4]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VII-5) a partir del compuesto (VII-4) y el compuesto (1-7).

45 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-4 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (VII-5) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

50 **[Etapa 7-5]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VII-6) a partir del compuesto (VII-5).

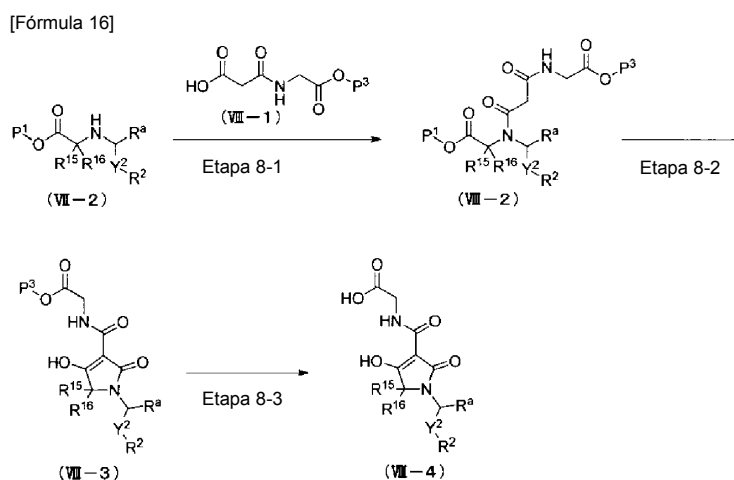
5 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto (VII-6) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

10 El compuesto (VIII-4) que pertenece al compuesto (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de producción 8 o modificaciones del mismo.

Procedimiento de producción 8:

15



[en donde R^{15} , R^{16} , R^{un} , R^2 , Y^2 , P^1 , y P^3 tienen el mismo significado que se definió anteriormente].

[Etapa 8-1]

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VIII-2) realizando una reacción de condensación utilizando el compuesto (VII-2) y el compuesto (VIII-1).

25 Los reactivos que se pueden utilizar en la reacción de condensación incluyen la combinación de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida y 1-hidroxibenzotriazol, así como 1,1'-carbonildiimidazol, anhídrido del ácido propilfosfónico (trímero cíclico), etc. La cantidad del agente de condensación que se debe utilizar varía de uno a tres equivalentes, preferiblemente de uno a dos equivalentes, con respecto a un equivalente del compuesto (VII-2).

30 En la reacción de interés, una base puede usarse como aditivo. Los ejemplos de la base incluyen trietilamina etcétera.

35 Los disolventes que se pueden utilizar en la reacción incluyen, por ejemplo, disolventes alcohólicos tales como metanol y etanol; disolventes basados en éter tales como tetrahidrofurano y dioxano; disolventes basados en hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; disolventes basados en hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; y disolventes polares apróticos tales como N,N-dimetilformamida.

La reacción de interés se puede llevar a cabo típicamente entre $0^{\circ}C$ y la temperatura de reflujo.

40 El compuesto obtenido de este modo (VIII-2) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 8-2]

45

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VIII-3) a partir del compuesto (VIII-2).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-3 del Procedimiento de Producción 1.

50

El compuesto (VIII-3) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

5 **[Etapa 8-3]**

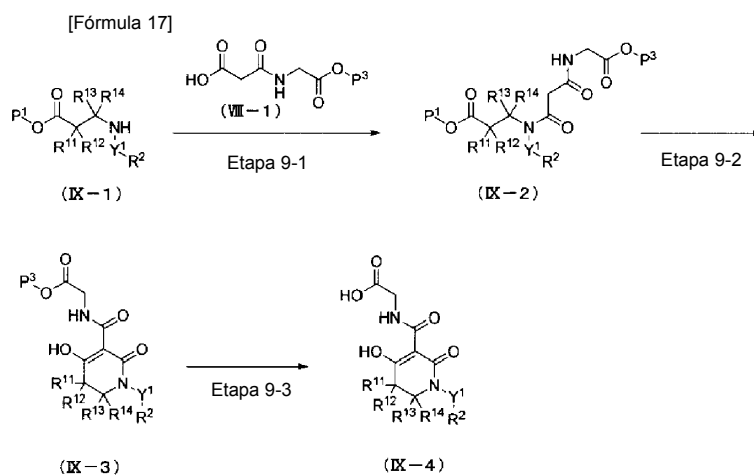
Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (VIII-4) a partir del compuesto (VIII-3).

10 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

El compuesto obtenido de este modo (VIII-4) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

15 El compuesto (IX-4) que pertenece al compuesto (I) o (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de Producción 9 o modificaciones del mismo.

20 **Procedimiento de producción 9:**



25 [en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R², Y¹, P¹, y P³ tienen el mismo significado que se definió anteriormente, y el compuesto (IX-1) se puede producir implementando los procedimientos de los Procedimientos de producción 1 a 4].

30 **[Etapa 9-1]**

Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (IX-2) realizando una reacción de condensación utilizando el compuesto (IX-1) y el compuesto (VIII-1).

30 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 8-1 del Procedimiento de Producción 8.

35 El compuesto (IX-2) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

40 **[Etapa 9-2]**

Esta etapa es un procedimiento para producir compuesto (IX-3) a partir del compuesto (IX-2).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-3 del Procedimiento de Producción 1.

45 El compuesto obtenido de este modo (IX-3) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

50 **[Etapa 9-3]**

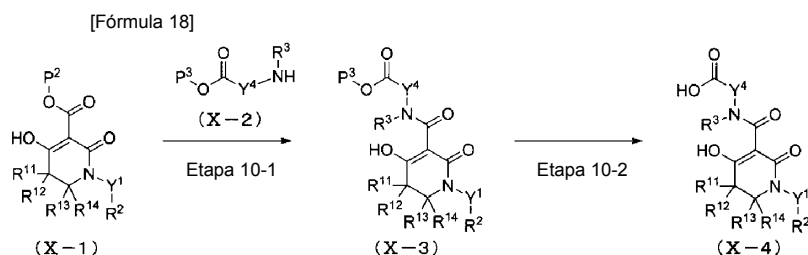
Esta etapa es un procedimiento para producir compuesto (IX-4) a partir del compuesto (IX-3).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

5 El compuesto obtenido de este modo (IX-4) se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

10 El compuesto (X-4) que pertenece al compuesto (I') de la presente invención se puede producir, por ejemplo, mediante el siguiente Procedimiento de Producción 10 o modificaciones del mismo.

Procedimiento de producción 10:



15 [en donde R¹¹, R¹², R¹³, R¹⁴, R², R³, Y¹, Y⁴, P², y P³ tienen el mismo significado que se definió anteriormente, y el compuesto (X-1) se puede producir implementando los procedimientos de los Procedimientos de Producción 1 a 4].

[Etapa 10-1]

20 Esta etapa es un procedimiento para producir el compuesto (X-3) a partir del compuesto (X-1) y el compuesto (X-2).

La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-4 del Procedimiento de Producción 1.

25 El compuesto (X-3) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

[Etapa 10-2]

30 Esta etapa es un procedimiento para producir compuesto (X-4) a partir del compuesto (X-3).

35 La reacción de interés se puede llevar a cabo mediante una modificación del método descrito en el Etapa 1-5 del Procedimiento de Producción 1.

40 El compuesto (X-4) obtenido de este modo se puede aislar y purificar por medios de separación/purificación conocidos, tales como concentración, concentración a presión reducida, reprecipitación, extracción con disolvente, cristalización, cromatografía, etc.

Ejemplos

45 La presente invención se describe con mayor detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplos de Trabajo y Ensayos, pero se debe entender que de ningún modo se pretende que limiten la presente invención y que se pueden cambiar en la medida en que no se aparten del alcance de la presente invención.

Las abreviaturas utilizadas en la presente memoria denotan los siguientes significados.

- 50 s: singlete
- d: doblete
- t: triplete
- q: cuarteto
- quin: quinteto
- sept.: septeto
- 55 dd: doble doblete
- dt: doble triplete
- td: triple doblete
- m: multiplete

br: ancho
 J: constante de acoplamiento
 Hz: Hertzio
 CHLOROFORM-d: cloroformo deuterado
 5 DMSO-d₆: dimetilsulfóxido deuterado
 METANOL-d₄: metanol deuterado

Resonancia magnética nuclear protónica (RMN H¹) se llevó a cabo la espectrometría mediante los siguientes espectrómetros de RMN de transformada de Fourier.

10 200 MHz: Gemini 2000 (Agilent Technologies)
 300 MHz: Inova 300 (Agilent Technologies)
 600 MHz: JNM-ECA 600 (JEOL)

15 Para el análisis, se utilizaron ACD/SpecManager ver. 12.01 (nombre del producto), ACD/Spectrus Processor™, etc. No se informa sobre picos muy suaves derivados de los protones de un grupo hidroxilo, un grupo amino y otras especies.

La espectrometría de masas (MS) se llevó a cabo mediante los siguientes espectrómetros.

20 Plataforma LC (Waters)
 LCMS-2010EV (Shimadzu)
 LCMS-IT-TOF (Shimadzu)
 GCT (Micromass)
 Agilent 6130 (Agilent)
 25 LCQ Deca XP (ThermoFisher Scientific)

La técnica de ionización utilizada fue ESI (ionización por electroespray), EI (ionización de electrones) o ionización dual empleando ESI y APCI (ionización química a presión atmosférica). Se informa sobre los datos encontrados. Generalmente se observan picos de ion molecular, pero en el caso de compuestos que tienen un grupo hidroxilo (-OH), a veces se observan picos de fragmentos con H₂O eliminada. En el caso de las sales, habitualmente se observan picos de iones moleculares o picos de iones fragmentos de sus formas libres.

La purificación mediante cromatografía líquida de alta resolución preparativa (HPLC preparativa) se realizó en las siguientes condiciones. Sin embargo, debe observarse que en el caso de compuestos que tienen grupos funcionales alcalinos, la neutralización u otras operaciones para obtener sus formas libres pueden tener que realizarse cuando se utiliza ácido trifluoroacético en la operación de HPLC.

35 Aparato: Sistema de HPLC preparativa de Gilson
 Columna: Waters 'SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ (5 µm, 30 x 50 mm)
 Velocidad de flujo: 40 ml/min; Método de detección: UV 254 nm
 40 Disolvente: Solución A, agua que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%; Solución B, acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%
 Gradiente: 0 min (Solución A/Solución B = 90/10), 2 min (Solución A/Solución B = 90/10), 12 min (Solución A/Solución B = 20/80), 13,5 min (Solución A/Solución B = 5/95), 15 min

(Solución A/Solución B = 5/95)

45 El análisis mediante cromatografía líquida óptica de alta resolución (HPLC óptica) se realizó en las siguientes condiciones.

Aparato: Agilent 1100 (producto de Agilent)
 50 Columna: CHIRALCEL OD-H (5 µm, 4,6 x 250 mm) de DAICEL
 Velocidad de flujo: 0,5 mL/min; Método de detección: UV 254 nm
 Disolvente: Acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%

La purificación mediante cromatografía líquida preparativa óptica de alta resolución (HPLC preparativa óptica) se realizó en las siguientes condiciones.

55 Aparato: Sistema de HPLC preparativa de Gilson
 Columna: CHIRALCEL OD (10 µm, 20 x 250 mm) de DAICEL
 Velocidad de flujo: 5 ml/min; Método de detección: UV 254 nm
 Disolvente: Acetonitrilo que contiene ácido trifluoroacético al 0,1%

60 Para la cristalografía de rayos X, se utilizó XR-AXIS RAPID II (Rigaku).

La pureza óptica de las formas ópticamente activas se evaluó en términos del porcentaje de exceso enantiomérico (% ee). Este parámetro se calculó a partir de la siguiente ecuación utilizando los datos obtenidos mediante HPLC óptica.

{Para la forma (R)}

$$\text{Porcentaje de exceso enantiomérico (\%ee)} = 100 \times [(\text{R}) - (\text{S})] / [(\text{R}) + (\text{S})]$$

5 [en donde (R) y (S) representan las configuraciones absolutas de los enantiómeros respectivos, así como sus áreas de pico en cromatografía líquida óptica de alta resolución (HPLC)].

El porcentaje de exceso enantiomérico se determinó de manera similar para la forma (S).

10 El separador de fase utilizado fue el Separador de Fase ISOLUTE (marca registrada) de Biotage.

El reactor de microondas fue Initiator de Biotage.

15 Los nombres compuestos se asignaron por medio de ACD/Name (ACD/Labs 12.01, Advanced Chemistry Development Inc.)

El análisis elemental se realizó con los siguientes aparatos.

20 2400II (Perkin Elmer)
vario MICRO cube (Elementar)
MT-6 (Yanaco Analytical Instruments Inc.)

El análisis cromatográfico de iones se realizó con los siguientes aparatos.

25 DX500 (Dionex)
XS100 (Mitsubishi Chemical Corporation)
ICS3000 (Dionex)

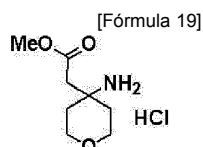
Los puntos de fusión se midieron con el siguiente aparato.

30 MP-J3 (Laboratorio de Desarrollo de Instrumentos de Yanaco)

En las tablas proporcionadas en los Ejemplos de Referencia y los Ejemplos de Trabajo, la información de sal se deja en blanco para algunos compuestos, lo que indica que se obtuvieron en forma de formas libres.

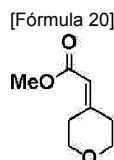
35 Ejemplo de referencia 1-1

Hidrocloruro de (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de metilo



40

(1) Síntesis de metil tetrahidro-4H-piran-4-ilideno acetato



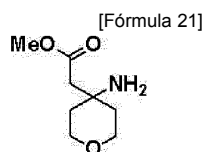
45 A una solución de tetrahidro-4H-piran-4-ona (10,0 g) en tolueno (200 ml), se le añadió acetato de metilo (trifenilfosforanilideno) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100°C durante 15 horas, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (200 ml) y n-hexano (200 ml). Después de eliminar el precipitado por filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5 -

50 50:50) para proporcionar acetato de tetrahidro-4H-piran-4-ilideno de metilo en forma de un aceite incoloro (13,9 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 - 2,37 (m, 2 H) 2,95 - 3,05 (m, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 5,69 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 157[M+H]⁺, 179[M+Na]⁺.

55 (2) Síntesis de (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de metilo



Una solución de 8 moles/L de amoníaco-metanol (100 mL) del compuesto (13,6 g) obtenido en la etapa (1) anterior se agitó en un tubo sellado a 90°C durante 4 días. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para proporcionar (4-aminotetrahidro-2H-piran-4-il)acetato de metilo en forma de un aceite de color amarillo (7,09 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 - 1,56 (m, 2 H) 1,64 - 1,79 (m, 2 H) 2,45 (s, 2 H) 3,63 - 3,86 (m, 7 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 174[M+H] $^+$, 196[M+Na] $^+$.

(3) Síntesis del compuesto del título

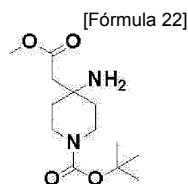
A una solución en acetato de etilo (100 mL) del compuesto (7,09 g) en la etapa (2) anterior, se le añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno-acetato de etilo (10,2 mL). Después de eso, se añadió n-hexano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. El precipitado se recuperó por filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5,72 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,76 - 1,85 (m, 4 H) 2,90 (s, 2 H) 3,49 - 3,61 (m, 2 H) 3,63 - 3,68 (m, 3 H) 3,70 - 3,83 (m, 2 H) 8,35 (s ancho, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 174[M+H] $^+$.

Ejemplo de referencia 1-2

4-Amino-4-(2-metoxi-2-oxoetil)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo

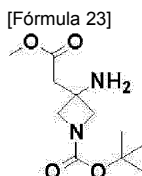


En lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona, se utilizó 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidona (5,00 g) y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 1-1(1) y (2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,65 g).

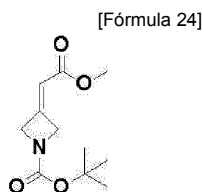
RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 1,49 - 1,52 (m, 2 H) 1,53 - 1,60 (m, 2 H) 2,41 (s, 2 H) 3,28 - 3,35 (m, 2 H) 3,58 - 3,68 (m, 2 H) 3,69 (s, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 273[M+H] $^+$.

Ejemplo de referencia 1-3

3-Amino-3-(2-metoxi-2-oxoetil)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



(1) Síntesis de 3-(2-metoxi-2-oxoetilideno)azetidín-1-carboxilato de terc-butilo



En lugar de tetrahidro-4H-piran-4-ona, se utilizó 1-(terc-butoxicarbonil)-4-azetidínona (4,90 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 1-1(1) para proporcionar terc-butilo 3-(2-metoxi-2-oxoetilideno)azetidín-1-carboxilato como un aceite incoloro (6,21 g).

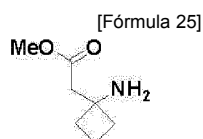
RMN H^1 (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,38 - 1,41 (m, 9 H) 3,61 - 3,67 (m, 3 H) 4,52 - 4,60 (m, 2 H) 4,66 - 4,73 (m, 2 H) 5,84 - 5,93 (m, 1 H)
MS ESI/APCI Dual nega: 226[M-H].

5 (2) Síntesis del compuesto del título

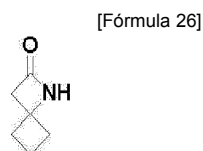
A una solución en etanol (60 mL) del compuesto (6,04 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una solución de amoníaco al 28% en agua y la mezcla se agitó a 80°C durante 9 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto (8,14 g). El compuesto del título se utilizó en la siguiente reacción ya que éste permaneció como producto bruto.

Ejemplo de referencia 2-1

15 (1-Aminociclobutil)acetato de metilo



(1) Síntesis de 1-azaespiro[3,3]heptan-2-ona



A una solución de metilenciclobutano (2,35 g) en éter dietílico (34,9 mL), se le añadió lentamente isocianato de clorosulfonilo (4,88 g) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir sucesivamente una solución de tiosulfato de sodio al 20% en agua (43,0 mL) y una solución de hidróxido de potasio al 10% en agua (43,0 mL) a 0°C, la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Después de la confirmación de que el interior del sistema de reacción era fuertemente básico, la mezcla se extrajo con dietil éter nueve veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 1-azaespiro[3,3]heptan-2-ona en forma de un aceite de color amarillo (2,71 g).

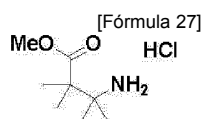
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,63 - 1,82 (m, 2 H) 2,17 - 2,45 (m, 4 H) 2,96 - 2,99 (m, 2 H) 5,90 - 6,56 (m, 1 H).
MS ESI posi: 112[M+H] $^+$, 134[M+Na] $^+$.

35 (2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en metanol (60,0 mL) del compuesto (2,67 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió lentamente ácido sulfúrico conc. Después de calentar a reflujo durante una hora, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente. Después de concentrar la mezcla a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se extrajo con 1 mol/L de ácido clorhídrico dos veces. A las capas acuosas combinadas, se les añadió carbonato de potasio a 0°C hasta pH > 10. Después de diez extracciones con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro añadido. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (2,82 g). RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,59 - 1,99 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,61 (s, 2 H) 3,69 (s, 3 H).
MS ESI posi: 144[M+H] $^+$, 166[M+Na] $^+$.

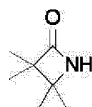
Ejemplo de referencia 2-2

50 Hidrocloruro de 3,3,4,4-tetrametilazetidín-2-ona



(1) Síntesis de 3,3,4,4-tetrametilazetidín-2-ona

[Fórmula 28]



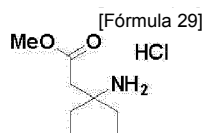
A una solución de 2,3-dimetil-2-buteno (5,76 g) en tolueno (46,0 mL), se le añadió isocianato de clorosulfonilo (5,91 mL) a 0°C. Después de agitar a esa temperatura durante 10 minutos, la mezcla se llevó a la temperatura ambiente. Después de agitar durante 45 minutos, la mezcla se diluyó con tolueno añadido (69,0 mL). A una mezcla de una solución de hidróxido de sodio al 25% en agua (49,1 mL) y cloruro de benciltriethylamonio (99,0 mg), se le añadió la mezcla de reacción durante un período de una hora. La mezcla resultante se añadió gota a gota a una solución de hidróxido de sodio al 25% en agua y la mezcla se agitó a 50°C durante una hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con tolueno dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro añadido. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se recrystalizó con tolueno para proporcionar 3,3,4,4-tetrametilazetidin-2-ona en forma de un sólido incoloro (5,52 g).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,33 (s, 6 H) 5,79 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 128[M+H] $^+$, 150[M+Na] $^+$.
 MS ESI/APCI Dual nega: 126[M-H] $^-$.

(2) Síntesis del compuesto del título

Al compuesto (5,52 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una solución de cloruro de hidrógeno-metanol de 2 moles/L (40,0 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Adicionalmente, se añadió una solución de 2 moles/L de cloruro de hidrógeno-metanol (20,0 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió tolueno (40,0 mL) y la mezcla se concentró a presión reducida. Después de enfriar el residuo a 0°C, el precipitado se recuperó por medio de filtración y se lavó con tolueno. El precipitado recuperado se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (4,67 g).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 1,51 (s, 6 H) 3,73 - 3,83 (m, 3 H) 8,25 - 8,83 (m, 3 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 160[M+H] $^+$, 182[M+Na] $^+$.

Ejemplo de referencia 2-3

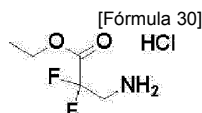
Hidrocloreto de 3-amino-3-etilpentanoato de metilo



En lugar de 2,3-dimetil-2-buteno, se utilizó 2-etil-1-buteno (10,0 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el ejemplo de referencia 2-2 para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa amorfa incolora (12,0 gramo).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 (t, J=7,5 Hz, 6 H) 1,79 - 2,02 (m, 4 H) 2,80 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 8,52 (s ancho, 3 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 160[M+H] $^+$, 182[M+Na] $^+$.

Ejemplo de referencia 3-1

Hidrocloreto de 3-amino-2,2-difluoropropanoato de etilo

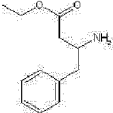
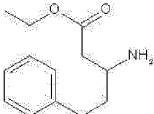


A etanol (12,0 mL), se le añadió cloruro de tionilo (0,587 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Después de añadir hidrocloreto de ácido 3-amino-2,2-difluoropropiónico (950 mg) a 0°C, la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Después de añadir acetato de etilo, el precipitado resultante se eliminó por medio de filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo pálido (920 mg).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 3,84 (t, J=14,1 Hz, 2 H) 4,40 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 8,70 (s ancho, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 154[M+H]⁺.

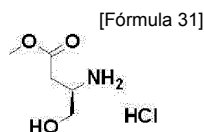
5 En los siguientes ejemplos de referencia 3-2 y 3-3, se utilizó una calidad comercial de los compuestos de β-alanina correspondientes como sustancia de partida y se trató mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 3-1 o una modificación del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 1-1 a continuación.

[Tabla 1-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 3-2		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,28 (m, 3 H) 2,65 - 2,92 (m, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 1 H) 3,40 - 3,53 (m, 1 H) 3,74 - 3,91 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 2 H) 7,21 - 7,38 (m, 5 H) 8,54 - 8,88 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 208[M+H] ⁺ , 230[M+Na] ⁺ .	HCl
Ejemplo de Referencia 3-3		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,94 - 2,42 (m, 2 H) 2,66 - 2,99 (m, 4 H) 3,51 - 3,74 (m, 1 H) 4,09 - 4,20 (m, 2 H) 7,14 - 7,30 (m, 5 H) 8,66 (s ancho, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi : 222[H+H] ⁺ , 244[N+Na] ⁺ .	HCl

10 Ejemplo de referencia 3-4

Hidrocloruro de (3R)-3-amino-4-hidroxitbutanoato de metilo

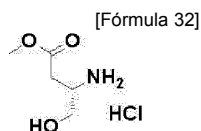


15 A una solución de L-β-homoserina (1,00 g) en metanol (8,4 mL), se le añadió una solución de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno-1,4-dioxano (8,4 mL) y, a continuación, la mezcla se agitó a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,42 g).

20 RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (d, J=6,5 Hz, 2 H) 3,34 - 3,60 (m, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 4,27 - 4,57 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 134[M+H]⁺.

Ejemplo de referencia 3-5

25 Hidrocloruro de (3S)-3-amino-4-hidroxitbutanoato de metilo

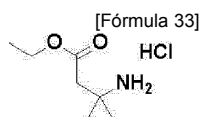


30 En lugar de L-β-homoserina, se utilizó D-β-homoserina (1,00 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de referencia 3-4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,42 g).

RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 3,35 - 3,60 (m, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 4,29 - 4,55 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 134[M+H]⁺.

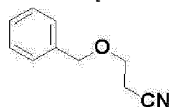
35 Ejemplo de referencia 4-1

Hidrocloruro de (1-aminociclopropil)acetato de etilo



40 (1) Síntesis de 3-(benciloxi)propanonitrilo

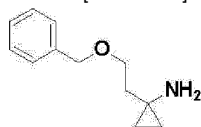
[Fórmula 34]



5 A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 14,6 g) en tetrahidrofurano (281 mL), se le añadió etileno cianhidrina (21,0 mL) gota a gota a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 40 minutos. Después de añadir bromuro de bencilo (44,4 mL) a la mezcla de reacción, la mezcla resultante se agitó durante la noche a medida que se llevaba a la temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio a la mezcla de reacción, que a continuación se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-70:30) para proporcionar 3-(benciloxi)propanonitrilo en forma de un aceite incoloro (24,7 g).
 10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,63 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,27 - 7,41 (m, 5 H).

15 (2) Síntesis de 1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropanamina

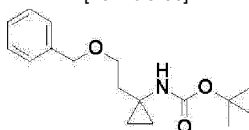
[Fórmula 35]



20 A una mezcla del compuesto (24,7 g) obtenida en la etapa (1) anterior, ortotitanato de tetraisopropilo (49,4 mL) y metoxiciclopentano (306 mL), se le añadió bromuro de etilmagnesio (aproximadamente 3 moles/l, solución en éter dietílico, 102 mL) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir el complejo de trifluoruro de boro/éter dietílico (38,8 mL) a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de añadir agua a 0°C, el pH se ajustó a 12 añadiendo una solución de hidróxido de sodio al 10% en agua. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y a continuación se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-5:95) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 5:95, a continuación cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para proporcionar 1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropanamina en forma de un aceite de color amarillo pálido (12,5 g).
 25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,40 - 0,45 (m, 2 H) 0,53 - 0,59 (m, 2 H) 1,73 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,52 - 4,55 (m, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 5 H).

30 (3) Síntesis de {1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropil}carbamato de terc-butilo

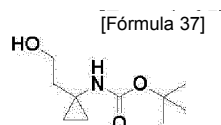
[Fórmula 36]



35 A una solución en tetrahidrofurano (130 mL) del compuesto (12,5 g) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadieron una solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio (7,8%, 106 g) y dicarbonato de di-terc-butilo (22,5 mL) sucesivamente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. Después de añadir salmuera saturada, la mezcla se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y a continuación se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) para proporcionar {1-[2-(benciloxi)etil]ciclopropil}carbamato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (16,3 g).
 40 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,61 - 0,80 (m, 4 H) 1,41 (s, 9 H) 1,84 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,63 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 4,88 (s ancho, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 5 H).

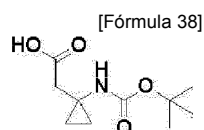
45 (4) Síntesis de [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo

50



A una solución en etanol (112 mL) del compuesto (16,3 g) obtenido en la etapa (3) anterior, se le añadió hidróxido de paladio al 20%/carbono (3,25 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 23 horas en una atmósfera de hidrógeno. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca comercial registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [1-(2-hidroxietil)ciclopropil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (11,1 g).
 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,71 - 0,78 (m, 2 H) 0,79 - 0,87 (m, 2 H) 1,44 (s, 9 H) 1,60 - 1,66 (m, 2 H) 3,65 - 3,78 (m, 2 H) 4,83 - 4,99 (m, 1 H).

(5) Síntesis de ácido {1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}acético



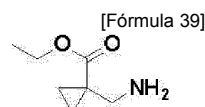
A una solución en acetonitrilo (275 mL) del compuesto (11.1 g) obtenido en la etapa (4) anterior y radical libre de 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo (602 mg), se le añadió un tampón de fosfato de sodio (0,67 moles/l, pH 6,7, 206 mL). Después de calentar a 35°C, se añadieron simultáneamente una solución acuosa de hipoclorito de sodio (0,265%, 32,6 mL) y una solución acuosa de clorito de sodio (14,7%, 110 mL) durante un período de 2 horas y la mezcla se agitó a esa temperatura. temperatura durante 55 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y, después de añadir agua (400 mL), se alcalinizó con una solución de hidróxido de sodio 2 moles/L en agua. La mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa de tiosulfato de sodio (5,75%, 291 mL) a 0°C. Después de lavar con éter dietílico (750 mL), la capa acuosa se añadió a ácido clorhídrico de 2 moles/L (140 mL) para ajustar el pH a entre 2 y 3. La mezcla se extrajo con éter dietílico y acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas. se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó con una mezcla líquida de n-hexano/acetato de etilo para proporcionar ácido {1-[(terc-butoxicarbonil)amino]ciclopropil}acético en forma de un sólido incoloro (9,45 g).
 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,83 (m, 2 H) 0,89 - 0,96 (m, 2 H) 1,45 (s, 9 H) 2,41 - 2,82 (m, 2 H) 5,09 - 5,49 (m, 1 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 238[M+Na] $^+$.
 MS ESI/APCI Dual nega: 214[M-H] $^-$.

(6) Síntesis del compuesto del título

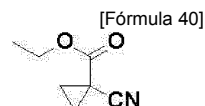
A etanol (34,8 mL), se le añadió cloruro de tionilo (1,51 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Después de añadir el compuesto (1,50 g) obtenido en la etapa (5) anterior, la mezcla se agitó a 75°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,41 g).
 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,81 (m, 2 H) 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,44-1,51 (m, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 4,23 (q, J=7,2 Hz, 2 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 144[M+H] $^+$.

Ejemplo de referencia 5-1

1-(Aminometil)ciclopropanocarboxilato de etilo



(1) Síntesis de 1-cianociclopropanocarboxilato de etilo



A una solución de cianoacetato de etilo (11,8 g) en acetona (83,0 mL), se le añadieron carbonato de potasio (43,1 g) y 1,2-dibromoetano (39,2 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante 12 horas. Después de enfriarse a temperatura

ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca comercial registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y se secó adicionalmente a presión reducida con calentamiento para proporcionar 1 - cianociclopropanocarboxilato de etilo en forma de un aceite de color rojo (14,2 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,57 - 1,62 (m, 2 H) 1,73 - 1,79 (m, 2 H) 4,19 (q, J=7,1 Hz, 2 H).

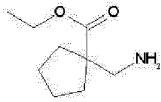
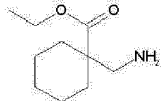
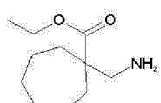
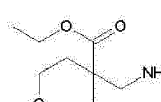
(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en etanol (127 mL) del compuesto (14,0 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió un catalizador de níquel Raney (aproximadamente 2,8 g). En una atmósfera de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas y se agitó adicionalmente a 40°C durante 12 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca comercial registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración y se lavó con etanol. El producto filtrado se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color rojo (13,4 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,82 - 0,88 (m, 2 H) 0,98 - 1,04 (m, 2 H) 1,13 - 1,21 (m, 3 H) 2,63 - 2,72 (m, 2 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H).

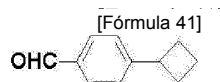
En los siguientes ejemplos de referencia 5-2 a 5-5, el 1,2-dibromoetano se reemplazó por una calidad comercial de los correspondientes alcanos dihalogenados o éteres alquílicos dihalogenados, que se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 5-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 2-1 a continuación.

[Tabla 2-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 5-2		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,31 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,46 - 2,39 (m, 8 H) 2,81 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,0 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 172[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 5-3		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,70 (m, 11 H) 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 186[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 5-4		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,38 - 1,67 (m, 10 H) 1,99 - 2,15 (m, 2 H) 2,73 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 200[M+H] $^+$, 222[M+Na] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 5-5		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 - 1,32 (m, 3 H) 1,42 - 1,54 (m, 2 H) 2,00 - 2,14 (m, 2 H) 2,79 (s, 2 H) 3,41 - 3,55 (m, 2 H) 3,80 - 3,90 (m, 2 H) 4,23 (q, J=7,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 188[M+H] $^+$, 210[M+Na] $^+$.	

Ejemplo de referencia 6-1

4-Ciclobutilbenzaldehído

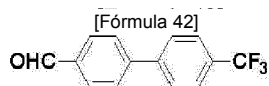


A una mezcla de 4-yodobenzaldehído (500 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (75,6 mg), yoduro de cobre (I) (24,6 mg) y tetrahidrofurano deshidratado (10,0 mL), se le añadió bromuro de ciclobutilcinc (0,5 moles/L, solución en tetrahidrofurano, 6,46 mL) y la mezcla se agitó en un tubo sellado a 60°C durante 14 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y después se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2-90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (225 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 - 2,28 (m, 4 H) 2,29 - 2,48 (m, 2 H) 3,54 - 3,73 (m, 1 H) 7,32 - 7,39 (m, 2 H) 7,74 - 7,87 (m, 2 H) 9,97 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 161[M+H] $^+$.

5 Ejemplo de referencia 6-2

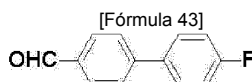
4'-(Trifluorometil)bifenil-4-carbaldehído



10 Una mezcla de 4-bromobenzotrifluoruro (10,0 g), ácido 4-formilfenilborónico (7,33 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (308 mg), carbonato de potasio (30,7 g), tetrahidrofurano (300 mL) y agua (100 mL) se agitó a 85°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua, que a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada.
15 Después de añadir sulfato de magnesio anhidro a las capas orgánicas, el desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en n-hexano (60 mL) con calentamiento y después se enfrió a 0°C. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris (12,1 g).
20 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,71 - 7,80 (m, 6 H) 7,96 - 8,03 (m, 2 H) 10,09 (s, 1 H).
MS EI posi: 250[M] $^+$.

Ejemplo de referencia 6-3

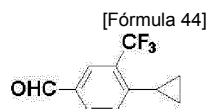
4'-Fluorobifenil-4-carbaldehído



25 Una mezcla de 4-bromobenzaldehído (10,0 g), ácido 4-fluorofenilborónico (11,3 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (3,12 g), carbonato de sodio (28,6 g), tolueno (150 mL), etanol (70,0 mL) y agua (70,0 mL) se agitó a 100°C durante 12 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizó dos veces la extracción con tolueno. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El concentrado se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10) y después de añadir n-hexano al residuo, la mezcla se agitó. El precipitado se recuperó por medio de filtración y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (10,4 g).
30 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,56 - 7,66 (m, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,93 - 7,98 (m, 2 H) 10,06 (s, 1 H).
35 MS ESI/APCI Dual posi: 201[M+H] $^+$.
40

Ejemplo de referencia 6-4

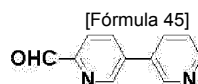
4-Ciclopropil-3-(trifluorometil)benzaldehído



45 Utilizando 4-cloro-3-(trifluorometil)benzaldehído (1,00 g) y ácido ciclopropilborónico (1,24 g) como sustancias de partida, se aplicó la misma técnica que en el Ejemplo de referencia 6-3 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (900 mg).
50 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,85 - 0,95 (m, 2 H) 1,13 - 1,25 (m, 2 H) 2,23 - 2,37 (m, 1 H) 7,13 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,5 Hz, 1 H) 10,00 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 215[M+H] $^+$.
MS ESI/APCI Dual nega: 213 [M-H] $^-$.

55 Ejemplo de referencia 6-5

3,3'-Bipiridin-6-carbaldehído



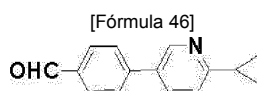
Una mezcla de 5-bromo-3-piridincarboxialdehído (1,00 g), ácido 3-piridilborónico (991 mg), aducto de diclorometano de dicloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), solución de carbonato de sodio de 2 moles/L en agua (5 mL) y N,N-dimetilformamida (20 mL) se agitó a 120°C durante 30 minutos bajo irradiación con microondas.

Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se pasaron a través de un separador de fases para concentrar a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (944 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,44 - 7,54 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,09 (d, J=1,6 Hz, 2 H) 8,68 - 8,79 (m, 1 H) 8,90 - 8,97 (m, 1 H) 9,03 (t, J=1,6 Hz, 1 H) 10,08 - 10,19 (m, 1 H).

15 Ejemplo de referencia 6-6

4-(6-Ciclopropil-3-piridinil) benzaldehído



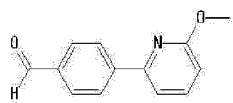
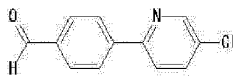
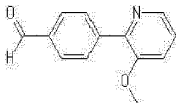
Una mezcla de 3-bromo-6-(ciclopropil)piridina (2,00 g), ácido 4-formilfenilborónico (1,82 g), acetato de paladio (II) (113 mg), fosfato de tripotasio (4,50 g) y etilenglicol (16,8 mL) se agitó a 80°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después de eso el producto bruto se adsorbió en tierra de diatomeas, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El producto bruto adsorbido en la tierra de diatomeas se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 98:2-50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,81 g).

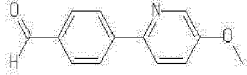
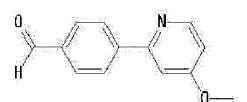
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,17 (m, 4 H) 2,03 - 2,16 (m, 1 H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 7,66 - 7,83 (m, 3 H) 7,93 - 8,01 (m, 2 H) 8,68 - 8,76 (m, 1 H) 10,06 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 224[M+H] $^+$.

En los siguientes ejemplos de referencia 6-7 y 6-11, se utilizó una calidad comercial de las piridinas halogenadas correspondientes como sustancia de partida y se trató mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 6-6 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 3-1 a continuación.

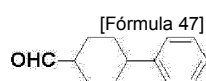
[Tabla 3-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 6-7		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,06 (s, 3 H) 6,72 - 6,80 (m, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,92 - 8,00 (m, 2 H) 8,19 - 8,26 (m, 2 H) 10,03 - 10,12 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 6-8		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 7,96 - 8,04 (m, 2 H) 8,10 - 8,20 (m, 2 H) 8,63 - 8,75 (m, 1 H) 10,09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 218[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 6-9		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 1 H) 7,91 - 8,01 (m, 2 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 8,41 - 8,48 (m, 1 H) 10,07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 6-10		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,90 (s, 3 H) 7,25 - 7,38 (m, 2 H) 7,92 - 7,99 (m, 2 H) 8,07 - 8,17 (m, 2 H) 8,31 - 8,39 (m, 1 H) 10,07 (s, 1 H).	

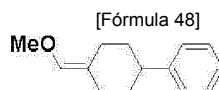
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 214[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 6-11		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,93 (s, 3 H) 6,78 - 6,89 (m, 1 H) 7,28 - 7,33 (m, 1 H) 7,94 - 8,02 (m, 2 H) 8,10 - 8,18 (m, 2 H) 8,53 - 8,62 (m, 1 H) 10,08 (s, 1 H). M ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de referencia 7-1**4-Fenilciclohexanocarbaldehído**

5

**(1) Síntesis de [4-(metoximetilideno)ciclohexil]benceno**

10



A una mezcla de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,14 g) con de terc-butil metil éter (30,0 mL), se le añadió terc-butoxido de potasio (2,32 g), manteniéndose la temperatura en el sistema a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Se añadió una solución de 4-fenilciclohexanona (2,4 g) en tetrahidrofurano (10,0 mL), manteniéndose la temperatura en el sistema a -10°C. La mezcla se agitó a -10°C durante 10 minutos y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de añadir agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-60:40) para proporcionar [4-(metoximetilideno)ciclohexil]benceno en forma de un aceite incoloro (3,59 g).

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 - 1,53 (m, 2 H) 1,69 - 2,23 (m, 5 H) 2,56 - 2,70 (m, 1 H) 2,85 - 2,96 (m, 1 H) 3,57 (s, 3 H) 5,80 - 5,83 (m, 1 H) 7,12 - 7,34 (m, 5 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 203[M+H]⁺.

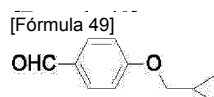
(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en tetrahidrofurano (10,0 mL) del compuesto (3,59 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió ácido clorhídrico de 3 moles/L y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizaron tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y a continuación se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,75 g).

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,62 (m, 4 H) 1,63 - 2,19 (m, 4 H) 2,23 - 2,40 (m, 1 H) 2,42 - 2,60 (m, 1 H) 7,10 - 7,39 (m, 5 H) 9,65 - 9,82 (m, 1 H).
MS EI posi: 188[M]⁺.

Ejemplo de referencia 8-1**4-(Ciclopropilmetoxi)benzaldehído**

40



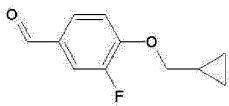
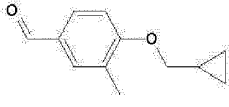
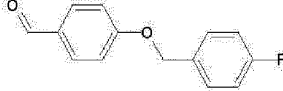
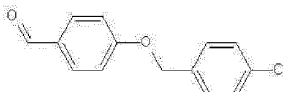
A una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (2,00 g), carbonato de potasio (4,53 g) y acetona (50,0 mL), se le añadió (bromometil)ciclopropano (3,32 g) y la mezcla se sometió a reflujo durante 9 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado resultante se eliminó mediante filtración a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,63 g).

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,34 - 0,42 (m, 2 H) 0,62 - 0,73 (m, 2 H) 1,21-1,37 (m, 1 H) 3,89 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 6,96 - 7,04 (m, 2 H) 7,80 - 7,86 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 177[M+H]⁺, 199[M+Na]⁺.

- 5 En los siguientes Ejemplos de Referencia 8-2 a 8-5, se utilizó una calidad comercial de cada uno de los fenoles y alcanos halogenados correspondientes y se trató por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 8-1 o modificaciones del mismo para proporcionar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 4-1.

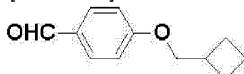
[Tabla 4-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 8-2		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,36 - 0,45 (m, 2 H) 0,65 - 0,76 (m, 2 H) 1,27 - 1,42 (m, 1 H) 3,97 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 7,00 - 7,10 (m, 1 H) 7,56 - 7,68 (m, 2 H) 9,83 - 9,88 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 195[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 8-3		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,35 - 0,43 (m, 2 H) 0,60 - 0,71 (m, 2 H) 1,20 - 1,39 (m, 1 H) 2,29 (s, 3 H) 3,92 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 1 H) 7,61 - 7,73 (m, 2 H) 9,84 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 191[M+H] ⁺ , 213[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 8-4		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,11 (s, 2 H) 7,02 - 7,15 (m, 4 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 231[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 229[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 8-5		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,12 (s, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 2 H) 7,38 (s, 4 H) 7,81 - 7,89 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 247[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 245[M-H] ⁻ .	

10 Referencia 9-1

4-(Ciclobutilmetoxi)benzaldehído

[Fórmula 50]

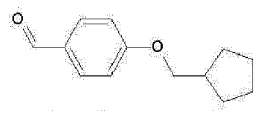
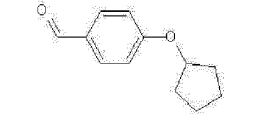


- 15 A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,328 g) en N,N-dimetilformamida (15,0 mL), se le añadió una solución de 4-hidroxibenzaldehído (1,00 g) en N,N-dimetilformamida (5,00 mL) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir (bromometil)ciclobutano (1,22 g), la mezcla se agitó a 70°C durante 24 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron 0,5 moles/L de ácido clorhídrico enfriando con hielo y se realizaron tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y a continuación se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-40:60) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,19 g).
- 20 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 - 2,04 (m, 4 H) 2,08 - 2,26 (m, 2 H) 2,72 - 2,91 (m, 1 H) 4,01 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 6,88 - 7,07 (m, 2 H) 7,77 - 7,87 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H).
- 25

- 30 En los siguientes Ejemplos de Referencia 9-2 y 9-3, se reemplazó el (bromometil)ciclobutano por una calidad comercial del alcano halogenado o cicloalcano halogenado correspondiente y se aplicó el método descrito en el Ejemplo de Referencia 9-1 o una modificación del mismo para sintetizar el compuestos previstos Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 5-1 a continuación.

[Tabla 5-1]

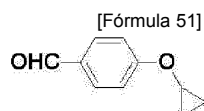
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
-------------------	------------	------------------	-----------------------

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 9-2		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 - 1,44 (m, 2 H) 1,50 - 1,74 (m, 4 H) 1,78 - 1,96 (m, 2 H) 2,30 - 2,48 (m, 1 H) 3,92 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 205[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 9-3		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,54 - 2,06 (m, 8 H) 4,80 - 5,11 (m, 1 H) 6,93 - 7,00 (m, 2 H) 7,77 - 7,85 (m, 2 H) 9,87 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 191[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de referencia 10-1

4-(ciclopropoxi)benzaldehído

5



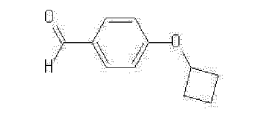
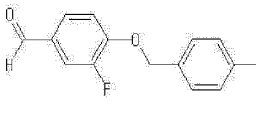
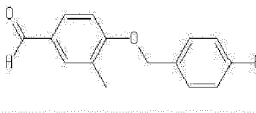
10 A una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (1,20 g), carbonato de potasio (2,04 g), yoduro de potasio (49,0 mg) y N,N-dimetilformamida (9,80 mL), se le añadió bromociclopropano (1,02 mL) y la mezcla se agitó a 200°C durante 3 horas bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con éter dietílico tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se pasaron a través de un separador de fases para concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (510 mg).

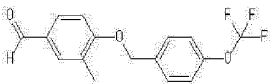
15 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,76 - 0,91 (m, 4 H) 3,77 - 3,88 (m, 1 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 163[M+H]⁺, 185[M+Na]⁺.

20 En los siguientes Ejemplos de Referencia 10-2 a 10-5, se reemplazó el bromociclopropano por una calidad comercial de los alcanos halogenados correspondientes y se aplicó el método descrito en el Ejemplo de Referencia 10-1 o una modificación del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 6-1 a continuación.

[Tabla 6-1]

25

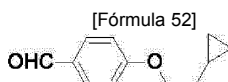
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 10-2		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,63 - 1,82 (m, 1 H) 1,83 - 1,98 (m, 1 H) 2,11 - 2,30 (m, 2 H) 2,42 - 2,56 (m, 2 H) 4,73 (quin, J=7,3 Hz, 1 H) 6,87 - 6,94 (m, 2 H) 7,77 - 7,85 (m, 2 H) 9,87 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 177[M+H] ⁺ , 199[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 10-3		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 5,20 (s, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 9,85 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 267[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 243[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 10-4		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 6,95 - 7,01 (m, 1 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 7,38 - 7,45 (m, 2 H) 7,67 - 7,73 (m, 2 H) 9,87 (s, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 245[M+H] ⁺ , 267[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 243[M-H] ⁻ .	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 10-5		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 5,17 (s, 2 H) 6,94 - 7,01 (m, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 2 H) 9,87 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 311[M+H] ⁺ , 333[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 309[M-H] ⁻ .	

Ejemplo de referencia 11-1

4-(2-Ciclopropiletoxi)benzaldehído

5



10 A una mezcla de 4-hidroxibenzaldehído (2,84 g), 2-ciclopropiletanol (2,00 g), trifenilfosfina (6,09 g) y tetrahidrofurano (100 mL), se le añadió azodicarboxilato de dietilo (2,2 moles/L, solución en tolueno, 10,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. Después de concentrar la mezcla de reacción a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (7,50 mL) y n-hexano (143 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado se eliminó por medio de filtración a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y, a continuación, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,34 g).

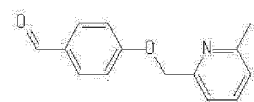
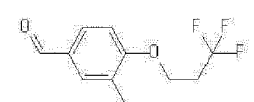
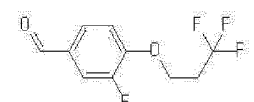
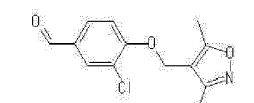
15 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,10 - 0,18 (m, 2 H) 0,46 - 0,55 (m, 2 H) 0,78 - 0,95 (m, 1 H) 1,67 - 1,76 (m, 2 H) 4,12 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 6,97 - 7,05 (m, 2 H) 7,80 - 7,87 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H).

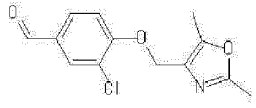
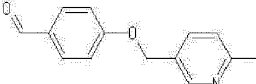
20 MS ESI posi: 191[M+H]⁺.

En los siguientes Ejemplos de Referencia 11-2 a 11-11, se utilizaron una calidad comercial de los correspondientes hidroxibenzaldehídos y una calidad comercial de los alcoholes correspondientes y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 11-1 o modificaciones del mismo para proporcionar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 7-1 y 7-2.

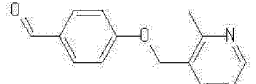
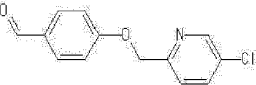
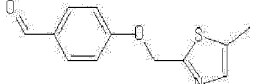
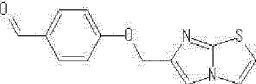
25

[Tabla 7-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 11-2		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 5,25 (s, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 3 H) 7,29 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,62 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 9,89 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 228[M+H] ⁺ , 250[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 226[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 11-3		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,27 (s, 3 H) 2,59 - 2,78 (m, 2 H) 4,30 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 6,91 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,66 - 7,77 (m, 2 H) 9,87 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 233[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 11-4		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,59 - 2,85 Cm, 2 H) 4,25 - 4,43 (m, 2 H) 7,00 - 7,15 (m, 1 H) 7,56 - 7,70 (m, 2 H) 9,82 - 9,96 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 11-5		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 4,96 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 266[M+H] ⁺ , 288[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 264[M-H] ⁻ , 300[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,36 (s, 3 H)	

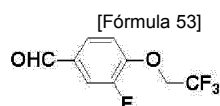
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia 11-6		2,42 (s, 3 H) 5,08 (s, 2 H) 7,23 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,91 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 266[M+H] ⁺ , 288[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 264[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 11-7		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,59 (s, 3 H) 5,13 (s, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,69 - 7,72 (m, 1 H) 7,83 - 7,89 (m, 2 H) 8,55 - 8,59 (m, 1 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 228[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 226[M-H] ⁻ .	

[Tabla 7-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 11-8		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,61 (s, 3 H) 5,14 (s, 2 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,19 (dd, J=7,7, 4,8 Hz, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 1 H) 7,85 - 7,91 (m, 2 H) 8,51 (dd, J=4,8, 1,7 Hz, 1 H) 9,92 (s, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 228[M+H] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 226[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 11-9		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,26 (s, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,72 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 8,58 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 11-10		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,46 - 2,50 (m, 3 H) 5,38 (s, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,43 - 7,46 (m, 1 H) 7,82 - 7,88 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 11-11		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,22 (s, 2 H) 6,86 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 2 H) 7,41 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 7,81 - 7,88 (m, 2 H) 9,89 (s, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 259[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de referencia 12-1

5

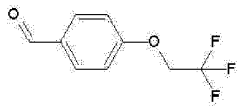
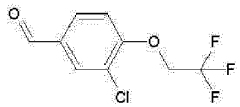
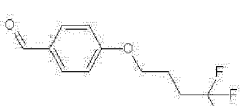
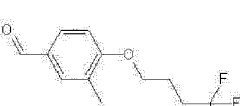
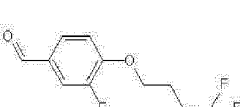
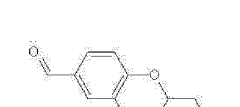
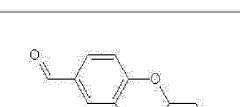
3-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído

- 10 A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 0,844 g) en N,N-dimetilformamida (30,0 mL), se le añadió 2,2,2-trifluoroetanol (2,11 g) a 0°C y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución de 3,4-difluorobenzaldehído (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (10,0 mL) y, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 15 Después de añadir 1 mol/L de ácido clorhídrico a 0°C, se realizaron tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,50 g).
- 20 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,52 (q, J=7,9 Hz, 2 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 9,89 - 9,91 (m, 1 H).
MS EI posi: 222[M]⁺.

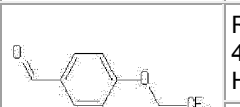
En los siguientes Ejemplos de Referencia 12-2 a 12-9, se utilizó una calidad comercial de los fluorobenzaldehídos correspondientes y una calidad comercial de los alcoholes correspondientes y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 12-1 o modificaciones del mismo para proporcionar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 8-1 y 8-2.

5

[Tabla 8-1]

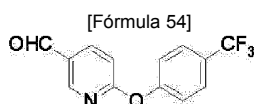
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 12-2		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,44 (q, J=7,9 Hz, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,86 - 7,92 (m, 2 H) 9,93 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 205[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 12-3		^1H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,51 (q, J=7,8 Hz, 2 H) 7,03 - 7,09 (m, 1 H) 7,78 - 7,82 (m, 1 H) 7,94 - 7,98 (m, 1 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 239[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 12-4		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,01 - 2,20 (m, 2 H) 2,23 - 2,46 (m, 2 H) 4,11 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 2 H) 7,79 - 7,91 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 233[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 12-5		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,22 - 2,45 (m, 5 H) 4,13 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 6,87 - 6,93 (m, 1 H) 7,65 - 7,75 (m, 2 H) 9,86 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 247[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 12-6		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,09 - 2,21 (m, 2 H) 2,27 - 2,46 (m, 2 H) 4,19 (t, J=6,0 Hz, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 2 H) 9,85 - 9,88 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 251[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 12-7		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,62 - 4,72 (m, 2 H) 4,75 - 4,98 (m, 3 H) 7,18 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,5, 2,1 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 9,88 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 235[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 12-8		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 4,59 - 4,67 (m, 2 H) 4,74 - 4,94 (m, 3 H) 6,98 - 7,04 (m, 1 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 215[M+H] $^+$.	

[Tabla 8-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 12-9		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 4,45 (q, J=7,9 Hz, 2 H) 6,83 - 6,97 (m, 1 H) 7,66 - 7,80 (m, 2 H) 9,90 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 219[M+H] $^+$.	

10

Ejemplo de referencia 13-1**6-[4-(Trifluorometil)fenoxi]piridin-3-carbaldehído**



A una solución de 4-hidroxibenzotrifluoruro (505 mg) en N,N-dimetilformamida (5,00 l), se le añadió carbonato de potasio (474 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos.

Posteriormente, se añadió 6-bromo-3-piridincarboxialdehído (580 mg) y la mezcla se agitó a 130°C durante 2 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió agua a la mezcla, que a continuación se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada sucesivamente y, después del paso a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (605 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,09 - 7,15 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,66 - 7,75 (m, 2 H) 8,24 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1 H) 9,99 - 10,02 (m, 1 H).

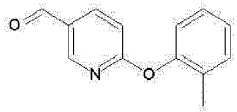
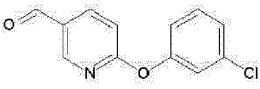
MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] $^+$.

En los siguientes Ejemplos de Referencia 13-2 a 13-36, se utilizó una calidad comercial de los correspondientes fenoles o hidroxipiridinas y una calidad comercial de los correspondientes benzaldehídos halogenados o piridincarboxialdehídos halogenados y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 13-1 o modificaciones del mismo para proporcionar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 9-1 y 9-5.

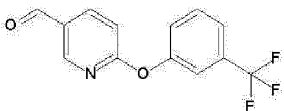
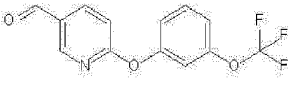
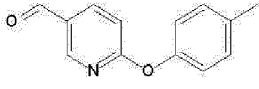
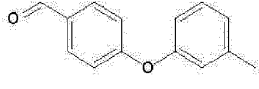
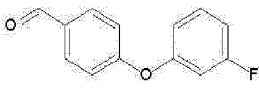
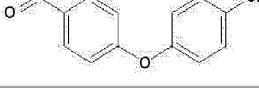
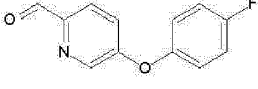
[Tabla 9-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 13-2		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,05 (dd, J=8,5, 1,1 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 4 H) 8,20 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1 H) 9,99 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 218[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 216[M-H] $^-$.	
Ejemplo de Referencia 13-3		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,97 - 7,24 (m, 3 H) 7,33 - 7,45 (m, 2 H) 8,21 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 9,99 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 232[M-H] $^-$.	
Ejemplo de Referencia 13-4		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 6,90 - 7,04 (m, 3 H) 7,09 (dd, J=7,4, 0,9 Hz, 1 H) 7,27 - 7,39 (m, 1 H) 8,18 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,64 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 212[M-H] $^-$.	
Ejemplo de Referencia 13-5		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,85 - 7,13 (m, 4 H) 7,33 - 7,51 (m, 1 H) 8,22 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 8,58 - 8,70 (m, 1 H) 10,00 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 218[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 216[M-H] $^-$.	
Ejemplo de Referencia 13-6		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,13 (dt, J=8,6, 0,7 Hz, 1 H) 7,17 - 7,32 (m, 4 H) 8,22 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 8,59 (dd, J=2,3, 0,7 Hz, 1 H) 9,99 (d, J=0,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 218[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 13-7		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 6,97 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,14 - 7,38 (m, 3 H) 8,18 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1 H)	

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		H) 9,97 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-8		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 (t, J=2,3 Hz, 1 H) 7,23 - 7,29 (m, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 8,21 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1 H) 10,00 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 232[M-H] ⁻ .	

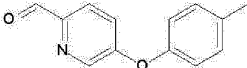
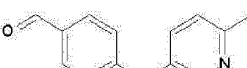
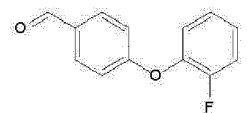
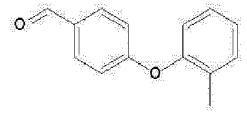
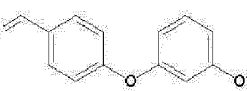
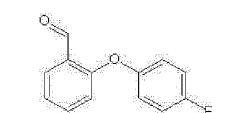
[Tabla 9-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 13-9		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 2 H) 8,24 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1 H) 10,01 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-10		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,04 - 7,18 (m, 4 H) 7,40 - 7,51 (m, 1 H) 8,23 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1 H) 10,00 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-11		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 6,94 - 7,10 (m, 3 H) 7,19 - 7,31 (m, 2 H) 8,17 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1 H) 9,97 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 212[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-12		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 6,82 - 6,94 (m, 2 H) 6,99 - 7,09 (m, 3 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,79 - 7,88 (m, 2 H) 9,92 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 213[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 211[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-13		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,75 - 6,99 (m, 3 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 7,29 - 7,4Z (m, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 2 H) 9,95 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 217[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 215[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-14		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,96 - 7,12 (m, 4 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 9,93 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 233[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-15		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,04 - 7,19 (m, 4 H) 7,29 (ddd, J=8,7, 2,8, 0,9 Hz, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 1 H) 8,49 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 10,02 (d, J=0,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 218[M+H] ⁺ , 240[M+Na] ⁺ .	

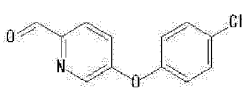
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 216[M-H] ⁻ .	

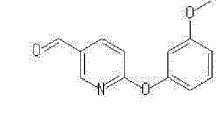

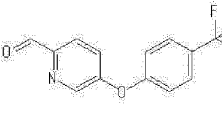
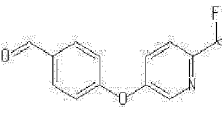
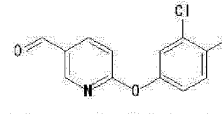
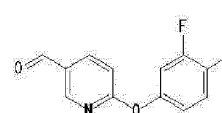
[Tabla 9-3]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 13-16		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 6,93 - 7,06 (m, 2 H) 7,17 - 7,33 (m, 3 H) 7,92 (dd, J=8,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 10,01 (d, J=0,9 Hz, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] ⁺ , 236[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-17		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 2,59 (s, 3 H) 7,00 - 7,10 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,81 - 7,92 (m, 2 H) 8,35 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-18		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 7,13 - 7,30 (m, 4 H) 7,77 - 7,92 (m, 2 H) 9,93 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 217[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 215[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-19		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 6,89 - 7,04 (m, 3 H) 7,11 - 7,35 (m, 3 H) 7,77 - 7,88 (m, 2 H) 9,91 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 213[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 211[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-20		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,80 (s, 3 H) 6,62 - 6,71 (m, 2 H) 6,77 (ddd, J=8,3, 2,4, 0,9 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 7,80 - 7,92 (m, 2 H) 9,93 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 229[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 227[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-21		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,84 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H) 7,00 - 7,23 (m, 5 H) 7,42 - 7,58 (m, 1 H) 7,93 (dd, J=7,5, 1,6 Hz, 1 H) 10,53 (d, J=0,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 217[M+H] ⁺ , 239[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 215[M-H] ⁻ .	

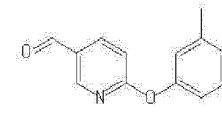
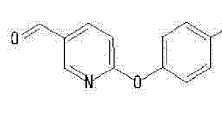
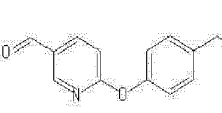
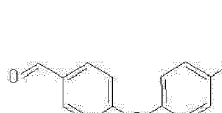
[Tabla 9-4]

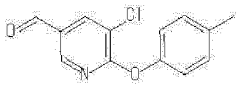
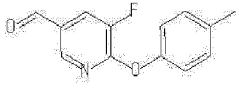
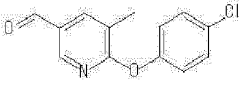
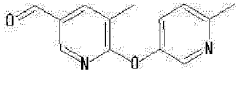
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 13-22		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,05 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,96 (dd, J=9,0, 0,6 Hz, 1 H) 8,51 (dd, J=2,6, 0,6 Hz, 1 H) 10,02 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] ⁺ , 256[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 232[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,82 (s, 3 H) 6,70 - 6,79 (m, 2 H) 6,80 - 6,87 (m, 1 H) 7,03 (d, J=8,5 Hz, 1	

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
13-23		H) 7,34 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 8,18 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,65 (dd, J=2,4, 0,7 Hz, 1 H) 9,98 (d, J=0,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 230[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 228[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-24		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,86 - 7,96 (m, 2 H) 8,24 (dd, J=2,4, 1,2 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-25		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 1 H) 7,70 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 8,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,56 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 10,05 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ , 290[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-26		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,11 - 7,23 (m, 2 H) 7,43 - 7,56 (m, 1 H) 7,67 - 7,80 (m, 1 H) 7,95 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 8,49 - 8,57 (m, 1 H) 9,99 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-27		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 6,95 - 7,09 (m, 2 H) 7,18 - 7,21 (m, 1 H) 7,25 - 7,31 (m, 1 H) 8,20 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 246[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-28		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,29 (d, J=2,0 Hz, 3 H) 6,80 - 6,92 (m, 2 H) 7,00 - 7,09 (m, 1 H) 7,17 - 7,30 (m, 1 H) 8,13 - 8,27 (m, 1 H) 8,56 - 8,68 (m, 1 H) 9,98 (s, 1 H). MS EI posi: 231[M].	

[Tabla 9-5]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 13-29		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 (d, J=2,4 Hz, 3 H) 6,89 - 7,14 (m, 4 H) 8,19 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,62 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1 H) 9,98 (d, J=0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 230[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 13-30		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 - 1,31 (m, 3 H) 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 6,98 - 7,13 (m, 3 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 8,13 - 8,22 (m, 1 H) 8,60 - 8,66 (m, 1 H) 9,95 - 9,99 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 228[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-31		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,58 - 1,76 (m, 2 H) 2,56 - 2,68 (m, 2 H) 6,95 - 7,14 (m, 3 H) 7,17 - 7,35 (m, 2 H) 8,17 (dd, J=8,6, 2,3 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=2,3, 0,6 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 242[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-32		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (d, J=6,8 Hz, 6 H) 2,88 - 3,03 (m, 1 H) 6,99 - 7,04 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 2 H) 7,21 - 7,37 (m, 2 H) 8,17 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,64 (dd, J=2,4, 0,6 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 242[M+H] ⁺ .	

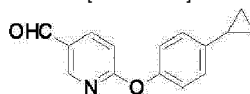
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 13-33		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H) 8,20 - 8,27 (m, 1 H) 8,42 - 8,48 (m, 1 H) 9,94 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-34		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,00 - 7,07 (m, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 2 H) 7,91 (dd, J=5,3, 1,9 Hz, 1 H) 8,36 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 9,97 (d, J=2,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 232[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-35		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,43 (s, 3 H) 7,07 - 7,14 (m, 2 H) 7,34 - 7,46 (m, 2 H) 8,03 (dd, J=2,3, 0,9 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 13-36		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 2,60 (s, 3 H) 7,21 - 7,26 (m, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 1 H) 8,01 - 8,06 (m, 1 H) 8,36 - 8,41 (m, 2 H) 9,95 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 229[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de Referencia 13-37

6-(4-Ciclopropilfenoxi)piridin-3-carbaldehído

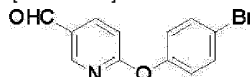
5

[Fórmula 55]



(1) Síntesis de 6-(4-bromofenoxi)piridin-3-carbaldehído

[Fórmula 56]



10

A una solución de 4-bromofenol (2,79 g) en N,N-dimetilformamida (25,0 mL), se le añadió carbonato de potasio (2,45 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 6-bromo-3-piridincarboxialdehído (3,00 g) y la mezcla se agitó a 130°C durante 2,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada sucesivamente y, después del paso a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) para proporcionar 6-(4-bromofenoxi)piridin-3-carbaldehído en forma de un sólido de color amarillo pálido (3,23 g).

15

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,01 - 7,13 (m, 3 H) 7,51 - 7,61 (m, 2 H) 8,21 (dd, J=8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,61 (dd, J=2,4, 0,7 Hz, 1 H) 9,99 (d, J=0,7 Hz, 1 H).

20

MS ESI/APCI Dual posi: 278[M+H]⁺.

(2) Síntesis del compuesto del título

25

Una mezcla del compuesto (3,22 g) obtenido en la etapa (1) anterior, 2-ciclopropil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (3,89 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (669 mg), carbonato de cesio (11,3 g), tolueno (20,0 mL) y agua (10,0 mL) se agitó a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante filtración a través de Celite (marca registrada). Al producto filtrado, se le añadieron agua y acetato de etilo y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada sucesivamente y, después del paso a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa. A continuación se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se

30

35

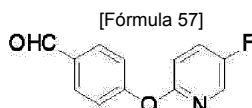
concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (614 mg).
 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,65 - 0,76 (m, 2 H) 0,92 - 1,04 (m, 2 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H) 6,94 - 7,10 (m, 3 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H) 8,17 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1 H) 8,60 - 8,67 (m, 1 H) 9,97 (d, J = 0,6 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Posi doble: 240 $[M + H]^+$.

5 MS ESI/APCI Dual nega: 238 $[M-H]^-$.

Ejemplo de Referencia 14-1

10 4-[(5-Fuoropiridin-2-il)oxi]benzaldehído



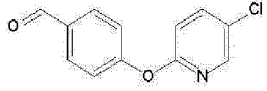
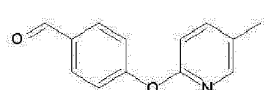
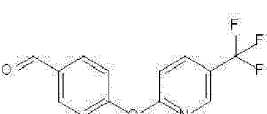
15 A una solución de 4-hidroxibenzaldehído (5,00 g) en N,N-dimetilacetamida (60,0 l), se le añadió carbonato de potasio (6,23 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, se añadió 2,5-difluoropiridina (4,71 g) y la mezcla se agitó a 150°C durante 64 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada sucesivamente y, después del paso a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (3,24 g).

20 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,98 - 7,05 (m, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,46 - 7,57 (m, 1 H) 7,89 - 7,96 (m, 2 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 9,98 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 218 $[M+H]^+$.

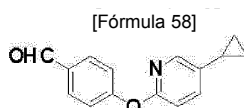
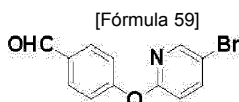
25 En los siguientes Ejemplos de Referencia 14-2 a 14-4, se utilizó una calidad comercial de las correspondientes piridinas halogenadas y se trató por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 14-1 o modificaciones del mismo para proporcionar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 10-1.

[Tabla 10-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 14-2		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,93 - 7,03 (m, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 2 H) 7,66 - 7,78 (m, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 2 H) 8,14 - 8,19 (m, 1 H) 9,99 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 14-3		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 6,92 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,18 - 7,30 (m, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 1 H) 7,85 - 7,95 (m, 2 H) 8,06 (dt, J=2,5, 0,7 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H] ⁺ , 236[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 14-4		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,12 (dt, J=8,6, 0,7 Hz, 1 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H) 7,94 - 8,01 (m, 3 H) 8,41 - 8,49 (m, 1 H) 10,02 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ .	

Referencia 14-5

5

4-[(5-ciclopropilpiridin-2-il)oxi]benzaldehído**(1) Síntesis de 4-[(5-bromopiridin-2-il)oxi]benzaldehído**

15 En lugar de 2,5-difluoropiridina, se utilizó 2,5-dibromopiridina (13,5 g) y se trató por medio de la misma técnica que en la Referencia 14-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (12,4 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H) 8,23 - 8,27 (m, 1 H) 9,99 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 277[M+H]⁺.

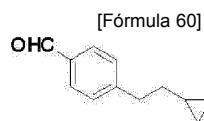
(2) Síntesis del compuesto del título

25 Una mezcla del compuesto (5,00 g) obtenido en la etapa (1) anterior, ácido ciclopropilborónico (2,01 g), acetato de paladio (II) (201 mg), fosfato de tripotasio (13,4 g), una solución de triciclohexilfosfina (0,6 moles/L) en tolueno, 30,0 mL), tolueno (95,0 mL) y agua (5,0 mL) se agitó a 100°C durante 3 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y, posteriormente, el producto bruto se adsorbió en tierra de diatomeas, y los disolventes se separaron por destilación a presión reducida. El producto bruto adsorbido en la tierra de diatomeas se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 95:5-63:37)

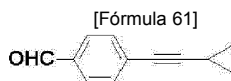
30 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (3,89 g).
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,64 - 0,74 (m, 2 H) 0,95 - 1,07 (m, 2 H) 1,82 - 1,97 (m, 1 H) 6,88 - 6,95 (m, 1 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 2 H) 8,02 - 8,09 (m, 1 H) 9,96 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 240[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 15-1**4-(2-Ciclopropilmetil)benzaldehído**



(1) Síntesis de 4-(ciclopropiletinil) benzaldehído



5 A una mezcla de 4-bromobenzaldehído (2,00 g), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (228 mg), yoduro de cobre (I) (20,6 mg), N,N-dimetilformamida (2,00 mL) y trietilamina (15,1 mL), se le añadió ciclopropilacetileno y a continuación la mezcla se agitó en un tubo sellado a 110°C durante un minuto bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo tres veces con una mezcla líquida de n-hexano/acetato de etilo (1:1). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro añadido. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-60:40) para proporcionar 4-(ciclopropiletinil)benzaldehído en forma de un aceite de color pardo (1,79 g).

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,80 - 0,99 (m, 4 H) 1,42 - 1,54 (m, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 9,98 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 171[M+H]⁺.

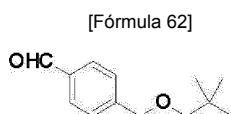
(2) Síntesis del compuesto del título

20 A una solución en acetato de etilo (22,0 mL) del compuesto (1,79 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió paladio/carbono al 10% (179 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas en una atmósfera de hidrógeno. Se añadió más paladio/carbono al 10% (179 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en una atmósfera de hidrógeno. La materia insoluble se eliminó por medio de filtración a través de Celite (marca registrada). Después de concentrar el producto filtrado a presión reducida, el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-70:30) para proporcionar el compuesto del título en forma de un producto bruto (1,23 g).

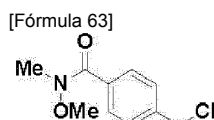
25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,01 - 0,08 (m, 2 H) 0,39 - 0,48 (m, 2 H) 0,60 - 0,77 (m, 1 H) 1,50 - 1,59 (m, 2 H) 2,75 - 2,84 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 2 H) 9,97 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 175[M+H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 173[M-H]⁻.

Ejemplo de Referencia 16-1

4-[(2,2-Dimetilpropoxi)metil]benzaldehído

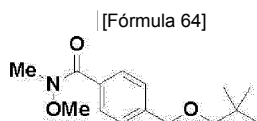


(1) Síntesis de 4-(clorometil)-N-metoxi-N-metilbenzamida



45 A una solución de ácido 4-(bromometil)benzoico (10,7 g) en cloroformo (200 mL), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (10,5 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (8,38 g), se le añadieron hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (4,85 g) y trietilamina (6,94 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 53 horas, se añadió cloroformo (200 mL). La mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y salmuera saturada sucesivamente. Después del paso a través de un separador de fases, la mezcla lavada se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-40:60) para proporcionar 4-(clorometil)-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de un aceite incoloro (3,23 g).

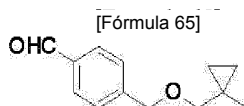
50 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,37 (s, 3 H) 3,55 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 214[M+H]⁺, 236[M+Na]⁺.

(2) Síntesis de 4-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]-N-metoxi-N-metilbenzamida

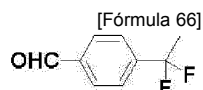
5 A una suspensión de hidruro de sodio (60% de dispersión en aceite mineral, 286 mg) en N,N-dimetilformamida (23,4 mL), se le añadió una solución de yoduro de potasio (70,2 mg) y 2,2-dimetil-1-propanol (618 mg) en N,N-dimetilformamida (5,00 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante una hora, se añadió una solución en tetrahidrofurano (5,00 mL) del compuesto (1,00 g) obtenido en la etapa (1) anterior. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se llevaron a cabo dos extracciones con una mezcla líquida de n-hexano/acetato de etilo (1:1) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-65:35) para proporcionar 4-[(2,2-dimetilpropoxi)metil]-N-metoxi-N-metilbenzamida en forma de un aceite incoloro (304 mg).
 10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 - 0,97 (m, 9 H) 3,11 - 3,16 (m, 2 H) 3,36 (d, J=0,3 Hz, 3 H) 3,57 (s, 3 H) 4,56 (s, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,63 - 7,69 (m, 2 H).

(3) Síntesis del compuesto del título

20 A una solución en tetrahidrofurano (5,93 mL) del compuesto (472 mg) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió hidruro de diisobutilaluminio (aproximadamente 1,0 moles/L, solución en n-hexano, 2,64 mL) a -78°C . Después de agitar la mezcla a -78°C durante 30 minutos, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (5,00 mL) a esa temperatura. Después de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla de reacción se vertió en 1 mol/L de ácido clorhídrico (20,0 mL). Después de tres extracciones con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Las capas orgánicas lavadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (302 mg).
 25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 - 0,99 (m, 9 H) 3,16 (s, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,48 - 7,53 (m, 2H) 7,82 - 7,90 (m, 2 H) 10,01 (s, 1 H).

Ejemplo de Referencia 16-2**4-[(1-Metilciclopropil)metoxi]metil}benzaldehído**

40 En lugar de 2,2-dimetil-1-propanol, se utilizó 1-metilciclopropanometanol y se trató por medio de la misma técnica que en los Ejemplos de Referencia 16-1(2) y 16-1(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.
 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,32 - 0,45 (m, 4 H) 1,18 (s, 3 H) 3,30 (s, 2 H) 4,61 (s, 2H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 2 H) 10,01 (s, 1 H).

Ejemplo de Referencia 17-1**4-(1,1-Difluorometil)benzaldehído**

50 A una solución de 1-bromo-4-(1,1-difluorometil)benzoceno (1,00 g) en tetrahidrofurano (10,0 mL), se le añadió n-butil-litio (2,69 moles/L, solución en n-hexano, 1,68 mL) a -80°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 5 minutos. Posteriormente, se añadió N,N-dimetilformamida (0,522 mL) a -80°C y después de agitar la mezcla a esa temperatura durante 20 minutos, se añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico (2,50 mL). Después de llevar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se realizaron dos extracciones con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por medio de filtración; el producto filtrado se concentró después a presión reducida. El residuo resultante se purificó
 55

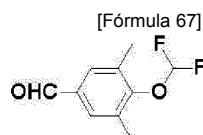
mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-90:10) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (510 mg).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,95 (t, J=18,2 Hz, 3 H) 7,64 - 7,73 (m, 2 H) 7,92 - 7,98 (m, 2 H) 10,07 (s, 1 H).

MS EI posi: 170[M] $^+$.

Ejemplo de Referencia 18-1

4-(Difluorometoxi)-3,5-dimetilbenzaldehído



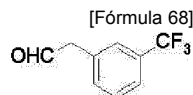
A una mezcla de 4-hidroxi-3,5-dimetilbenzaldehído (2,00 g), N,N-dimetilformamida (54,0 mL) y agua (6,00 mL), se le añadieron clorodifluoroacetato de sodio (6,09 g) y carbonato de potasio (3,68 g) y la mezcla se agitó a 120°C durante 4,5 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua cuatro veces y después se lavaron con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a continuación a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 97:3-88:12) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,53 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,35 - 2,41 (m, 6 H) 6,10 - 6,69 (m, 1 H) 7,59 - 7,64 (m, 2 H) 9,93 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 201[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 19-1

[3-(Trifluorometil)fenil]acetaldehído



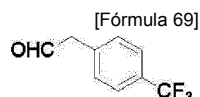
A una solución de alcohol 3-(trifluorometil)fenético (2,00 g) en cloroformo (50,0 mL), se le añadió peryodinano de Dess-Martin (4,70 g) enfriando con hielo. Después de llevar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se agitó durante una hora. Posteriormente, se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio (25,0 mL) y una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (25,0 mL) y la mezcla se agitó vigorosamente durante una hora. Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2-85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,19 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,79 (s, 2 H) 7,36 - 7,62 (m, 4 H) 9,77 - 9,81 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 187[M-H] $^-$.

Ejemplo de Referencia 19-2

[4-(Trifluorometil)fenil]acetaldehído



En lugar de alcohol 3-(trifluorometil)fenético, se utilizó alcohol 4-(trifluorometil)fenético y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

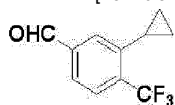
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,79 (s, 2 H) 7,36 - 7,62 (m, 4 H) 9,77 - 9,81 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 187[M-H] $^-$.

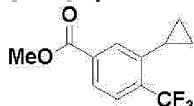
Ejemplo de Referencia 20-1

3-Ciclopropil-4-(trifluorometil)benzaldehído

[Fórmula 70]

**(1) Síntesis de metil-3-ciclopropil-4-(trifluorometil)benzoato**

[Fórmula 71]



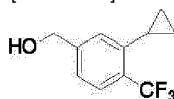
5

En lugar de 6-(4-bromofenoxi)piridin-3-carbaldehído, se utilizó 4-(trifluorometil)-3-[[trifluorometil]sulfonyloxi]benzoato de metilo (véase el documento WO 2007/129745) (2,21 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 13-37 (2) para proporcionar 3-ciclopropil-4-(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro (1,42 g).

10 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,81 - 0,90 (m, 2 H) 1,04 - 1,14 (m, 2 H) 2,16 - 2,30 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 7,65 - 7,72 (m, 2 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 245[M+H] $^+$.

(2) Síntesis de [3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metanol

[Fórmula 72]



20 A una solución en tetrahidrofurano deshidratado (50,0 mL) del compuesto (1,42 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió borohidruro de litio (380 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante 4 horas. Posteriormente, se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico enfriando con hielo. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2-75:25) para proporcionar [3-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil]metanol en forma de un aceite incoloro (1,18 g).

25 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,72 - 0,83 (m, 2 H) 0,97 - 1,10 (m, 2 H) 1,70 (t, J=5,9 Hz, 1 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 4,71 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 7,04 (s, 1 H) 7,23 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,60 (d, J=8,1 Hz, 1 H).
MS ESI/APCI Dual nega: 215[M-H] $^-$.

(3) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,18 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (760 mg).

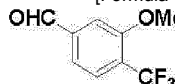
35 RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,84 - 0,90 (m, 2 H) 1,08 - 1,15 (m, 2 H) 2,22 - 2,30 (m, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,71 - 7,76 (m, 1 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 10,04 (s, 1 H).
MS EI posi: 214[M] $^+$.

Ejemplo de Referencia 20-2

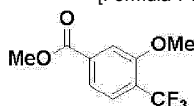
40

3-Metoxi-4-(trifluorometil)benzaldehído

[Fórmula 73]

**(1) Síntesis de 3-metoxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo**

[Fórmula 74]



A una solución de 3-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (véase el documento WO 2007/129745) (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (9,00 mL), se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 545 mg) en pequeñas porciones enfriando con hielo. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,849 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2,5 horas, se añadió agua helada y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-85:15) para proporcionar 3-metoxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de un sólido incoloro (2,11 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,96 (s, 3 H) 3,97 (s, 3 H) 7,60 - 7,72 (m, 3 H).

MS EI posi: 234[M] $^+$.

(2) Síntesis del compuesto del título

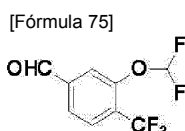
El compuesto (2,11 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 20-1(2) y el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,26 g).

RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,97 - 4,01 (m, 3 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,74 - 7,79 (m, 1 H) 10,05 (s, 1 H).

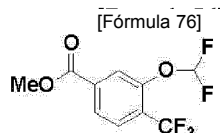
MS EI posi: 204[M] $^+$.

Ejemplo de Referencia 20-3

3-(Difluorometoxi)-4-(trifluorometil)benzaldehído



(1) Síntesis de 3-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo



Una suspensión de 3-hidroxi-4-(trifluorometil)benzoato de metilo (véase el documento WO 2007/129745) (2,00 g), clorodifluoroacetato de sodio (2,08 g) y carbonato de potasio (2,51 g) en N,N-dimetilformamida (30,0 mL) se agitó a 100°C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua tres veces y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2-85:15) para proporcionar 3-(difluorometoxi)-4-(trifluorometil)benzoato de metilo en forma de un aceite incoloro (1,96 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,93 - 4,01 (m, 3 H) 6,28 - 6,87 (m, 1 H) 7,72 - 7,80 (m, 1 H) 7,92 - 8,02 (m, 2 H).

MS EI posi: 270[M] $^+$.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,96 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 20-1(2) y el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,35 g).

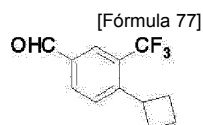
RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,50 - 6,79 (m, 1 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 7,88 - 7,91 (m, 1 H) 10,07 (s, 1 H).

MS EI posi: 240[M] $^+$.

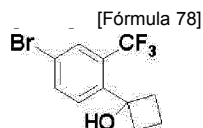
Ejemplo de Referencia 21-1

4-Ciclobutil-3-(trifluorometil)benzaldehído

55



(1) Síntesis de 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]ciclobutanol

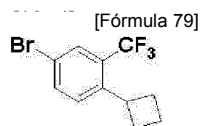


5 A una solución de 5-bromo-2-yodobenzotrifluoruro (5,00 g) en tetrahidrofurano deshidratado (140 mL), se le añadió n-butil-litio (2,69 moles/L, solución en n-hexano, 5,30 mL) a -78°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 25 minutos. Después de añadir una solución de ciclobutanona (999 mg) en tetrahidrofurano (5,00 mL), la mezcla se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 3 días. Después de añadir una solución acuosa saturada de cloruro de amonio enfriando con hielo, se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2-80:20) para proporcionar 1-[4-bromo-2-(trifluorometil)fenil]ciclobutanol en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,00 gramo).

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,71 - 1,88 (m, 1 H) 2,20 - 2,49 (m, 3 H) 2,52 - 2,70 (m, 2 H) 7,29 - 7,35 (m, 1 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 1 H).

15 MS EI posi: 294[M]⁺.

(2) Síntesis de 4-bromo-1-ciclobutil-2-(trifluorometil)benceno



25 A una solución en cloroformo (10,0 mL) del compuesto (1,00 g) obtenido en la etapa (1) anterior y trietilsilano (406 mg), se le añadió una solución de complejo de trifluoruro de boro/éter dietílico (601 mg) en cloroformo (4,00 mL) añadido a -65°C. Después de llevar a 0°C, la mezcla se agitó a esa temperatura durante 30 minutos. Posteriormente, se añadieron carbonato de potasio (1,08 g) y agua (10,0 mL) y la mezcla se llevó a temperatura ambiente. Después de la separación de fases, la capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-90:10) y se purificó adicionalmente mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (n-hexano) para proporcionar 4-bromo-1-ciclobutilo- 2-(trifluorometil)benceno en forma de un aceite incoloro (490 mg).

30 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,78 - 1,91 (m, 1 H) 1,92 - 2,25 (m, 3 H) 2,27 - 2,42 (m, 2 H) 3,83 (quin, J=8,5 Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,59 - 7,67 (m, 1 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H).

35 MS EI posi: 278[M]⁺.

(3) Síntesis del compuesto del título

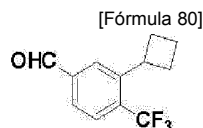
40 El compuesto (480 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 17-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (300 mg).

45 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 - 1,97 (m, 1 H) 1,99 - 2,16 (m, 1 H) 2,16 - 2,33 (m, 2 H) 2,33 - 2,49 (m, 2 H) 3,96 (quin, J=8,6 Hz, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 8,00 - 8,08 (m, 1 H) 8,09 - 8,13 (m, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

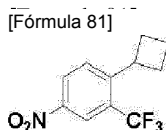
MS EI posi: 228[M]⁺.

Ejemplo de Referencia 22-1

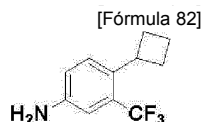
3-Ciclobutil-4-(trifluorometil)benzaldehído



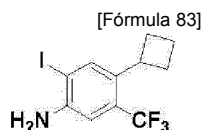
50

(1) Síntesis de 1-ciclobutil-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno

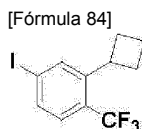
- 5 Una mezcla de 2-yodo-5-nitrobenzotrifluoruro (4,62 g), ácido ciclobutilborónico (4,15 g), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (4,15 g), carbonato de cesio (22,6 g), tolueno (67,0 mL) y agua (33,0 mL) se agitó en un tubo sellado a 80°C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-94: 6) para proporcionar 1-ciclobutil-4-nitro-2-(trifluorometil)benceno en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,69 g.)
- 10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,84 - 1,99 (m, 1 H) 2,00 - 2,33 (m, 3 H) 2,35 - 2,52 (m, 2 H) 3,89 - 4,05 (m, 1 H) 7,74 - 7,81 (m, 1 H) 8,34 - 8,43 (m, 1 H) 8,45 - 8,50 (m, 1 H).
- 15 MS ESI/APCI Dual nega: 244[M-H]⁻.

(2) Síntesis de 4-ciclobutil-3-(trifluorometil)anilina

- 20 Una mezcla del compuesto (1,69 g) obtenido en la etapa (1) anterior, un polvo de hierro (2,14 g), cloruro de amonio (442 mg), etanol (26,0 mL) y agua (13,0 mL) se agitó a 85°C durante una hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca comercial registrada). Al producto filtrado, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se llevaron a cabo tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-75:25) para proporcionar 4-ciclobutil-3-(trifluorometil)anilina en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,34 g).
- 25 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,87 (m, 1 H) 1,87 - 2,21 (m, 3 H) 2,21 - 2,36 (m, 2 H) 3,66 - 3,85 (m, 3 H) 6,78 - 6,86 (m, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H).
- 30 MS ESI posi: 216[M+H]⁺.

(3) Síntesis de 4-ciclobutil-2-yodo-5-(trifluorometil)anilina

- 35 A una mezcla del compuesto (1,34 g) obtenido en la etapa (2) anterior, hidrogenocarbonato de sodio (628 mg), cloroformo (32,0 mL) y metanol (8,00 mL), se le añadió gota a gota una solución de monocloruro de yodo (1,21 g) en cloroformo (8,00 mL) a temperatura ambiente durante un período de 30 minutos. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. Después de añadir una solución de metabisulfito de sodio al 25% en agua (20,0 g) enfriando con hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se extrajo con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 4-ciclobutil-2-yodo-5-(trifluorometil)anilina en forma de un aceite de color pardo (2,08 g).
- 40 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,71 - 1,89 (m, 1 H) 1,90 - 2,20 (m, 3 H) 2,20 - 2,37 (m, 2 H) 3,60 - 3,78 (m, 1 H) 4,12 (s ancho, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,76 (s, 1 H).
- 45 MS ESI posi: 342[M+H]⁺.

(4) Síntesis de 2-ciclobutil-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno

50

5 A una suspensión en acetonitrilo (60,0 mL) del compuesto (2,08 g) obtenido en la etapa (3) anterior y nitrito de sodio (2,10 g), se le añadió ácido sulfúrico conc. (6,00 mL) a 0°C durante un período de 15 minutos. Después de agitar la mezcla a esa temperatura durante una hora, se añadió etanol (24,0 mL). Después de agitar a 100°C durante dos horas, la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en agua helada y se realizaron dos extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo se purificó dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (con n-hexano solamente) para proporcionar 2-ciclobutil-4-yodo-1-(trifluorometil)benceno en forma de un aceite incoloro (1,25 g).

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,77 - 1,93 (m, 1 H) 1,95 - 2,26 (m, 3 H) 2,27 - 2,40 (m, 2 H) 3,81 (quin, J=8,8 Hz, 1 H) 7,26 - 7,31 (m, 1 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,88 (s, 1 H).

(5) Síntesis del compuesto del título

15 El compuesto (1,25 g) obtenido en la etapa (4) anterior se utilizó como el sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 17-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (660 mg).

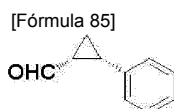
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,82 - 2,17 (m, 2 H) 2,17 - 2,49 (m, 4 H) 3,86 - 4,02 (m, 1 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,11 (s, 1 H).

20 MS EI posi: 228[M] $^+$.

Ejemplo de Referencia 23-1

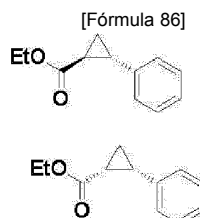
cis-2-Fenilciclopropanocarbaldehído

25



(1) Síntesis de trans-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo y cis-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo

30



35 A una suspensión de estireno (3,00 g) y dímero de acetato de rodio (II) (40,0 mg) en 1,2-dicloroetano (29,0 mL), se le añadió una solución de diazoacetato de etilo (3,03 mL) en 1,2-dicloroetano (29,0 mL) durante un período de 4 horas y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:éter dietílico = 20:1) para proporcionar trans-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (2,42 g) y cis-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (1,51 g).

40

Trans-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo

45 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 - 1,36 (m, 4 H) 1,54 - 1,64 (m, 1 H) 1,86 - 1,95 (m, 1 H) 2,47 - 2,58 (m, 1 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 3 H).

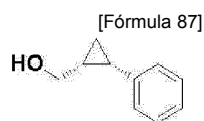
MS ESI/APCI Dual posi: 191[M+H] $^+$, 213[M+Na] $^+$.

cis-2-Fenilciclopropanocarboxilato de etilo

50 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,28 - 1,37 (m, 1 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 1 H) 2,51 - 2,66 (m, 1 H) 3,87 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,14 - 7,31 (m, 5 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 191[M+H] $^+$, 213[M+Na] $^+$.

(2) Síntesis de (cis-2-fenilciclopropil)metanol



A una solución en éter dietílico (12,0 mL) del cis-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (1,51 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una suspensión de hidruro de litio y aluminio (393 mg) en éter dietílico (12,0 mL) a 0°C. Después de llevar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas. Después de añadir decahidrato de sulfato de sodio a 0°C, la mezcla de reacción se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante una hora. Después de eliminar la materia insoluble por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (cis-2-fenilciclopropil)metanol en forma de un aceite incoloro (1,21 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,84 - 0,94 (m, 1 H) 0,99 - 1,11 (m, 1 H) 1,42 - 1,58 (m, 1 H) 2,20 - 2,38 (m, 1 H) 3,18 - 3,34 (m, 1 H) 3,41 - 3,55 (m, 1 H) 7,11 - 7,35 (m, 5 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 171 [M + Na] $^+$.

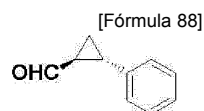
(3) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,21 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,08 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,53 - 1,65 (m, 1 H) 1,84 - 1,94 (m, 1 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 2,78 - 2,89 (m, 1 H) 7,19 - 7,37 (m, 5 H) 8,63 - 8,71 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 147[M+H] $^+$, 169[M+Na] $^+$.

Ejemplo de Referencia 23-2

trans-2-Fenilciclopropanocarbaldehído

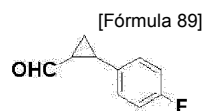


El trans-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 23-1(1) se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) y el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar un producto purificado desigualmente (620 mg) que contenía el compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 - 1,59 (m, 1 H) 1,70 - 1,78 (m, 1 H) 2,13 - 2,23 (m, 1 H) 2,59 - 2,68 (m, 1 H) 7,08 - 7,16 (m, 2 H) 7,18 - 7,34 (m, 3 H) 9,30 - 9,35 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 147[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 23-3

2-(4-Fluorofenil)ciclopropanocarbaldehído



En lugar de estireno, se utilizó 4-fluoroestireno (10,0 g) y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 23-1(1) y (2) y el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (4,48 g).

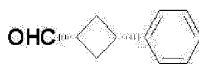
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 - 1,55 (m, 1 H) 1,59 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 2,19 (m, 1 H) 2,53 - 2,68 (m, 1 H) 6,91 - 7,16 (m, 4 H) 9,34 (d, J=4,5 Hz, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 165[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 24-1 y Ejemplo de Referencia 24-2

trans-3-Fenilciclobutanocarbaldehído (Ejemplo de Referencia 24-1) y cis-3-Fenilciclobutanocarbaldehído (Ejemplo de Referencia 24-2)



y



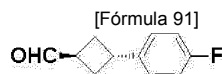
5 A una solución de isocianometilfosfonato de dietilo (1,47 g) en tetrahidrofurano (45,0 mL), se le añadió n-butil litio (2,69 moles/L, solución en n-hexano, 2,99 mL) a -78°C y después de eso la mezcla se agitó a esa temperatura durante 80 minutos. Después de añadir una solución de 3-fenilciclobutanona (1,03 g) en tetrahidrofurano (15,0 mL) a -78°C durante un período de 30 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de añadir conc. ácido clorhídrico (12,0 mL) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a esa temperatura durante 18 horas. Se añadió agua a la mezcla de reacción que a continuación se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-96:4) para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo de Referencia 24-1 en forma de un aceite incoloro (160 mg) y el compuesto del título de Ejemplo de Referencia 24-2 en forma de un aceite incoloro (390 mg). trans-3-fenilciclobutanocarbaldehído (Ejemplo de Referencia 24-1)

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 - 2,58 (m, 2 H) 2,65 - 2,83 (m, 2 H) 3,08 - 3,28 (m, 1 H) 3,47 - 3,68 (m, 1 H) 7,17 - 7,38 (m, 5 H) 9,94 - 9,97 (m, 1 H). cis-3-Fenilciclobutanocarbaldehído (Ejemplo de Referencia 24-2)

15 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,30 - 2,49 (m, 2 H) 2,51 - 2,65 (m, 2 H) 3,13 - 3,29 (m, 1 H) 3,53 - 3,68 (m, 1 H) 7,17 - 7,37 (m, 5 H) 9,71 - 9,75 (m, 1 H).

20 Ejemplo de Referencia 24-3

trans-3-(4-Fluorofenil)ciclobutanocarbaldehído

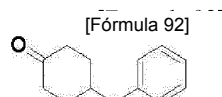


En lugar de 3-fenilciclobutanona, se utilizó 3-(4-fluorofenil)ciclobutanona (4,63 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 24-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (720 mg).

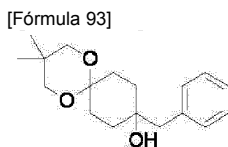
30 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,26 - 2,45 (m, 2 H) 2,63 - 2,81 (m, 2 H) 3,09 - 3,24 (m, 1 H) 3,47 - 3,65 (m, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 9,95 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 177[M-H]⁻.

35 Ejemplo de Referencia 25-1

4-Bencilciclohexanona



(1) Síntesis de 9-bencil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-9-ol



A una solución de mono-2,2-dimetiltrimetilacetal de 1,4-ciclohexandiona (3,76 g) y cloruro de cinc (aproximadamente 1,0 moles/L, solución en éter dietílico, 1,90 mL) en tetrahidrofurano (63,0 mL), se le añadió bromuro de bencilmagnesio (aproximadamente 1,0 moles/L, solución en tetrahidrofurano, 24,7 mL) a 0°C y a continuación la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se llevaron a cabo tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-60:40) para proporcionar 9-bencil-3,3-dimetil-1,5-dioxaspiro[5,5]undecan-9-ol en forma de un sólido incoloro (1,28 g).

50 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 (s, 6 H) 1,43 - 1,89 (m, 6 H) 1,95 - 2,13 (m, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 3,41 - 3,58 (m, 4 H) 7,16 - 7,36 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 313[M+Na]⁺.

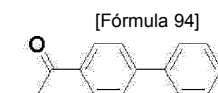
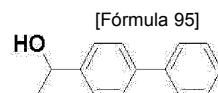
55

(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en tolueno (44,0 mL) del compuesto (1,28 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (84,0 mg) y a continuación la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas con un aparato Dean-Stark. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50). Una suspensión del producto purificado resultante (935 mg) e hidróxido de paladio al 20%/carbono (93,5 mg) en metanol (11,3 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante (938 mg) en tetrahidrofurano (34,3 mL), se le añadió ácido clorhídrico de 1 mol/L (9,30 mL) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14,5 horas. Después de concentrar la mezcla agitada a presión reducida, se realizaron tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después del paso a través de un separador de fases, las capas orgánicas lavadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (225 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 - 1,52 (m, 2 H) 1,95 - 2,10 (m, 3 H) 2,22 - 2,45 (m, 4 H) 2,62 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 7,10 - 7,36 (m, 5 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 189[M+H] $^+$, 211[M+Na] $^+$.

Ejemplo de Referencia 26-1**1-(Bifenil-4-il)propan-1-ona****(1) Síntesis de 1-(bifenil-4-il)propan-1-ol**

A una solución de 4-fenilbenzaldehído (1,20 g) en éter dietílico (13,2 mL), se le añadió bromuro de etilmagnesio (aproximadamente 3,0 moles/L, solución en éter dietílico, 3,29 mL) a 0°C. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas, el precipitado se recuperó por medio de filtración. Después de disolver el precipitado recuperado en una mezcla líquida de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizaron tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después del paso a través de un separador de fases, las capas orgánicas lavadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-70:30) para proporcionar 1-(bifenil-4-il)propan-1-ol en forma de un sólido incoloro (1,27 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,72 - 1,98 (m, 2 H) 4,59 - 4,71 (m, 1 H) 7,29 - 7,48 (m, 5 H) 7,54 - 7,63 (m, 4 H).

MS EI posi: 212[M] $^+$.

(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en éter dietílico (30,0 mL) del compuesto (1,27 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió óxido de manganeso (IV) (9,57 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 horas. Después de eliminar la materia insoluble por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante en acetona (60,0 mL), se le añadió un reactivo de Jones aún no había desaparecido. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y agua al residuo. La extracción con acetato de etilo se realizó tres veces y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después del paso a través de un separador de fases, las capas orgánicas lavadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se recristalizó con n-hexano para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (921 mg).

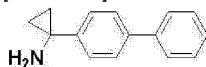
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 3,04 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 7,34 - 7,52 (m, 3 H) 7,58 - 7,73 (m, 4 H) 8,00 - 8,09 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 211[M+H] $^+$, 233[M+Na] $^+$.

Ejemplo de Referencia 27-1

1-(Bifenil-4-il)ciclopropanamina

[Fórmula 96]



5 El compuesto 4-cianobifenilo (2,83 g) se utilizó como el sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 4-1(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,06 g).

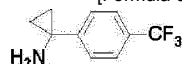
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 2 H) 1,08 - 1,15 (m, 2 H) 7,28 - 7,49 (m, 5 H) 7,51 - 7,62 (m, 4 H).

10 MS ESI/APCI Dual posi: 210[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 27-2**1-[4-(trifluorometil)fenil]ciclopropanamina**

15

[Fórmula 97]



El compuesto 4-(trifluorometil)benzocianuro (5,18 g) se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 4-1(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,92 g).

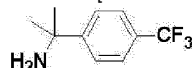
20 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,07 (m, 2 H) 1,11 - 1,19 (m, 2 H) 7,31 - 7,45 (m, 2 H) 7,49 - 7,64 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 202[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 27-3**2-[4-(Trifluorometil)fenil]propan-2-amina**

30

[Fórmula 98]



A una solución de 4-(trifluorometil)benzocianuro (3,01 g) en éter dietílico (88,0 mL), se le añadió bromuro de metilmagnesio (aproximadamente 3,0 moles/L, solución en éter dietílico, 17,6 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió ortotitanato de tetraisopropilo (5,15 mL) lentamente y, a continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla a 0°C, se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de la separación de fases, la capa acuosa se extrajo con éter dietílico dos veces. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en ácido clorhídrico al 5% y se lavó con éter dietílico dos veces. La capa acuosa se alcalinizó con una solución acuosa de hidróxido de sodio al 20% y se extrajo con éter dietílico tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se pasaron a través de un separador de fases para concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,81 g).

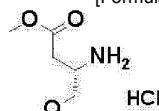
35 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,51 (s, 6 H) 7,54 - 7,69 (m, 4 H).

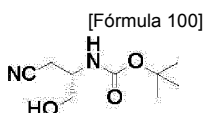
45 MS ESI/APCI Dual posi: 204[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 28-1**Hidrocloreto de (3S)-3-amino-4-metoxibutanoato de metilo**

50

[Fórmula 99]

**(1) Síntesis de [(2S)-1-ciano-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato de terc-butilo**

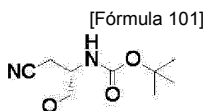


5 A una solución de N- α -(terc-butoxicarbonil)- β -ciano-L-alanina (1,00 g) en tetrahidrofurano (13 mL), se le añadieron cloroformiato de isobutilo (674 μ L) y trietilamina (716 μ L) sucesivamente a 0°C y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 2 horas. Después de eliminar el precipitado por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una mezcla del residuo resultante, se le añadieron tetrahidrofurano (13 mL) y agua (4 mL), borohidruro de sodio (530 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir agua, la extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se pasaron a través de un separador de fases para concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 40:60) para proporcionar [(2S)-1-ciano-3-hidroxiopropan-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro (650 mg).

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,10 - 2,18 (m, 1 H) 2,63 - 2,78 (m, 2 H) 3,69 - 3,88 (m, 2 H) 3,89 - 4,03 (m, 1 H) 5,02 (s ancho, 1 H).

15 MS ESI/APCI Dual posi: 223[M+Na] $^+$.

(2) Síntesis de terc-butilo [(2S)-1-ciano-3-metoxipropan-2-il]carbamato



20 A una solución en tetrahidrofurano (10 mL) del compuesto (650 mg) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 143 mg) enfriando con hielo. Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (603 μ L). Después de agitar la mezcla a la misma temperatura durante 30 minutos y a continuación a temperatura ambiente durante una hora, se añadió agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 60:40) para proporcionar [(2S)-1-ciano-3-metoxipropan-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite incoloro (247 mg).

25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,69 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 3,39 (s, 3 H) 3,41 - 3,49 (m, 1 H) 3,53 - 3,61 (m, 1 H) 4,02 (s ancho, 1 H) 4,96 (s ancho, 1 H).

30 MS ESI/APCI Dual posi: 237[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 213[M-H] $^-$.

(3) Síntesis del compuesto del título

35 A una solución en 1,4-dioxano (2,0 mL) del compuesto (247 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se le añadió ácido clorhídrico conc. (3,0 mL) y la mezcla se agitó a 100°C durante una hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se utilizó como el sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 3-4 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (247 mg).

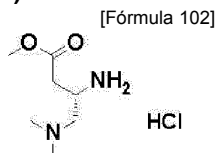
40 RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,60 - 2,84 (m, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 3,44 - 3,59 (m, 3 H) 3,64 (s, 3 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 148[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 28-2

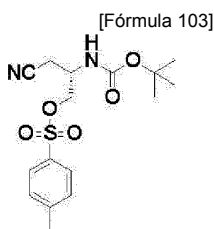
45

Hidrocloreto de (3S)-3-amino-4-(dimetilamino) butanoato de metilo



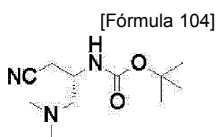
(1) Síntesis de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-cianopropil 4-metilbencenosulfonato

50



5 A una solución en cloroformo (20 mL) del compuesto (820 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 28-1(1), se le añadieron cloruro de p-toluenosulfonilo (1,56 g) y trietilamina (1,14 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de añadir más cloruro de p-toluenosulfonilo (1,56 g) y trietilamina (1,14 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 40:60) para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (2S)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]-3-cianopropilo en forma de un sólido incoloro (1,32 g).
 10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 2,47 (s, 3 H) 2,63 - 2,71 (m, 2 H) 4,02 - 4,21 (m, 3 H) 4,86 - 5,01 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,81 (d, J=8,5 Hz, 2 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 377[M+Na] $^+$.

15 **(2) Síntesis de [(2S)-1-ciano-3-(dimetilamino)propan-2-il]carbamato de terc-butilo**



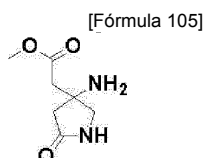
20 A una solución en etanol (20 mL) del compuesto (1,32 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se añadieron dimetilamina (aproximadamente 50%, solución acuosa, 3,92 mL) y trietilamina (519 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante una hora. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y, después del paso a través de un separador de fases, se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 99:1-95:5) para proporcionar [(2S)-1-ciano-3-(dimetilamino) propan-2-il]carbamato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (340 mg).
 25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,25 (s, 6 H) 2,31 - 2,55 (m, 2 H) 2,62 - 2,76 (m, 1 H) 2,78 - 2,91 (m, 1 H) 3,74 - 3,90 (m, 1 H) 4,99 (s ancho, 1 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 228[M+H] $^+$, 250[M+Na] $^+$.
 30 MS ESI/APCI Dual nega: 226[M-H] $^-$.

(3) Síntesis del compuesto del título

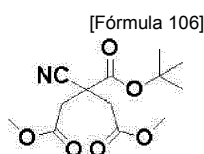
35 El compuesto (340 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 28-1(3) para proporcionar el compuesto del título. Obsérvese que el compuesto del título se utilizó en una reacción posterior ya que permaneció en forma de producto bruto.

Ejemplo de Referencia 29-1

40 **(3-Amino-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo**



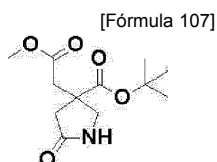
45 **(1) Síntesis de 2-cianopropano-1,2,3-tricarboxilato de 2-terc-butilo y 1,3-dimetilo**



A una solución de cianoacetato de terc-butilo (10,0 g) en tolueno (100 mL), se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,83 g) enfriando con hielo. Después de agitar a 80°C durante una hora, la mezcla se enfrió a 50°C y se añadió lentamente bromoacetato de metilo (6,51 mL). Después de añadir tetrahidrofurano (15 mL), la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y a continuación se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 2,83 g). Después de agitar a 80°C durante una hora, la mezcla se enfrió a 50°C y a continuación se añadió lentamente bromoacetato de metilo (6,51 mL). Posteriormente, se añadió tetrahidrofurano (15 mL) y la mezcla se agitó a 80°C durante dos horas. Después de la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y agua y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada sucesivamente y a continuación se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-40:60) para proporcionar 2-cianopropano-1,2,3-tricarboxilato de 2-terc-butilo y 1,3-dimetilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (17,8 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 2,96 - 3,12 (m, 4 H) 3,74 (s, 6 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 286[M+H]⁺, 308[M+Na]⁺.

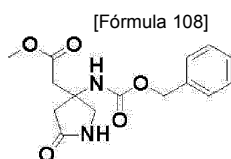
(2) Síntesis de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de terc-butilo



A una solución en metanol (70 mL) del compuesto (5,00 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió un catalizador de níquel Raney (aproximadamente 7,5 g). La mezcla se agitó a 70°C durante 8 horas en una atmósfera de hidrógeno con 0,4 megapascales (MPa). Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca comercial registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron éter dietílico (50 mL) y hexano (10 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-5-oxopirrolidin-3-carboxilato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (1,75 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,33 (d, J=17,4 Hz, 1 H) 2,79 - 2,90 (m, 3 H) 3,35 (dd, J=10,3, 0,8 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,84 (dd, J=10,3, 0,8 Hz, 1 H) 5,73 (s ancho, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 258[M+H]⁺, 280[M+Na]⁺.

(3) Síntesis de (3-(((benciloxi)carbonil] amino)-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo



Al compuesto (3,41 g) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió ácido trifluoroacético (30 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar a presión reducida, se añadió cloroformo al residuo resultante, que se concentró nuevamente a presión reducida. A una solución del residuo resultante en benceno (50 mL), se añadieron sucesivamente tetrahidrofurano (12 mL), trietilamina (3,71 mL), difenilfosforilazida (3,73 mL) y alcohol bencilico (1,79 mL) y la mezcla se agitó durante 4 horas bajo reflujo con calentamiento. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo, que a continuación se lavó con agua, una solución acuosa de ácido clorhídrico al 10%, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera saturada sucesivamente y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-85:15) para proporcionar (3-(((benciloxi)carbonil] amino)-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo en forma de una goma incolora (1,91 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 (d, J=17,2 Hz, 1 H) 2,78 (d, J=17,2 Hz, 1 H) 2,91 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 3,01 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 3,51 (dd, J=10,6, 0,8 Hz, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 - 3,81 (m, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 5,46 (s ancho, 1 H) 5,69 (s ancho, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H]⁺, 329[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 341 [M+Cl]⁻.

(4) Síntesis del compuesto del título

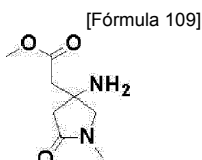
A una solución en metanol (30 mL) del compuesto (1,91 g) obtenido en la etapa (3) anterior, se le añadió hidróxido

de paladio al 20%/carbono (191 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,12 g).

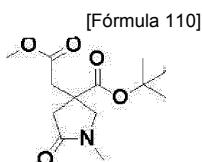
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,32 (d, J=16,7 Hz, 1 H) 2,47 (d, J=16,7 Hz, 1 H) 2,61 - 2,75 (m, 2 H) 3,33 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 3,46 (d, J=10,2 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H) 5,72 (s ancho, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 173[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 29-2

10 (3-Amino-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)acetato de metilo



15 (1) Síntesis de 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de terc-butilo



El compuesto (4,0 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 29-1(2) se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 28-1(2) para proporcionar 3-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-metil-5-oxopirrolidina-3-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,74 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,39 (d, J=17,3 Hz, 1 H) 2,70 (d, J=16,6 Hz, 1 H) 2,79 - 2,90 (m, 5 H) 3,32 (d, J=10,6 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,86 (d, J=10,6 Hz, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 272[M+H] $^+$.

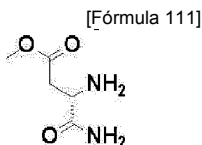
25 (2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (3,74 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 29-1(3) y (4) para proporcionar el compuesto del título.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,36 - 2,45 (m, 1 H) 2,47 - 2,56 (m, 1 H) 2,59 - 2,72 (m, 2 H) 2,85 - 2,89 (m, 3 H) 3,33 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 3,47 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 3,72 (s, 3 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 187[M+H] $^+$, 209[M+Na] $^+$.

Ejemplo de Referencia 30-1

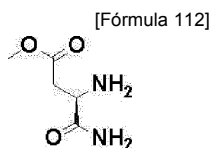
35 L- α -Asparraginato de metilo



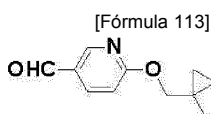
A una solución de α -amiduro de ácido N- α -(9-fluorenilmetoxicarbonil)-L-aspartico (744 mg) en tetrahidrofurano (8 mL), se le añadieron trimetilsilildiazometano (2,0 moles/L, solución en éter dietílico, 1,20 mL) y metanol (808 μL) enfriando con hielo. Después de llevar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a continuación a presión reducida. A una solución del residuo resultante en acetonitrilo (14 mL), se le añadió dietilamina (621 μl) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y, al residuo resultante, se añadió éter dietílico y la mezcla se agitó. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (274 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 2,37 (dd, J=15,6, 8,2 Hz, 1 H) 2,62 (dd, J=15,6, 5,1 Hz, 1 H) 3,46 (dd, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H) 3,58 (s, 3 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 169[M+Na] $^+$.

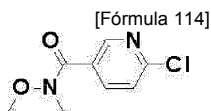
Ejemplo de Referencia 30-2

D- α -Asparraginato de metilo

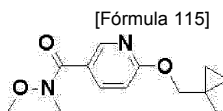
- 5 En lugar de α -amiduro de ácido N- α -(9-fluorenilmetoxicarbonil)-L-aspartico, se utilizó α -amiduro de ácido N- α -(9-fluorenilmetoxicarbonil)-D-aspartico y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 30-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro. Obsérvese que el compuesto del título se utilizó en una reacción posterior ya que permaneció en forma de producto bruto.

10 Ejemplo de Referencia 31-1**6-[(1-Metilciclopropil)metoxi]piridin-3-carbaldehído**

- 15 **(1) Síntesis de 6-cloro-N-metoxi-N-metilpiridin-3-carboxamida**



- 20 En lugar de ácido 4-(bromometil)benzoico, se utilizó ácido 6-cloronicotínico (6,50 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(1) para proporcionar 6-cloro-N-metoxi-N-metilpiridin-3-carboxamida en forma de un aceite incoloro (7,55 g).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,39 (s, 3 H) 3,56 (s, 3 H) 7,39 (dd, J=8,3, 0,7 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=8,3,2,3 Hz, 1 H) 8,78 (dd, J=2,3, 0,7 Hz, 1 H).
 25 MS ESI/APCI Dual posi: 201[M+H] $^+$.

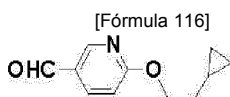
(2) Síntesis de N-metoxi-N-metil-6-[(1-metilciclopropil)metoxi]piridin-3-carboxamida

- 30 A una solución de terc-butóxido de potasio (1,68 g) en tetrahidrofurano (30 mL), se le añadió una solución de 1-metilciclopropanometanol (1,29 g) en tetrahidrofurano (5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de enfriar la mezcla de reacción a 0°C, se añadió una solución en tetrahidrofurano (5 mL) del compuesto (3,00 g) obtenido en la etapa (1) anterior y, después de llevar a temperatura ambiente, la mezcla de
 35 reacción se agitó durante una hora. La mezcla de reacción se concentró después a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-50:50) para proporcionar N-metoxi-N-metil-6-[(1-metilciclopropil)metoxi]piridin-3-carboxamida en forma de un aceite incoloro (2,02 g).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,38 - 0,47 (m, 2 H) 0,52 - 0,60 (m, 2 H) 1,23 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H)
 40 3,58 (s, 3 H) 4,15 (s, 2 H) 6,73 - 6,84 (m, 1 H) 8,00 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H) 8,60 (dd, J=2,3, 0,7 Hz, 1 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 251[M+H] $^+$.

(3) Síntesis del compuesto del título

- 45 El compuesto (2,00 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,51 g).
 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,39 - 0,48 (m, 2 H) 0,53 - 0,62 (m, 2 H) 1,23 (s, 3 H) 4,20 (s, 2 H)
 50 6,83 - 6,92 (m, 1 H) 8,02 - 8,11 (m, 1 H) 8,52 - 8,63 (m, 1 H) 9,91 - 9,97 (m, 1 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 31-2**6-(2-Ciclopropiletoxi)piridin-3-carbaldehído**



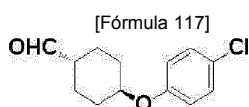
En lugar de 1-metilciclopropanometanol, se utilizó 2-ciclopropiletanol (1,29 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 31-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,25 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,08 - 0,18 (m, 2 H) 0,42 - 0,54 (m, 2 H) 0,75 - 0,89 (m, 1 H) 1,63 - 1,75 (m, 2 H) 4,48 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 6,77 - 6,88 (m, 1 H) 8,01 - 8,10 (m, 1 H) 8,58 - 8,67 (m, 1 H) 9,92 - 9,98 (m, 1 H).

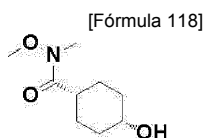
MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 32-1

trans-4-(4-Clorofenoxi)ciclohexanocarbaldehído



(1) Síntesis de cis-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida

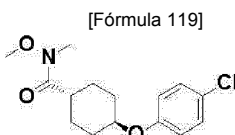


En lugar de ácido 4-(bromometil)benzoico, se utilizó ácido cis-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (1,45 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(1) para proporcionar cis-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida en forma de un aceite de color amarillo (0,87 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 - 1,74 (m, 4 H) 1,79 - 2,02 (m, 4 H) 2,65 - 2,79 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 188[M+H] $^+$.

(2) Síntesis de trans-4-(4-clorofenoxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida



En lugar de 2-ciclopropiletanol y 4-hidroxibenzaldehído, se utilizaron el compuesto (850 mg) obtenido en la etapa (1) anterior y p-clorofenol (700 mg) y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 11-1 para proporcionar trans-4-(4-clorofenoxi)-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida en forma de un sólido incoloro (458 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 - 1,75 (m, 4 H) 1,86 - 1,98 (m, 2 H) 2,16 - 2,29 (m, 2 H) 2,65 - 2,79 (m, 1 H) 3,19 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 4,06 - 4,26 (m, 1 H) 6,78 - 6,88 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 298[M+H] $^+$.

(3) Síntesis del compuesto del título

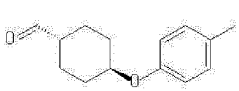
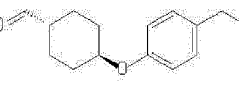
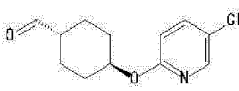
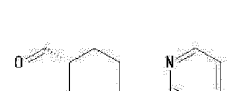


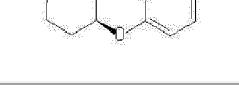
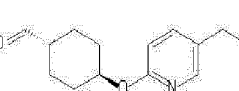
El compuesto (455 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (379 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,38 - 1,64 (m, 4 H) 2,01 - 2,21 (m, 4 H) 2,25 - 2,39 (m, 1 H) 4,03 - 4,27 (m, 1 H) 6,78 - 6,87 (m, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 9,66 - 9,72 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 237[M-H].

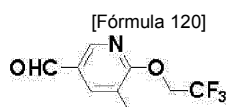
En los siguientes Ejemplos de Referencia 32-2 a 32-9, se utilizó una calidad comercial de los fenoles correspondientes y una calidad comercial de los alcoholes correspondientes y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 32-1 o modificaciones de los mismos para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 11-1.

[Tabla 11-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 32-2		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 - 1,64 (m, 4 H) 2,02 - 2,21 (m, 4 H) 2,24 - 2,37 (m, 4 H) 4,06 - 4,24 (m, 1 H) 6,75 - 6,84 (m, 2 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 9,65 - 9,71 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 32-3		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,34 - 1,64 (m, 4 H) 2,00 - 2,39 (m, 5 H) 2,59 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 4,08 - 4,24 (m, 1 H) 6,73 - 6,89 (m, 2 H) 7,05 - 7,15 (m, 2 H) 9,63 - 9,74 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 32-4		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 - 1,66 (m, 4 H) 1,84 - 2,39 (m, 5 H) 4,84 - 5,03 (m, 1 H) 6,57 - 6,69 (m, 1 H) 7,43 - 7,55 (m, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 1 H) 9,62 - 9,72 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 32-5		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 - 1,76 (m, 4 H) 1,99 - 2,37 (m, 5 H) 4,92 - 5,09 (m, 1 H) 6,63 - 6,73 (m, 1 H) 6,79 - 6,89 (m, 1 H) 7,49 - 7,61 (m, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 9,64 - 9,74 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 206[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 32-6		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,56 - 0,66 (m, 2 H) 0,83 - 0,95 (m, 2 H) 1,35 - 1,67 (m, 4 H) 1,76 - 1,91 (m, 1 H) 2,03 - 2,38 (m, 5 H) 4,04 - 4,28 (m, 1 H) 6,76 - 6,84 (m, 2 H) 6,96 - 7,03 (m, 2 H) 9,66 - 9,72 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 32-7		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,52 - 0,69 (m, 2 H) 0,84 - 1,01 (m, 2 H) 1,33 - 1,65 (m, 4 H) 1,72 - 1,92 (m, 1 H) 1,99 - 2,36 (m, 5 H) 4,82 - 5,07 (m, 1 H) 6,55 - 6,64 (m, 1 H) 7,17 - 7,28 (m, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H) 9,60 - 9,72 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 246[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 32-8		RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (t, J=7,7 Hz, 3 H) 1,37 - 1,68 (m, 4 H) 1,90 - 2,38 (m, 5 H) 2,45 - 2,66 (m, 2 H) 4,83 - 5,08 (m, 1 H) 6,56 - 6,70 (m, 1 H) 7,31 - 7,50 (m, 1 H) 7,89 - 8,01 (m, 1 H) 9,61 - 9,74 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 234[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 32-9		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,10 - 0,21 (m, 2 H) 0,48 - 0,57 (m, 2 H) 0,79 - 0,95 (m, 1 H) 1,74 (q, J=6,6 Hz, 2 H) 4,18 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 1 H) 7,93 - 8,00 (m, 1 H) 8,41 - 8,46 (m, 1 H) 9,98 - 10,01 (m, 1 H), MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H] ⁺ , 214[M+Na] ⁺ .	

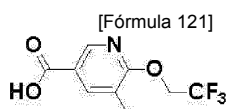
Ejemplo de Referencia 33-1

5

5-Metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carbaldehído

10

(1) Síntesis de ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxílico

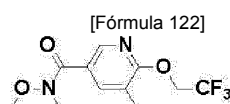


En lugar de 3,4-difluorobenzaldehído, se utilizó ácido 2-fluoro-3-metilpiridin-5-carboxílico (2,00 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 12-1 para proporcionar ácido 5-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxílico en forma de un sólido incoloro (3,57 g).

RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,23 (s, 3 H) 5,09 (q, J=9,0 Hz, 2 H) 8,02 - 8,17 (m, 1 H) 8,52 - 8,63 (m, 1 H) 13,11 (s ancho, 1 H).

MS ESI/APCI Dual nega: 234[M-H]⁻.

10 (2) Síntesis de N-metoxi-N, 5-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida



El compuesto (3,57 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(1) para proporcionar N-metoxi-N,5-dimetil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-carboxamida en forma de un aceite incoloro (2,98 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,22 - 2,31 (m, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 4,81 (q, J=8,5 Hz, 2 H) 7,80 - 7,92 (m, 1 H) 8,37 - 8,49 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 279[M+H]⁺.

20 (3) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (2,66 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,10 g).

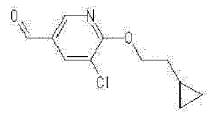
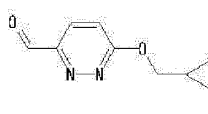
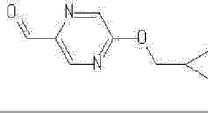
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,27 - 2,34 (m, 3 H) 4,76 - 4,96 (m, 2 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 8,41 - 8,51 (m, 1 H) 9,97 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 220[M+H]⁺.

En los siguientes Ejemplos de Referencia 33-2 a 33-8, se utilizó una calidad comercial de los correspondientes arilos halogenados y una calidad comercial de los correspondientes alcoholes y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 33-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 12-1.

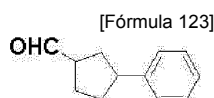
[Tabla 12-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 33-2		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,08 - 0,18 (m, 2 H) 0,44 - 0,54 (m, 2 H) 0,77 - 0,91 (m, 1 H) 1,65 - 1,77 (m, 2 H) 2,21 - 2,28 (m, 3 H) 4,50 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 8,39 - 8,49 (m, 1 H) 9,92 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 206[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 33-3		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,43 (m, 2 H) 0,57 - 0,69 (m, 2 H) 1,18 - 1,40 (m, 1 H) 4,25 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 6,80 - 6,92 (m, 1 H) 7,95 - 8,15 (m, 1 H) 8,60 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 178[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 33-4		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 5,44 (s, 2 H) 6,85 - 6,91 (m, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H) 7,33 - 7,39 (m, 2 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H) 8,63 - 8,66 (m, 1 H) 9,95 - 9,97 (m, 1 H). MS EI posi: 227[M] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 33-5		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,45 (s, 2 H) 6,87 - 6,92 (m, 1 H) 7,33 - 7,44 (m, 4 H) 8,06 - 8,12 (m, 1 H) 8,64 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 9,97 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ .	

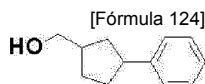
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 246[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 33-6		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,07 - 0,24 (m, 2 H) 0,40 - 0,57 (m, 2 H) 0,75 - 0,93 (m, 1 H) 1,66 - 1,82 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 8,11 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 9,93 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 226[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 33-7		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,35 - 0,47 (m, 2 H) 0,61 - 0,73 (m, 2 H) 1,31 - 1,47 (m, 1 H) 4,49 (d, J=7,4 Hz, 2 H) 7,10 (dd, J=9,1, 0,9 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=9,1 Hz, 1 H) 10,24 (d, J=0,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 179[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia 33-8		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,32 - 0,45 (m, 2 H) 0,58 - 0,73 (m, 2 H) 1,22 - 1,41 (m, 1 H) 4,28 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 8,32 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 8,72 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 179[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de Referencia 34-1**3-Fenilciclopentanocarbaldehído**

5

**(1) Síntesis de (3-fenilciclopentil)metanol**

10



En lugar de cis-2-fenilciclopropanocarboxilato de etilo, se utilizó éster metílico del ácido 3-fenilciclopentanocarboxílico (1,76 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) para proporcionar (3-fenilciclopentil)metanol en forma de aceite incoloro (1,31 g).

15 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 - 1,48 (m, 2 H) 1,54 - 2,19 (m, 5 H) 2,29 - 2,49 (m, 1 H) 2,97 - 3,16 (m, 1 H) 3,53 - 3,67 (m, 2 H) 7,12 - 7,35 (m, 5 H).

MS EI posi: 176[M]⁺.

(2) Síntesis del compuesto del título

20

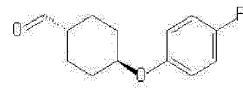
El compuesto (0,90 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,90 g). RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,56 - 2,55 (m, 7 H) 2,90 - 3,19 (m, 1 H) 7,14 - 7,40 (m, 5 H) 9,65 - 9,78 (m, 1 H).

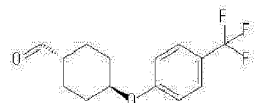
25

En los siguientes Ejemplos de Referencia 34-2 y 34-3, se utilizó una calidad comercial de los ésteres correspondientes y se trató mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 34-1 o una modificación del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 13-1.

30

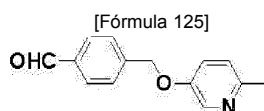
[Tabla 13-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 34-2		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 - 1,76 (m, 4 H) 2,00 - 2,38 (m, 5 H) 4,03 - 4,19 (m, 1 H) 6,78 - 7,02 (m, 4 H) 9,64 - 9,73 (m, 1 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 34-3		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 - 1,85 (m, 4 H) 2,01 - 2,45 (m, 5 H) 4,19 - 4,38 (m, 1 H) 6,90 - 6,88 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 9,69 (s, 1 H).	

Ejemplo de Referencia 35-1**4-[[6-Metilpiridin-3-il]oxi]metil]benzaldehído**

5



En lugar de 4-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclobutano, se utilizaron 5-hidroxi-2-metilpiridina (767 mg) y alcohol 4-(clorometil)benzílico (1,00 g), respectivamente, y se trataron por medio de las mismas técnicas que en los Ejemplos de Referencia 9-1 y 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,65 g).

10

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,50 (s, 3 H) 5,17 (s, 2 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 1 H) 7,57 - 7,63 (m, 2 H) 7,89 - 7,94 (m, 2 H) 8,25 - 8,29 (m, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

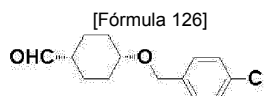
MS ESI/APCI Dual posi: 228[M+H]⁺.

15

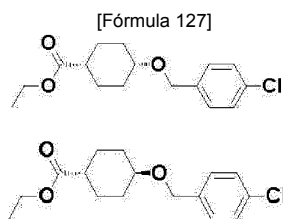
MS ESI/APCI Dual nega: 226[M-H]⁻, 262[M+Cl]⁻.

Ejemplo de Referencia 36-1**cis-4-[[4-Clorobencil]oxi]ciclohexanocarbaldehído**

20

**(1) Síntesis de cis-4-[[4-clorobencil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo y trans-4-[[4-clorobencil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo**

25



y

En lugar de 4-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclobutano, se utilizaron 4-hidroxiciclohexanocarboxilato de etilo (2,00 g) y bromuro de 4-clorobencilo (2,86 g) y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 9-1 para proporcionar cis-4-[[4-clorobencil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un aceite incoloro (0,33 g) y trans-4-[[4-clorobencil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (0,47 g).

35

cis-4-[[4-Clorobencil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,52 - 1,78 (m, 4 H) 1,83 - 2,06 (m, 4 H) 2,30 - 2,50 (m, 1 H) 3,54 - 3,66 (m, 1 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,25 - 7,40 (m, 4 H).

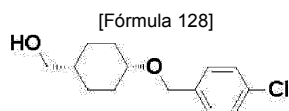
40

Trans-4-[[4-clorobencil]oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,57 (m, 7 H) 1,95 - 2,18 (m, 4 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 3,25 - 3,41 (m, 1 H) 4,11 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,21 - 7,37 (m, 4 H).

45

(2) Síntesis de {cis-4-[[4-clorobencil]oxi]ciclohexil]metanol



El compuesto cis-4-[(4-clorobencil)oxi]ciclohexanocarboxilato (0,33 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) para proporcionar {cis-4-[(4-clorobencil)oxi]ciclohexil}metanol en forma de un aceite incoloro (0,29 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,67 (m, 8 H) 1,83 - 2,02 (m, 2 H) 3,49 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 3,59 - 3,67 (m, 1 H) 4,46 (s, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H).

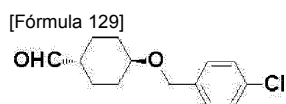
(3) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (283 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (257 mg). RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 - 1,99 (m, 8 H) 2,20 - 2,35 (m, 1 H) 3,51 - 3,65 (m, 1 H) 4,47 (s, 2 H) 7,22 - 7,35 (m, 4 H) 9,59 - 9,68 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 275[M+Na] $^+$.

Ejemplo de Referencia 36-2

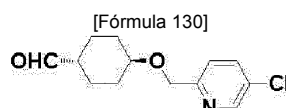
trans-4-[(4-Clorobencil)oxi]ciclohexanocarbaldehído



El trans-4-[(4-clorobencil)oxi]ciclohexanocarboxilato de etilo (856 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 36-1(1) se utilizó y trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 36-1(2) y (3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (388 mg). RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,50 (m, 4 H) 1,98 - 2,31 (m, 5 H) 3,26 - 3,41 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H) 9,62 - 9,67 (m, 1 H).

Ejemplo de Referencia 36-3

trans-4-[(5-Cloro-2-piridinil)metoxi]ciclohexanocarbaldehído

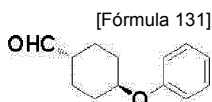


En lugar de 4-clorobencilbromuro, se utilizó 2-(bromometil)-5-cloropiridina (5,23 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 36-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,25 g).

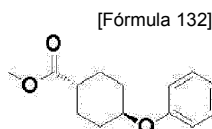
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 - 1,67 (m, 4 H) 1,99 - 2,31 (m, 5 H) 3,33 - 3,52 (m, 1 H) 4,65 (s, 2 H) 7,39 - 7,48 (m, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 1 H) 8,48 - 8,54 (m, 1 H) 9,61 - 9,71 (m, 1 H).

Ejemplo de Referencia 37-1

trans-4-Fenoxiciclohexanocarbaldehído



(1) Síntesis de trans-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de metilo



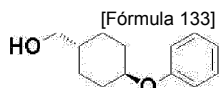
En lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 2-ciclopropiletanol, se utilizaron fenol (1,43 g) y cis-4-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (2,00 g) y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en

el Ejemplo de Referencia 11-1 para proporcionar metil trans-4-fenoxiciclohexanocarboxilato de metilo en forma de un aceite incoloro (1,33 g).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 - 1,65 (m, 4 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 2,15 - 2,23 (m, 2 H) 2,32 - 2,44 (m, 1 H) 3,68 (s, 3 H) 4,15 - 4,26 (m, 1 H) 6,86 - 6,97 (m, 3 H) 7,23-7,31 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 235[M+H] $^+$.

(2) Síntesis de (trans-4-fenoxiciclohexil)metanol



El compuesto (1,31 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) para proporcionar (trans-4-fenoxiciclohexil)metanol en forma de un aceite incoloro (897 mg).

RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 - 1,70 (m, 6 H) 1,81 - 2,01 (m, 2 H) 2,10 - 2,31 (m, 2 H) 3,50 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,04 - 4,27 (m, 1 H) 6,82 - 7,00 (m, 3 H) 7,16 - 7,35 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 207[M+H] $^+$.

(3) Síntesis del compuesto del título

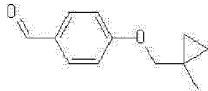
El compuesto (897 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (801 mg).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 - 1,64 (m, 4 H) 2,04 - 2,22 (m, 4 H) 2,27 - 2,37 (m, 1 H) 4,16 - 4,28 (m, 1 H) 6,86 - 6,98 (m, 3 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 9,69 (s, 1 H).

En los siguientes Ejemplos de Referencia 37-2 a 37-8, se utilizó una calidad comercial de los fenoles correspondientes y una calidad comercial de los alcoholes correspondientes y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 37-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 14-1.

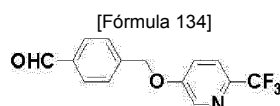
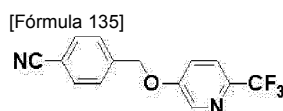
[Tabla 14-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 37-2		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 - 1,83 (m, 4 H) 1,97 - 2,38 (m, 5 H) 4,83 - 5,02 (m, 1 H) 6,58 - 6,71 (m, 1 H) 7,23 - 7,40 (m, 1 H) 7,89 - 8,05 (m, 1 H) 9,64 - 9,72 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 37-3		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,42 - 1,65 (m, 4 H) 1,99 - 2,36 (m, 8 H) 4,88 - 5,04 (m, 1 H) 6,56 - 6,64 (m, 1 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 7,88 - 7,99 (m, 1 H) 9,61 - 9,74 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 37-4		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 - 2,13 (m, 8 H) 2,26 - 2,37 (m, 1 H) 4,41 - 4,53 (m, 1 H) 6,84 - 6,96 (m, 3 H) 7,23 - 7,30 (m, 2 H) 9,63 - 9,70 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 37-5		MS ESI/APCI Dual posi: 224[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 37-6		MS ESI/APCI Dual posi: 223[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 37-7		MS ESI/APCI Dual posi: 274[M+H] $^+$.	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 37-8		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,43 - 0,51 (m, 2 H) 0,52 - 0,62 (m, 2 H) 1,24 (s, 3 H) 3,81 (s, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 191[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de Referencia 38-1**4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)benzaldehído**

5

**(1) Síntesis de 4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo**

10

En lugar de 4-hidroxibenzaldehído y bromociclopropano, se utilizaron 6-(trifluorometil)piridin-3-ol (1,21 g) y bromuro de 4-cianobencilo (1,45 g) y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 10-1 para proporcionar 4-((6-(trifluorometil)piridin-3-il)oxi)metil)benzonitrilo en forma de un sólido de color pardo pálido (1,99 g).

15

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,23 (s, 2 H) 7,34 (dd, J=8,7, 2,8 Hz, 1 H) 7,52 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 8,46 (d, J=2,8 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 279[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 277[M-H].

20

(2) Síntesis del compuesto del título

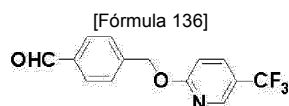
El compuesto (1,99 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (980 mg).

25

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,26 (s, 2 H) 7,35 (dd, J=8,8, 3,0 Hz, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 3 H) 7,91 - 7,98 (m, 2 H) 8,48 (d, J=3,0 Hz, 1 H) 10,05 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 282[M+H]⁺.

30

Ejemplo de Referencia 38-2**4-((5-(trifluorometil)piridin-2-il)oxi)metil)benzaldehído**

35

En lugar de 6-(trifluorometil)piridin-3-ol y 4-cianobencilbromuro, se utilizaron 4-(hidroximetil)benzonitrilo (1,87 g) y 2-fluoro-5-(trifluorometil)piridina (1,55 g) y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 38-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (1,49 g).

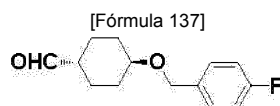
40

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 5,53 (s, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 7,82 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 2 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H) 10,03 (s, 1 H).

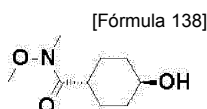
MS ESI/APCI Dual posi: 282[M+H]⁺.

45

Ejemplo de Referencia 39-1**trans-4-((4-Fluorobencil)oxi)ciclohexanocarbaldehído**



(1) Síntesis de trans-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida

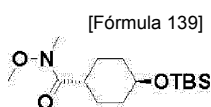


5

En lugar de ácido 4-(bromometil)benzoico, se utilizó ácido trans-4-hidroxiciclohexanocarboxílico (7,21 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(1) para proporcionar trans-4-hidroxi-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida en forma de un aceite incoloro (8,52 g).

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,40 (m, 2 H) 1,49 - 1,68 (m, 2 H) 1,78 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 2,54 - 2,73 (m, 2 H) 3,18 (s, 3 H) 3,57 - 3,74 (m, 4 H).

(2) Síntesis de trans-4-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida



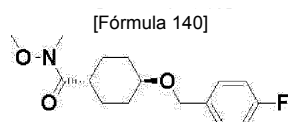
15

A una solución en N,N-dimetilformamida (91 mL) del compuesto (8,52 g) obtenida en la etapa (1) anterior, se le añadieron imidazol (4,03 g) y terc-butildimetilclorosilano (6,86 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo resultante. Después de la extracción con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera saturada. Las capas orgánicas lavadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-75:25) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (10,5 g).

20

25 RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,06 (s, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,15 - 1,69 (m, 4 H) 1,71 - 2,08 (m, 4 H) 2,50-2,73 (m, 1 H) 3,17 (s, 3 H) 3,48 - 3,75 (m, 4 H).

(3) Síntesis de trans-4-[[4-fluorobencil]oxi]-N-metoxi-N-metilciclohexanocarboxamida



30

A una solución en acetonitrilo (11 mL) del compuesto (1,00 g) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió trietilsilano (579 mg). Se añadieron tribromuro de bismuto (104 mg) y 4-fluorobenzaldehído (617 mg) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y la materia insoluble se eliminó por medio de filtración a través de Celite (marca registrada). La capa orgánica en el producto filtrado se separó y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (0,61 g).

35

40 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,43 (m, 2 H) 1,47 - 1,65 (m, 2 H) 1,79 - 1,93 (m, 2 H) 2,10 - 2,23 (m, 2 H) 2,57 - 2,74 (m, 1 H) 3,18 (s, 3 H) 3,29 - 3,43 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 4,52 (s, 2 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H).

(4) Síntesis del compuesto del título

45

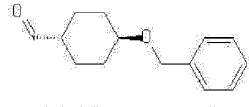
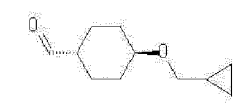
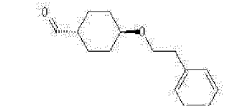
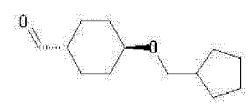
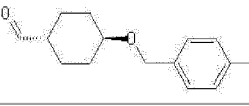
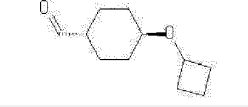
El compuesto (0,59 g) obtenido en la etapa (3) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (0,46 g).

50 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 - 1,49 (m, 4 H) 1,97 - 2,34 (m, 5 H) 3,25 - 3,41 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H) 9,62 - 9,70 (m, 1 H).

En los siguientes Ejemplos de Referencia 39-2 a 39-7, se utilizó una calidad comercial de los aldehídos correspondientes y se trató por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 39-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de

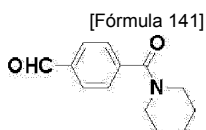
RMN y EM se muestran en la Tabla 15-1.

[Tabla 15-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 39-2		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,49 (m, 4 H) 1,99 - 2,18 (m, 4 H) 2,18 - 2,31 (m, 1 H) 3,28 - 3,41 (m, 1 H) 4,56 (s, 2 H) 7,23 - 7,39 (m, 5 H) 9,61 - 9,69 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 39-3		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,14 - 0,24 (m, 2 H) 0,48 - 0,59 (m, 2 H) 0,96 - 1,13 (m, 1 H) 1,17 - 1,43 (m, 4 H) 1,93 - 2,30 (m, 5 H) 3,14 - 3,33 (m, 3 H) 9,62 - 9,67 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 39-4		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,42 (m, 4 H) 1,92 - 2,29 (m, 5 H) 2,87 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,14 - 3,29 (m, 1 H) 3,67 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 7,15 - 7,36 (m, 5 H) 9,61 - 9,67 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 39-5		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,40 (m, 6 H) 1,44 - 1,81 (m, 7 H) 1,85 - 2,30 (m, 5 H) 3,08 - 3,25 (m, 1 H) 3,32 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 9,62 - 9,69 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 39-6		RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,51 (m, 4 H) 1,93 - 2,31 (m, 5 H) 2,34 (s, 3 H) 3,20 - 3,43 (m, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 7,09 - 7,28 (m, 4 H) 9,61 - 9,68 (m, 1 H).	
Ejemplo de Referencia 39-7		RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,77 (m, 6 H) 1,80 - 2,29 (m, 9 H) 3,11 - 3,33 (m, 1 H) 3,90 - 4,13 (m, 1 H) 9,59 - 9,68 (m, 1 H).	

5 Ejemplo de Referencia 40-1

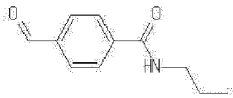
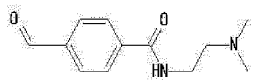
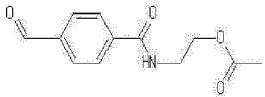
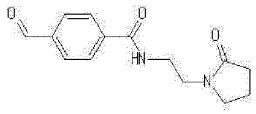
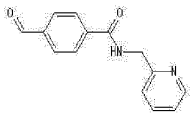
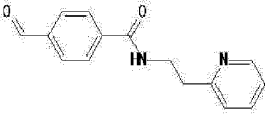
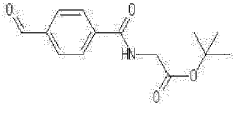
4-(Piperidin-1-ilcarbonyl) benzaldehído

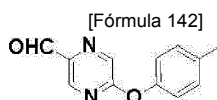


- 10 A una solución de 4-carboxibenzaldehído (1,06 g) en cloroformo (14,1 mL), se le añadieron hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,03 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (1,62 g) y piperidina (1,05 mL). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 15 horas, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Después de la extracción con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Las capas orgánicas lavadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 85:15-30:70) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,57 g).
- 15 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,50 - 1,53 (m, 2 H) 1,65 - 1,73 (m, 4 H) 3,24 - 3,35 (m, 2 H) 3,68 - 3,79 (m, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,90 - 7,96 (m, 2 H) 10,05 (s, 1 H).
- 20 MS ESI/APCI Dual posi: 218[M+H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 232[M+Cl]⁻.

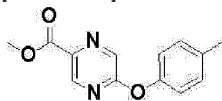
- 25 En los siguientes Ejemplos de Referencia 40-2 a 40-8, se utilizó una calidad comercial de las aminas correspondientes y se trató por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia 40-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 16-1.

[Tabla 16-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 40-2		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,66 (sxt, J=7,4 Hz, 2 H) 3,42 - 3,47 (m, 2 H) 6,16 (s ancho, 1 H) 7,88 - 7,92 (m, 2 H) 7,92 - 7,96 (m, 2 H) 10,07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 190[M-H] ⁻ , 226[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 40-3		RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,63 (s ancho, 6 H) 3,03 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 3,61 (s ancho, 2 H) 7,97 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 8,14 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 9,44 - 9,67 (m, 1 H) 10,08 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 221[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 219[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 40-4		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,11 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 2 H) 4,29 - 4,37 (m, 2 H) 6,71 (s ancho, 1 H) 7,88 - 8,00 (m, 4 H) 10,09 (s, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 258[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 234[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 40-5		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,01 - 2,20 (m, 2 H) 2,42 (t, J=8,4 Hz, 2 H) 3,38 - 3,73 (m, 6 H) 7,57 - 7,77 (m, 1 H) 7,87 - 8,03 (m, 4 H) 10,07 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 283[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 259[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 40-6		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,78 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 7,19 - 7,28 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 1 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 7,89 - 8,11 (m, 4 H) 8,52 - 8,64 (m, 1 H) 10,09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 241[M+H] ⁺ , 263[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 239[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 40-7		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 3,88 (dd, J=6,5, 5,7 Hz, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 2 H) 7,56 - 7,73 (m, 1 H) 7,82 - 8,01 (m, 5 H) 8,47 - 8,67 (m, 1 H) 10,08 (s, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 255[M+H] ⁺ , 277[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 253[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia 40-8		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 4,16 (d, J=5,0 Hz, 2 H) 6,75 (s ancho, 1 H) 7,96 (s, 4 H) 10,09 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 286[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 262[M-H] ⁻ .	

Ejemplo de Referencia 41-1**5 5-(4-Metilfenoxi)pirazin-2-carbaldehído****(1) Síntesis de 5-(4-metilfenoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo**

[Fórmula 143]



En lugar de 4-hidroxibenzotrifluoruro y 6-bromo-3-piridincarboxialdehído, se utilizaron p-cresol (833 mg) y 5-cloro-2-pirazinacarboxilato de metilo (1,33 g) y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 13-1 para proporcionar 5-(4-metilfenoxi)pirazin-2-carboxilato de metilo en forma de un sólido incoloro (1,36 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 4,01 (s, 3 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,18 - 7,33 (m, 2 H) 8,48 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 8,83 (d, J=1,2 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 245[M+H] $^+$.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,36 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,10 g).

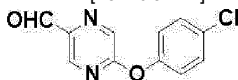
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,40 (s, 3 H) 7,02 - 7,10 (m, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 8,51 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 8,71 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 10,08 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 215[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 41-2

5-(4-Clorofenoxi)pirazin-2-carbaldehído

[Fórmula 144]



En lugar de p-cresol, se utilizó 4-clorofenol (2,23 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 41-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (0,45 g).

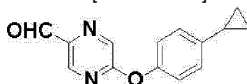
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 8,55 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 8,67 - 8,72 (m, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 235[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 41-3

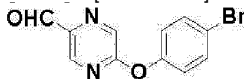
5-(4-Ciclopropilfenoxi)pirazin-2-carbaldehído

[Fórmula 145]



(1) Síntesis de 5-(4-bromofenoxi)pirazin-2-carbaldehído

[Fórmula 146]



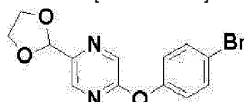
En lugar de p-cresol, se utilizó 4-bromofenol (5,01 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 41-1 para proporcionar 5-(4-bromofenoxi)pirazin-2-carbaldehído en forma de un sólido de color pardo pálido (1,88 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,09 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,58 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 8,55 (d, J=1,2 Hz, 1 H) 8,70 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 279[M+H] $^+$.

(2) Síntesis de 2-(4-bromofenoxi)-5-(1,3-dioxolan-2-il)pirazina

[Fórmula 147]



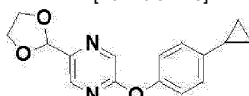
A una solución en tolueno (20 mL) del compuesto (1,66 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadieron etilenglicol (1,11 g) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (56,6 mg) y, a continuación, se agitó la mezcla a 140°C durante una hora utilizando un aparato Dean-Stark. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-60:40) proporcionó 2-(4-bromofenoxi)-5-(1,3-dioxolan-2-il)pirazina en forma de un sólido incoloro (1,78 g).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,01 - 4,24 (m, 4 H) 5,92 (s, 1 H) 7,05 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 8,26 - 8,30 (m, 1 H) 8,40 - 8,44 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 323[M+H]⁺.

(3) Síntesis de 2-(4-ciclopropilfenoxi)-5-(1,3-dioxolan-2-il)pirazina

[Fórmula 148]



El compuesto (1,73 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 14-5(2) para proporcionar 2-(4-ciclopropilfenoxi)-5-(1,3-dioxolan-2-il)pirazina en forma de un aceite de color pardo (2,46 g).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,65 - 0,74 (m, 2 H) 0,91 - 1,02 (m, 2 H) 1,84 - 1,98 (m, 1 H) 4,02 - 4,23 (m, 4 H) 5,91 (s, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 8,26 - 8,30 (m, 1 H) 8,35 - 8,42 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 285[M+H]⁺.

(4) Síntesis del compuesto del título

A una solución en acetona (107 mL) del compuesto (2,46 g) obtenida en la etapa (3) anterior, se le añadió monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (2,04 g) y la mezcla se agitó a 50°C durante dos horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo y se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro; a continuación, el desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-80:20) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,67 g).

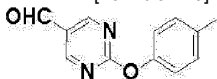
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,66 - 0,78 (m, 2 H) 0,91 - 1,05 (m, 2 H) 1,87 - 2,00 (m, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H) 8,51 (s, 1 H) 8,71 (s, 1 H) 10,08 (s, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 241[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 41-4

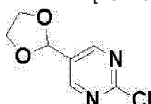
2-(4-Metilfenoxi)pirimidin-5-carbaldehído

[Fórmula 149]



(1) Síntesis de 2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)pirimidina

[Fórmula 150]

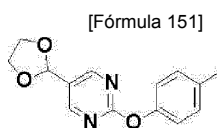


El compuesto 2-cloropirimidin-5-carbaldehído (1,00 g) se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 41-3(2) para proporcionar 2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-ilo) pirimidina en forma de un aceite de color amarillo pálido (290 mg).

RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,96 - 4,21 (m, 4 H) 5,89 (s, 1 H) 8,71 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 187[M+H]⁺.

(2) Síntesis de 5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(4-metilfenoxi)pirimidina



El compuesto (290 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 13-1 para proporcionar 5-(1,3-dioxolan-2-yl)-2-(4-metilfenoxil)pirimidina en forma de un sólido incoloro (380 mg).

NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 3,97 - 4,19 (m, 4 H) 5,83 (s, 1 H) 7,04 - 7,10 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 8,61 (s, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 259[M+H]⁺.

10 (3) Síntesis del compuesto del título

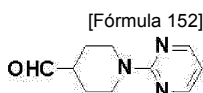
El compuesto (380 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 41-3(4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (139 mg).

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,39 (s, 3 H) 7,09 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,26 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 9,01 (s, 2 H) 9,99 - 10,09 (m, 1 H).

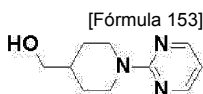
MS ESI/APCI Dual posi: 215[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 42-1

20 1-(Pirimidin-2-il)piperidin-4-carbaldehído



25 (1) Síntesis de [1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]metanol



A una solución de 4-piperidinmetanol (1,00 g) en dimetilsulfóxido (28,9 mL), se le añadieron 2-cloropirimidina (994 mg) y carbonato de potasio (2,40 g) y la mezcla se agitó a 100°C durante tres horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar [1-(pirimidin-2-il)piperidin-4-il]metanol en forma de un aceite incoloro (1,50 g).

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,32 (m, 2 H) 1,72 - 1,89 (m, 3 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 3,53 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 4,74 - 4,85 (m, 2 H) 6,41 - 6,47 (m, 1 H) 8,26 - 8,33 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 194[M+H]⁺.

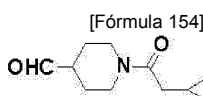
(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,50 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,21 g). RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,57 - 1,72 (m, 2 H) 1,94 - 2,05 (m, 2 H) 2,49 - 2,61 (m, 1 H) 3,12 - 3,24 (m, 2 H) 4,53 - 4,64 (m, 2 H) 6,48 (t, J=4,7 Hz, 1 H) 8,31 (d, J=4,7 Hz, 2 H) 9,70 (d, J=0,9 Hz, 1 H).

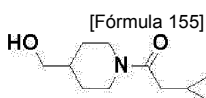
MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 42-2

1-(Ciclopropilacetil)piperidin-4-carbaldehído



(1) Síntesis de 2-ciclopropil-1-[4-(hidroximetil)piperidin-1-il]etanonona



En lugar de ácido 4-(bromometil)benzoico e hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina, se utilizaron respectivamente ácido ciclopropilacético (869 mg) y 4-piperidinmetanol (1,00 g) y se trataron por medio de la misma técnica que en el

5 Ejemplo de Referencia 16-1(1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,25 g).
 RMN (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,12 - 0,23 (m, 2 H) 0,51 - 0,60 (m, 2 H) 0,96 - 1,30 (m, 3 H) 1,54 - 1,90 (m, 3 H) 2,28 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 2,47 - 2,65 (m, 1 H) 2,95 - 3,10 (m, 1 H) 3,43 - 3,59 (m, 2 H) 3,80 - 3,94 (m, 1 H) 4,60 - 4,76 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 198[M+H]⁺.

10 MS ESI/APCI Posi doble: 198 [M + H]⁺.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,25 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el

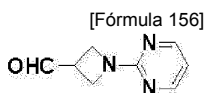
15 Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (800 mg).
 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,13 - 0,22 (m, 2 H) 0,52 - 0,61 (m, 2 H) 0,96 - 1,10 (m, 1 H) 1,50 - 1,71 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,29 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 2,45 - 2,59 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 3,11 - 3,25 (m, 1 H) 3,72 - 3,84 (m, 1 H) 4,29 - 4,41 (m, 1 H) 9,68 (s, 1 H).

20 MS ESI/APCI Dual posi: 196[M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 43-1

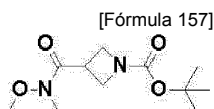
1-(Pirimidin-2-il)azetidín-3-carbaldehído

25



(1) Síntesis de 3-[metoxi (metil)carbamoil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo

30



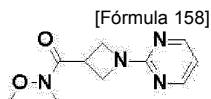
A una solución de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)azetidín-3-carboxílico (5,00 g) en tetrahidrofurano (62,1 mL), se le añadió 1,1'-carbonyldiimidazol (6,05 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de

35 reacción, se le añadió una solución de hidrocloreto de N,O-dimetilhidroxilamina (3,64 g) y trietilamina (4,02 g) en acetonitrilo (62,1 mL) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió agua al residuo resultante. La extracción se realizó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de ácido cítrico al 5% y salmuera saturada. Las capas orgánicas lavadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y después de eliminar el desecante por

40 medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-[metoxi (metil)carbamoil]azetidín-1-carboxilato de terc-butilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (7,30 g).
 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,43 (s, 9 H) 3,21 (s, 3 H) 3,56 - 3,68 (m, 4 H) 4,00 - 4,09 (m, 2 H) 4,09 - 4,19 (m, 2 H).

(2) Síntesis de N-metoxi-N-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidín-3-carboxamida

45



A una solución en cloroformo (24,8 mL) del compuesto (7,30 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió ácido trifluoroacético (12,4 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas y a continuación se

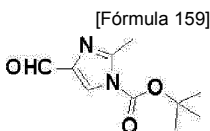
50 concentró a presión reducida. El residuo resultante (6,29 g) se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 42-1(1) para proporcionar N-metoxi-N-metil-1-(pirimidin-2-il)azetidín-3-carboxamida en forma de un sólido incoloro (810 mg).

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,23 (s, 3 H) 3,70 (s, 3 H) 3,80 - 3,96 (m, 1 H) 4,16 - 4,41 (m, 4 H) 6,51 - 6,59 (m, 1 H) 8,28 - 8,35 (m, 2 H).

55 MS ESI/APCI Dual posi: 223[M+H]⁺.

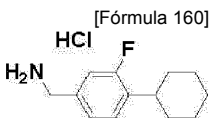
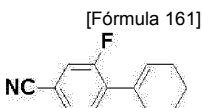
(3) Síntesis del compuesto del título

5 El compuesto (810 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 16-1(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (707 mg). MS ESI/APCI Dual posi: 164 [M+H]⁺.

Ejemplo de Referencia 44-1**10 4-Formil-2-metil-1H-imidazol-1-carboxilato de terc-butilo**

15 A una solución de 2-metil-1H-imidazol-4-carbaldehído (500 mg) en cloroformo (15 mL), se le añadieron dicarbonato de di-terc-butilo (1,19 g), trietilamina (949 µL) y 4-dimetilaminopiridina y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (883 mg).

20 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,64 (s, 9 H) 2,68 (s, 3 H) 7,98 (s, 1 H) 9,85 (s, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 233[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 209[M-H]⁻.

25 Ejemplo de Referencia 45-1**Hidrocloreto de 1-(4-ciclohexil-3-fluorofenil)metanamina****30 (1) Síntesis de 4-ciclohexen-1-il-3-fluorobenzonitrilo**

35 A una mezcla de 3-fluoro-4-yodobenzonitrilo (1,53 g), ácido 1-ciclohexen-1-il-borónico (938 mg), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (435 mg) y etanol (9,75 mL), se le añadió etóxido de sodio (aproximadamente 20%, solución en etanol, 5,75 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante 15 minutos bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se realizaron tres extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se pasaron a través de un separador de fases para concentrarse a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-75:25) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (980 mg).

40 RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,63 - 1,84 (m, 4 H) 2,18 - 2,29 (m, 2 H) 2,30 - 2,41 (m, 2 H) 6,01 - 6,10 (m, 1 H) 7,27 - 7,42 (m, 3 H).
45 MS ESI/APCI Dual posi: 224[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 236[M+Cl]⁻.

(2) Síntesis del compuesto del título

50 A una solución en alcohol isopropílico (24 mL) del compuesto (980 mg) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadieron una solución (3,7 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano e hidróxido de paladio al 20%/carbono (98 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (marca comercial registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante en etanol (10 mL), se le añadieron una solución (2,0 mL) de 2 moles/L de cloruro de hidrógeno en metanol e hidróxido de paladio al 20%/carbono (98 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 26 horas en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de

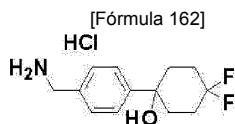
Celite (marca comercial registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadieron etanol (5 mL) y éter dietílico (50 mL) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,06 g).

5 RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,14 - 1,54 (m, 5 H) 1,63 - 1,86 (m, 5 H) 2,70 - 2,87 (m, 1 H) 3,99 (s, 2 H) 7,22 - 7,42 (m, 3 H) 8,43 (s ancho, 2 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 208[M+H] $^+$.

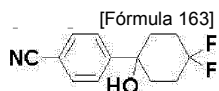
Ejemplo de Referencia 45-2

10

Hidrocioruro de 1-[4-(aminometil)fenil]-4,4-difluorociclohexanol



15 (1) Síntesis de 4-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)benzonitrilo



A una solución de 4-yodobenzonitrilo (5,35 g) en tetrahidrofurano (100 mL), se le añadió bromuro de isopropilmagnesio (aproximadamente 1 mol/L, solución en tetrahidrofurano, 35 mL) gota a gota a -40°C en una atmósfera de argón. Después de agitar la mezcla a esa temperatura durante una hora, se añadió gota a gota una solución de 4,4-difluorociclohexanona (4,70 g) en ciclopentilmetiléter (10 mL). La mezcla se llevó a temperatura ambiente durante un período de 5,5 horas y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio. Se llevaron a cabo tres extracciones con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. La materia insoluble se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-40:60) para proporcionar 4-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)benzonitrilo en forma de un sólido incoloro (2,19 g).

20 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,77 - 1,92 (m, 2 H) 2,00 - 2,45 (m, 6 H) 7,58 - 7,72 (m, 4 H).
MS EI posi: 237[M] $^+$.

(2) Síntesis del compuesto del título

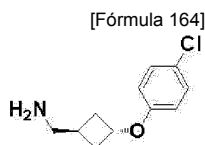
El compuesto (2,19 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 45-1(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,51 g).

35 RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,66 - 1,79 (m, 2 H) 1,85 - 2,04 (m, 4 H) 2,09 - 2,36 (m, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 5,28 (s, 1 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H) 7,49 - 7,57 (m, 2 H) 8,32 (s ancho, 3 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 242[M+H] $^+$.
MS ESI/APCI Dual nega: 276[M+Cl] $^-$.

40

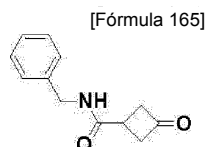
Ejemplo de Referencia 46-1

1-[trans-3-(4-Clorofenoxi)ciclobutil]metanamina



45

(1) Síntesis de N-bencil-3-oxociclobutanocarboxamida



50

A una solución de ácido 3-oxociclobutanocarboxílico (13,5 g) en tetrahidrofurano (135 mL), se le añadió 1,1'-

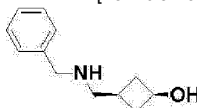
carbonildiimidazol (23,0 g) enfriando con hielo. La mezcla se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. Se añadió bencilamina (15,5 mL) y la mezcla se agitó a esa temperatura durante 14 horas. El producto bruto se adsorbió sobre tierra de diatomeas, y el disolvente se separó por destilación a presión reducida. El producto bruto adsorbido en la tierra de diatomeas se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-95:5) para proporcionar N-bencil-3-oxociclobutanocarboxamida en forma de un sólido incoloro (16,9 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,89 - 3,10 (m, 1 H) 3,11 - 3,32 (m, 2 H) 3,41 - 3,67 (m, 2 H) 4,50 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 7,25 - 7,42 (m, 5 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 204[M+H] $^+$.

(2) Síntesis de cis-3-[(bencilamino)metil]ciclobutanol

[Fórmula 166]



El compuesto (16,9 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 23-1(2) para proporcionar cis-3-[(bencilamino)metil]ciclobutanol en forma de un aceite de color amarillo pálido (16,2 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,35 - 1,57 (m, 2 H) 1,66 - 1,93 (m, 2 H) 2,12 - 2,36 (m, 2 H) 2,42 - 2,53 (m, 2 H) 3,69 (s, 2 H) 3,78 - 4,00 (m, 1 H) 7,12 - 7,41 (m, 5 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H] $^+$.

(3) Síntesis de cis-3-(aminometil)ciclobutanol

[Fórmula 167]

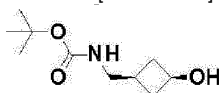


El compuesto (16,2 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 29-1(4) para proporcionar cis-3-(aminometil)ciclobutanol en forma de un aceite incoloro (10,4 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,29 - 1,51 (m, 2 H) 1,53 - 1,70 (m, 1 H) 2,08 - 2,29 (m, 2 H) 2,41 - 2,51 (m, 2 H) 3,76 - 3,98 (m, 1 H).

(4) Síntesis de [(cis-3-hidroxiciclobutil)metil]carbamato de terc-butilo

[Fórmula 168]



El compuesto (10,3 g) obtenido en la etapa (3) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 44-1 para proporcionar [(cis-3-hidroxiciclobutil)metil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (6,08 gramo).

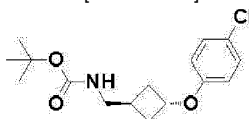
RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,37 - 1,49 (m, 2 H) 1,66 - 1,79 (m, 1 H) 2,08 - 2,23 (m, 2 H) 2,87 - 2,91 (m, 2 H) 3,78 - 3,91 (m, 1 H) 4,82 - 4,94 (m, 1 H) 6,76 (t, J=5,4 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 224[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 200[M-H] $^-$.

(5) Síntesis de {[trans-3-(4-clorofenoxi)ciclobutil]metil}carbamato de terc-butilo

[Fórmula 169]



En lugar de 4-hidroxibenzaldehído y 2-ciclopropiletanol, se utilizaron 4-clorofenol (767 mg) y el compuesto (1,00 g) obtenido en la etapa (4) anterior y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 11-1 para proporcionar {[trans-3-(4-clorofenoxi)ciclobutil]metil}carbamato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (1,05 g).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,15 - 2,37 (m, 4 H) 2,40 - 2,65 (m, 1 H) 3,12 - 3,35 (m, 2 H) 4,64 - 4,79 (m, 1 H) 6,63 - 6,76 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H). (6) Síntesis del compuesto del título

A una solución en 1,4-dioxano (30 mL) del compuesto (0,98 g) obtenido en la etapa (5) anterior, se le añadió una solución (25 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. Después de añadir éter dietílico (120 mL), la mezcla se agitó durante otras dos horas y, a continuación, el precipitado se recuperó por medio de filtración. El precipitado recuperado se disolvió en una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio y cloroformo y se realizaron dos extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y el desecante se eliminó por medio de filtración. El producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (660 mg).

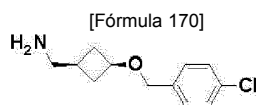
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,12 - 2,48 (m, 5 H) 2,74 - 2,87 (m, 2 H) 4,61 - 4,77 (m, 1 H) 6,63 - 6,80 (m, 2 H) 7,12 - 7,27 (m, 2 H).

En los siguientes Ejemplos de Referencia 46-2 a 46-4, se utilizó una calidad comercial de los fenoles correspondientes y se trató mediante el método descrito en el Ejemplo de Referencia 46-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 17-1.

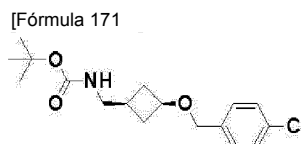
[Tabla 17-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia 46-2		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,17 - 2,39 (m, 8 H) 2,82 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,58 - 4,82 (m, 1 H) 6,61 - 6,77 (m, 2 H) 6,96 - 7,14 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 192[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 46-3		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,21 - 2,55 (m, 5 H) 2,86 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 4,66 - 4,83 (m, 1 H) 6,74 - 6,91 (m, 2 H) 7,39 - 7,65 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 246[M+H] $^+$, 287[M+Na] $^+$.	
Ejemplo de Referencia 46-4		RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 2,15 - 2,22 (m, 2 H) 2,33 - 2,42 (m, 2 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,99 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 4,82 - 4,93 (m, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 6,97 - 7,02 (m, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,73 - 8,00 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 212[M+H] $^+$.	

20

Ejemplo de Referencia 46-5**1-((cis-3-((4-clorobencil)oxi)ciclobutil)metanimina)**

25

(1) Síntesis de ((cis-3-((4-clorobencil)oxi)ciclobutil)metil)carbamato terc-butilo

30

En lugar de 4-hidroxibenzaldehído y (bromometil)ciclobutano, se utilizaron el compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 46-1(4) y bromuro de 4-clorobencilo (1,02 g) y trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en la Referencia 9-1 para proporcionar ((cis-3-((4-clorobencil)oxi)ciclobutil)metil)carbamato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (750 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,44 (s, 9 H) 1,58 - 1,71 (m, 2 H) 1,88 - 2,10 (m, 1 H) 2,25 - 2,43 (m, 2 H) 3,08 - 3,22 (m, 2 H) 3,81 - 3,95 (m, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 7,20 - 7,37 (m, 4 H).

35

(2) Síntesis del compuesto del título

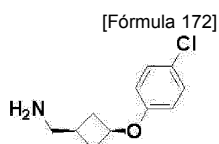
El compuesto (750 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 46-1(6) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (523 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 - 1,71 (m, 2 H) 1,77 - 1,95 (m, 1 H) 2,27 - 2,45 (m, 2 H) 2,72 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 3,81 - 4,01 (m, 1 H) 4,38 (s, 2 H) 7,20 - 7,39 (m, 4 H).

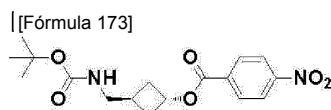
MS ESI/APCI Dual posi: 226[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 46-6

1-[cis-3-(4-Clorofenoxi)ciclobutil]metanamina



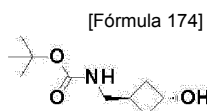
(1) Síntesis de 4-nitrobenzoato de trans-3-[[[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil]amino]metil]ciclobutilo



A una mezcla del compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 46-1(4), ácido 4-nitrobenzoico (3,32 g), trifetilfosfina (5,21 g) y tetrahidrofurano (50 mL), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,0 moles/L, solución en tolueno, 10,5 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-75:25) para proporcionar trans-3-[[[(2-metil-2-propanil)oxi]carbonil]amino]metil]ciclobutil 4-nitrobenzoato en forma de un sólido incoloro (3,88 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,24 - 2,45 (m, 4 H) 2,46 - 2,68 (m, 1 H) 3,21 - 3,33 (m, 2 H) 5,29 - 5,41 (m, 1 H) 8,18 - 8,25 (m, 2 H) 8,26 - 8,32 (m, 2 H).

(2) Síntesis de [(trans-3-hidroxiciclobutil)metil]carbamato de terc-butilo



A una solución en tetrahidrofurano (100 mL) del compuesto (3,88 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio (19,9 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La extracción se realizó con acetato de etilo y después de secar las capas orgánicas combinadas sobre sulfato de magnesio anhidro, el desecante se eliminó por medio de filtración. Separando el disolvente mediante destilación a presión reducida, el producto bruto se adsorbó en tierra de diatomeas. El producto bruto como adsorbido en la tierra de diatomeas se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-0:100, a continuación cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para proporcionar [(trans-3-hidroxiciclobutil)metil]carbamato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (1,87 g).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,72 - 2,00 (m, 4 H) 2,01 - 2,22 (m, 1 H) 2,85 - 3,02 (m, 2 H) 4,05 - 4,23 (m, 1 H) 4,81 - 4,95 (m, 1 H) 6,72 - 6,91 (m, 1 H).

(3) Síntesis del compuesto del título

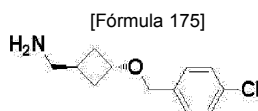
El compuesto (500 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo de Referencia 46-1(5) y (6) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (460 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,71 - 1,90 (m, 2 H) 1,95 - 2,13 (m, 1 H) 2,50 - 2,68 (m, 2 H) 2,77 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,43 - 4,60 (m, 1 H) 6,66 - 6,80 (m, 2 H) 7,14 - 7,26 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 212[M+H] $^+$.

Ejemplo de Referencia 46-7

1-{trans-3-[(4-Clorobencil)oxi]ciclobutil} metanamina



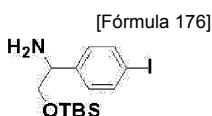
El compuesto (1,30 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 46-6(2) se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 46-5 para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (630 smg).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,91 - 2,34 (m, 5 H) 2,72 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 4,03 - 4,20 (m, 1 H) 4,36 (s, 2 H) 7,20 - 7,38 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 226[M+H]⁺.

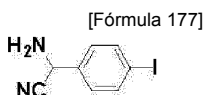
10 Ejemplo de Referencia 47-1

2-[[terc-butil(dimetil)silil]oxi]-1-(4-yodofenil)etanamina



15

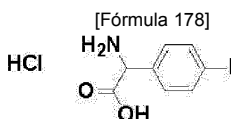
(1) Síntesis de amino (4-yodofenil)acetonitrilo



A una solución de 4-yodobenzaldehído (10,4 g) en metanol (36 mL), se le añadieron ortotitanato de tetraisopropilo (50,0 mL) y una solución (50 mL) de amoníaco de 8 moles/L en metanol y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Se añadió lentamente cianuro de trimetilsililo (5,89 mL) a la mezcla, que a continuación se agitó a la misma temperatura durante 14 horas. Se añadió agua helada a la mezcla de reacción, que a continuación se filtró a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-25:75) para proporcionar amino (4-yodofenil)acetonitrilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (5,05 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,87 (s, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 2 H) 7,69 - 7,83 (m, 2 H).

(2) Síntesis de hidrocloruro de ácido amino(4-yodofenil)acético



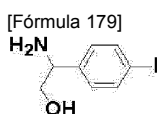
Una suspensión en 6 moles/L de ácido clorhídrico (65 mL) del compuesto (5,05 g) obtenido en la Etapa (1) anterior se agitó a 105°C durante 14 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante una hora y a continuación se agitó durante 30 minutos enfriando con hielo. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar hidrocloruro de ácido (4-yodofenil)acético en forma de un sólido incoloro (4,32 g).

RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 4,18 (s, 2 H) 7,08 - 7,30 (m, 2 H) 7,60 - 7,77 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 278[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 276[M-H]⁻.

45 (3) Síntesis de 2-amino-2-(4-yodofenil)etanol



A una mezcla líquida de borohidruro de litio (2,0 moles/L, solución en tetrahidrofurano, 19,7 mL) y clorotrimetilsilano (9,97 mL), se le añadió el compuesto (4,95 g) obtenido en la etapa (2) anterior en pequeñas porciones a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. Enfriando con hielo, se añadió metanol (3,5 mL) a la mezcla, que a

50

continuación se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. A la mezcla agitada, se añadieron sucesivamente agua (19,7 mL), acetato de etilo (39,4 mL), salmuera saturada (19,7 mL) e hidróxido de sodio (1,87 g) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-2-(4-

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,43 - 3,59 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 3,94 - 4,10 (m, 1 H) 7,02 - 7,15 (m, 2 H) 7,62 - 7,75 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 264[M+H]⁺.

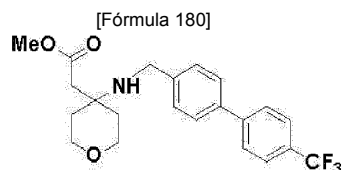
(4) Síntesis del compuesto del título

A una mezcla del compuesto (4,70 g) obtenido en la etapa (3) anterior, 4-dimetilaminopiridina (48,2 mg), trietilamina (4,40 mL) y cloroformo (63,2 mL), se le añadió gota a gota una solución de terc-butildimetilclorosilano (2,38 g) en cloroformo (31,6 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, y a continuación a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y a continuación se añadieron agua y acetato de etilo. La extracción se realizó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-98:2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (4,68 g).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,02 (s, 6 H) 0,89 (s, 9 H) 3,40 - 3,56 (m, 1 H) 3,62 - 3,74 (m, 1 H) 3,97 - 4,07 (m, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 2 H) 7,56 - 7,72 (m, 2 H).

Ejemplo de Referencia A-1

[4-({[4'-(Trifluorometil)bifenil-4-il]metil}amino)tetrahidro-2H-piran-4-il]acetato de metilo



A una solución en cloroformo (20 mL) del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 1-1, se le añadió el compuesto (627 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia 6-2 y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (654 mg) a la mezcla que se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 12 horas. Enfriando con hielo, se añadió a la mezcla una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio, que a continuación se llevó a la temperatura ambiente. Se realizaron tres extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20 - 0:100) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (784 mg).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 4 H) 2,60 (s, 2 H) 3,60 - 3,78 (m, 7 H) 3,86 - 3,99 (m, 2 H) 4,77 (s, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 408[M+H]⁺, 430[M+Na]⁺.

En los siguientes Ejemplos de Referencia

A-2 a

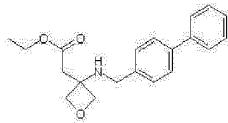
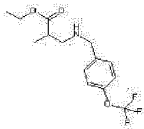
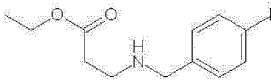
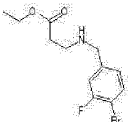
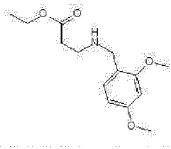
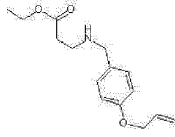
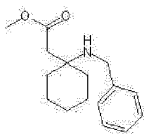
A-485, los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 1-1 a 5-5, los Ejemplos de Referencia 28-1 a 30-2, o las calidades comerciales de los ésteres de β -alanina correspondientes, así como los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 6-1 a 26-1, los Ejemplos de Referencia 31-1 a 44-1, o las calidades comerciales de los aldehídos o cetonas correspondientes se utilizaron como sustancias de partida y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia

A- 1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 18-1 a 18-69.

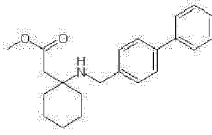
[Tabla 18-1]

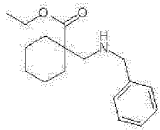
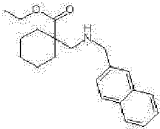
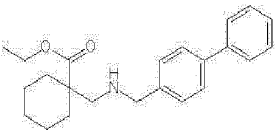
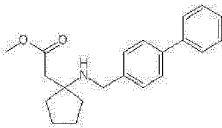
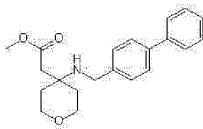
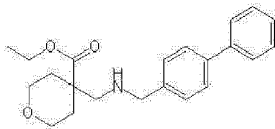
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,98 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H)	

ES 2 674 813 T3

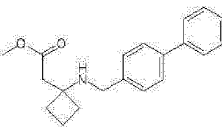
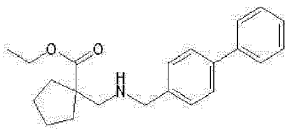
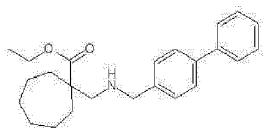
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
A-2		4,56 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,71 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 4 H) 7,51 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-3		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,57 - 2,71 (m, 2 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 3,79 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,32 - 7,36 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] ⁺ , 328[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-4		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,47 - 2,55 (m, 2 H) 2,82 - 2,91 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,01 - 7,13 (m, 2 H) 7,56 - 7,70 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 334[M+H] ⁺ , 356[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-5		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,86 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,96 - 7,02 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 7,44 - 7,51 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 304[M+H] ⁺ , 326[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-6		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 2,85 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,81 (s, 3 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,34 - 6,51 (m, 2 H) 7,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-7		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,52 (ddd, J=5,3, 1,7, 1,4 Hz, 2 H) 5,28 (ddt, J=10,5, 1,6, 1,4 Hz, 1 H) 5,41 (dtd, J=17,3, 1,7, 1,6 Hz, 1 H) 6,06 (ddt, J=17,3, 10,5, 5,3 Hz, 1 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 264[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-8		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,59 (m, 6 H) 1,59 - 1,76 (m, 4 H) 2,53 (s, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 (s, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 262[M+H] ⁺ .	

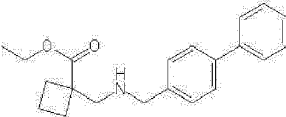
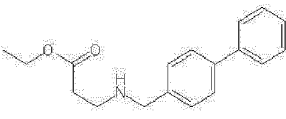
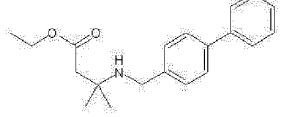
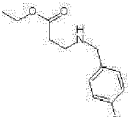
[Tabla 18-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-9		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 - 1,59 (m, 6 H) 1,60 - 1,77 (m, 4 H) 2,55 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,72 (s, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 4 H) 7,51 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,63 (m, 11 H) 1,95 - 2,12 (m, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H)	

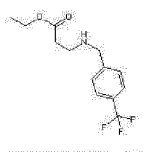
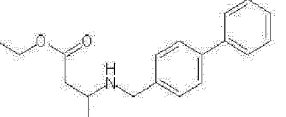
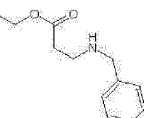
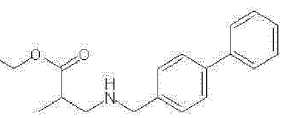
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
A-10		4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,09 - 7,43 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-11		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,08 - 1,63 (m, 11 H) 1,93 - 2,15 (m, 2 H) 2,69 (s, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,34 - 7,54 (m, 3 H) 7,71 (s, 1 H) 7,74 - 7,92 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-12		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,64 (m, 11 H) 1,99 - 2,14 (m, 2 H) 2,70 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,49 (m, 5 H) 7,48 - 7,65 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 352[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-13		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,51 - 1,90 (m, 8 H) 2,64 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 2 H) 7,28 - 7,37 (m, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H) 7,49 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-14		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,66 - 1,76 (m, 4 H) 2,59 (s, 2 H) 3,64 - 3,70 (m, 5 H) 3,72 (s, 2 H) 3,90 - 3,96 (m, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 4 H) 7,54 - 7,60 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 340[M+H] ⁺ , 362[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-15		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,53 - 1,61 (m, 2 H) 2,07 - 2,13 (m, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 3,50 (td, J=11,5, 2,3 Hz, 2 H) 3,77 - 3,84 (m, 4 H) 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,31 - 7,37 (m, 3 H) 7,41 - 7,45 (m, 2 H) 7,52 - 7,56 (m, 2 H) 7,57 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ .	

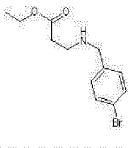
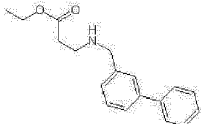
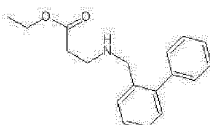
[Tabla 18-3]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-16		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 - 1,97 (m, 2 H) 1,97 - 2,19 (m, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H) 7,51 - 7,61 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 310[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-17		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,50 - 1,74 (m, 6 H) 1,97 - 2,14 (m, 2 H) 2,74 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,28 - 7,48 (m, 5 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-18		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,41 - 1,63 (m, 10 H) 1,98 - 2,13 (m, 2 H) 2,68 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,28 - 7,48 (m, 5 H) 7,49 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 366[M+H] ⁺ .	

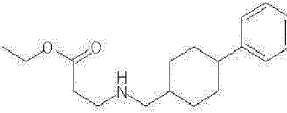
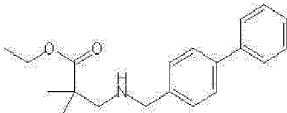
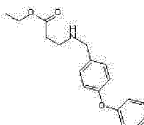
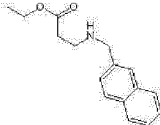
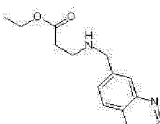
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-19		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,82 - 2,03 (m, 4 H) 2,29 - 2,52 (m, 2 H) 2,94 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,48 (m, 5 H) 7,50 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-20		RMN ^1H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,31 - 7,49 (m, 5 H) 7,51 - 7,63 MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-21		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,37 (m, 9 H) 2,53 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,27 - 7,48 (m, 5 H) 7,49 - 7,66 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] $^+$, 334[M+Na] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-22		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,35 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 242[M+H] $^+$.	

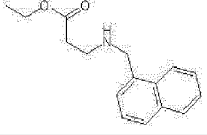
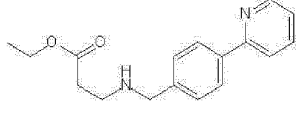
[Tabla 18-4]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-23		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 2 H) 7,55 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 276[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-24		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,40 (dd, J=15,1, 6,0 Hz, 1 H) 2,46 - 2,58 (m, 1 H) 3,11 - 3,26 (m, 1 H) 3,81 (d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,88 (d, J=12,9 Hz, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,39 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 4 H) 7,49 - 7,64 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 298[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-25		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 208[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-26		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,63 - 2,73 (m, 2 H) 2,88 - 2,95 (m, 1 H) 3,79 - 3,88 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,57 - 7,61 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 298[M+H] $^+$.	
Ejemplo de Referencia A-27		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,40 - 7,48 (m, 2 H).	

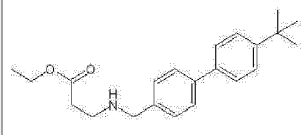
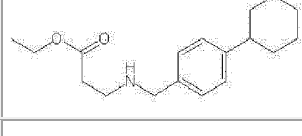
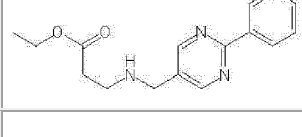
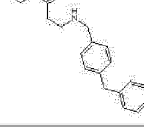
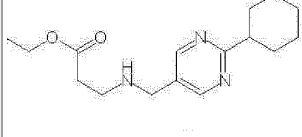
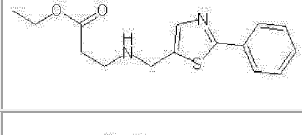
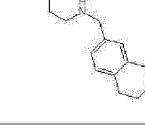
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 286[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-28		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,28 - 7,64 (m, 9 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-29		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,40 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,76 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,11 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 - 7,55 (m, 9 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-5]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-30		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 1,19 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,35 - 1,62 (m, 3 H) 1,82 - 2,00 (m, 4 H) 2,38 - 2,58 (m, 5 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 3 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-31		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,09 - 1,35 (m, 9 H) 2,69 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,27 - 7,49 (m, 5 H) 7,50 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-32		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 4 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 7,27 - 7,35 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 300[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-33		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 - 7,48 (m, 3 H) 7,75 (s, 1 H) 7,78 - 7,84 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 258[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-34		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,37 (dd, J=8,3, 4,1 Hz, 1 H) 7,56 (dd, J=8,3, 1,7 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,13 (dd, J=8,3, 0,8 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=4,1, 1,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 259[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-35		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,56 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,02 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,25 (s, 2 H) 7,39 - 7,43 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 2 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H) 7,76 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,83 - 7,87 (m, 1 H) 8,12 (d, J=8,3 Hz, 1 H).	

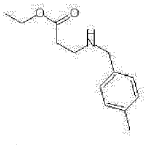
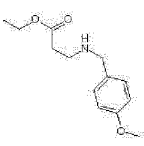
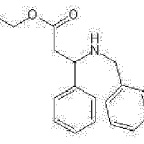
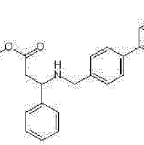
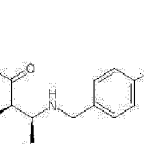
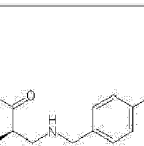
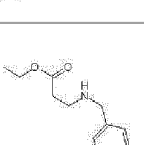
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 258[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-36		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,68 - 7,77 (m, 2 H) 7,90 - 8,01 (m, 2 H) 8,69 (dt, J=4,9, 1,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 295[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-6]

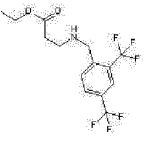
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-37		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,36 (s, 9 H) 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,34 - 7,40 (m, 2 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 340[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-38		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,50 (m, 8 H) 1,69 - 1,94 (m, 5 H) 2,38 - 2,59 (m, 3 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,13 - 7,18 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-39		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,42 - 7,54 (m, 3 H) 8,35 - 8,49 (m, 2 H) 8,77 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 286[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-40		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,08 - 7,35 (m, 9 H). MS ESI/APCI Dual posi : 298[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-41		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,30 - 1,51 (m, 2 H) 1,54 - 1,79 (m, 4 H) 1,80 - 1,93 (m, 2 H) 1,93 - 2,06 (m, 2 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,78 - 2,96 (m, 3 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 8,62 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-42		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,04 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,89 - 7,93 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 291[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-43		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,75 - 1,80 (m, 4 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,71 - 2,77 (m, 4 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,91 - 7,05 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 262[M+H] ⁺ .	

ES 2 674 813 T3

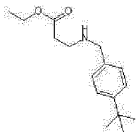
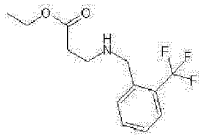
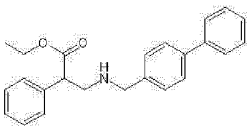
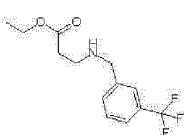
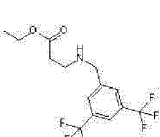
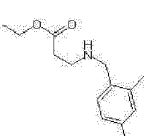
[Tabla 18-7]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-44		RMN ¹ H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,09 - 7,17 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 222[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-45		RMN ¹ H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,79 - 6,91 (m, 2 H) 7,17 - 7,30 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 2,38[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-46		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,61 (dd, J=15,6, 5,3 Hz, 1 H) 2,72 (dd, J=15,6, 8,8 Hz, 1 H) 3,54 (d, J=13,1 Hz, 1 H) 3,66 (d, J=13,1 Hz, 1 H) 4,01 - 4,18 (m, 3 H) 7,13 - 7,44 (m, 10 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-47		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,63 (dd, J=15,5, 5,3 Hz, 1 H) 2,74 (dd, J=15,5, 8,8 Hz, 1 H) 3,59 (d, J=13,5 Hz, 1 H) 3,70 (d, J=13,5 Hz, 1 H) 4,02 - 4,21 (m, 3 H) 7,25 - 7,48 (m, 10 H) 7,48 - 7,64 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 360[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-48		RMN ¹ H (200 MHz, CLOROFORMO-d) ppm 1,24 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,28 - 1,71 (m, 6 H) 1,77 - 2,03 (m, 2 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 3,03 (dt, J=6,7, 3,5 Hz, 1 H) 3,76 (d, J=13,3 Hz, 1 H) 3,89 (d, J=13,3 Hz, 1 H) 4,02 - 4,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,49 (m, 5 H) 7,49 - 7,64 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-49		RMN ¹ H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 - 1,61 (m, 7 H) 1,62 - 1,86 (m, 2 H) 1,86 - 2,02 (m, 1 H) 2,08 - 2,36 (m, 2 H) 2,69 - 2,93 (m, 1 H) 3,75 (d, J=13,3 Hz, 1 H) 3,92 (d, J=13,3 Hz, 1 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,26 - 7,48 (m, 5 H) 7,49 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-50		RMN ¹ H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,35 (m, 6 H) 2,44 - 2,72 (m, 4 H) 2,83 - 2,97 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,09 - 7,30 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 236[M+H] ⁺ .	

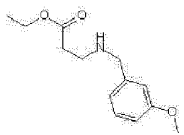
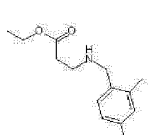
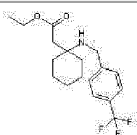
[Tabla 18-8]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-51		RMN ¹ H (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,03 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,73 - 7,84 (m, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 344[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,31 (s, 9 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5	

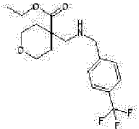
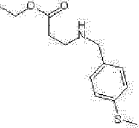
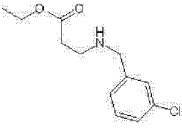
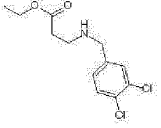
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
A-52		Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 264[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-53		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,97 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,30 - 7,38 (m, 1 H) 7,49 - 9,57 (m, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-54		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,95 (dd, J=12,0, 6,5 Hz, 1 H) 3,31 (dd, J=12,0, 8,6 Hz, 1 H) 3,74 - 3,92 (m, 3 H) 4,02 - 4,27 (m, 2 H) 7,22 - 7,38 (m, 8 H) 9,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,50 - 7,61 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 360[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-55		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,58 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 2 H) 7,60 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-56		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,76 (s, 1 H) 7,82 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 344[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-57		RMN H ¹ (300 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,22 - 2,36 (m, 6 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 7,16 (d, J=8,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 236[M+H] ⁺ .	

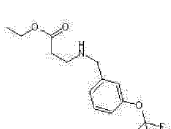
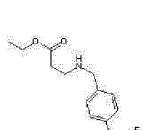
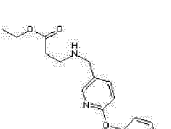
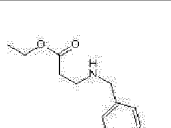
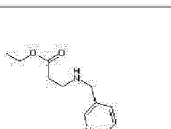
[Tabla 18-9]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-58		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,76 - 6,82 (m, 1 H) 6,87 - 6,93 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 238[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-59		¹ H HMR (300 MHz, GHLOFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,63 - 6,76 (m, 2 H) 7,18 (d, J=8,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 252[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-60		¹ H HIDE (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,29 - 1,75 (m, 10 H) 2,50 (s, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,42 - 7,64 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 344[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-61		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,55 (ddd, J=13,7, 10,9, 4,4 Hz, 2 H) 2,00 - 2,18 (m, 2 H) 2,70 (s, 2 H) 3,49 (ddd, J=11,8, 10,9, 2,4 Hz, 2 H) 3,73 - 3,87 (m, 4 H)	

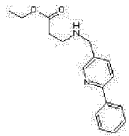
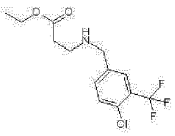
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		4,19 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 346[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-62		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,40 - 2,57 (m, 5 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,16 - 7,30 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 254[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-63		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 3 H) 7,33 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 242[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-64		¹ H HMR (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,86 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,16 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] ⁺ .	

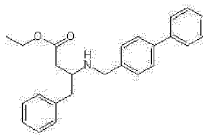
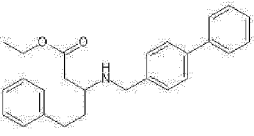
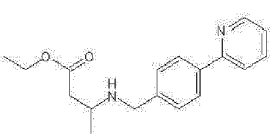
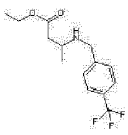
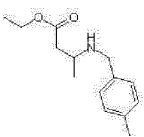
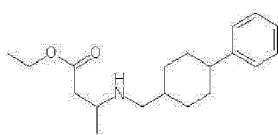
[Tabla 18-10]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-65		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,06 - 7,14 (m, 1 H) 7,18 - 7,35 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi : 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-66		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-67		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,84 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 2 H) 7,19 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,67 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 315[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-68		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,02 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,88 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 252[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-69		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,87 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,08 - 7,23 (m, 3 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,69 (dd, J=8,3, 2,5 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 301[M+H] ⁺ .	

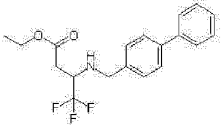
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-70		^1H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,36 - 7,51 (m, 3 H) 7,6Z - 7,79 (m, 2 H) 7,91 - 8,04 (m, 2 H) 8,62 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 285[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-71		^1H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,42 - 7,46 (m, 2 H) 7,67 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 310[M+H] ⁺ .	

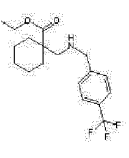
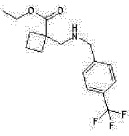
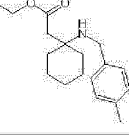
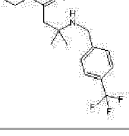
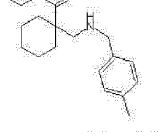
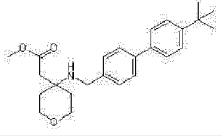
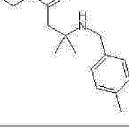
[Tabla 18-11]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-72		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,44 (d, J=6,4 Hz, 2 H) 2,78 (dd, J=13,5, 6,8 Hz, 1 H) 2,89 (dd, J=13,5, 6,5 Hz, 1 H) 3,20 - 3,40 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,01 - 4,22 (m, 2 H) 7,13 - 7,37 (m, 7 H) 7,38, - 7,64 (m, 7 H). MS ESI/APCI Dual posi : 374[M+H] ⁺ , 396[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-73		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,70 - 1,96 (m, 2 H) 2,53 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 2,72 (t, J=7,9 Hz, 2 H) 3,00 - 3,18 (m, 1 H) 3,70 - 3,93 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,08 - 7,68 (m, 14 H). MS ESI/APCI Dual posi : 388[M+H] ⁺ , 410[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-74		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,39 (dd, J=15,2, 6,0 Hz, 1 H) 2,51 (dd, J=15,2, 6,8 Hz, 1 H) 3,09 - 3,27 (m, 1 H) 3,74 - 3,96 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,21 (ddd, J=6,2, 4,9, 2,4 Hz, 1 H) 7,44 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,68 - 7,76 (m, 2 H) 7,01 - 7,99 (m, 2 H) 8,68 (dt, J=4,9, 1,3 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 299[M+H] ⁺ , 321[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-75		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,31 - 2,55 (m, 2 H) 3,04 - 3,23 (m, 1 H) 3,82 - 3,90 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 7,52 - 7,65 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 324[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-76		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,29 - 2,42 (m, 4 H) 2,49 (dd, J=15,0, 6,7 Hz, 1 H) 3,04 - 3,24 (m, 1 H) 3,64 - 3,86 (m, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 236[M+H] ⁺ , 258[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-77		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,20 (m, 5 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 1,38 - 1,76 (m, 6 H) 1,83 - 1,99 (m, 3 H) 2,25 - 2,40 (m, 1 H) 2,40 - 2,59 (m, 4 H) 2,99 - 3,14 (m, 1 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,14 - 7,33 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi : 304[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (dd, J=15,5, 9,6 Hz, 1 H) 2,71 (dd, J=15,5, 4,0	

ES 2 674 813 T3

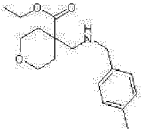
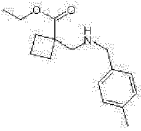
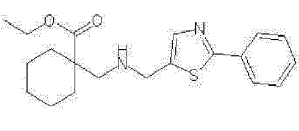
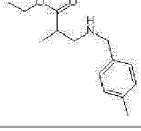
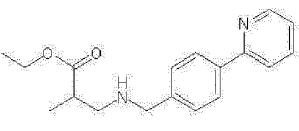

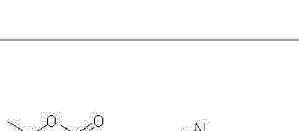
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
A-78		H _z , 1 H) 3,56 - 3,76 (m, 1 H) 3,92 (d, J=13,0 Hz, 1 H) 3,99 - 4,27 (m, 3 H) 7,28 - 7,49 (m, 5 H) 7,49 - 7,66 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 352[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-12]

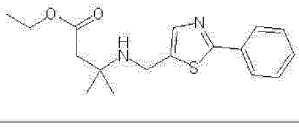
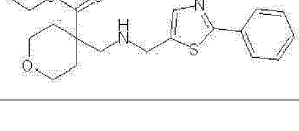
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-79		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,61 (m, 11 H) 1,98 - 2,12 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 344[M+H] ⁺ , 366[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-80		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,86 - 2,00 (m, 4 H) 2,34 - 2,50 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,57 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 316[M+H] ⁺ , 338[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-81		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,29 - 1,52 (m, 6 H) 1,58 - 1,73 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 2,51 (s, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,12 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,18 - 7,38 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-82		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,29 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,45 - 7,59 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 304[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-83		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,62 (m, 11 H) 1,96 - 2,12 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,64 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,08 - 7,14 (m, 2 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H). US ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-84		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (s, 9 H) 1,71 (dd, J=6,2, 4,2 Hz, 4 H) 2,59 (s, 2 H) 3,60 - 3,77 (m, 7 H) 3,84 - 4,01 (m, 2 H) 7,38 - 7,65 (m, 8 H). MS ESI/APCI Dual posi : 396[M+H] ⁺ , 418[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-85		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,31 (m, 9 H) 2,32 (s, 3 H) 2,50 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,23 (d, J=7,8 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 250[M+H] ⁺ .	

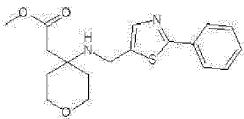
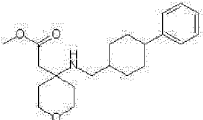
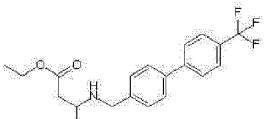
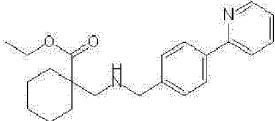
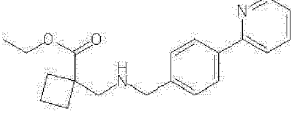
[Tabla 18-13]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-86		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,98 - 2,14 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,70 (s, 2 H) 3,48 (ddd, J=11,9, 10,7, 2,3 Hz,	

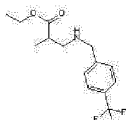
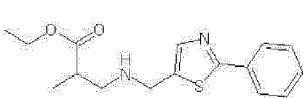
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		2 H) 3,72 (s, 2 H) 3,79 (dt, J=11,9, 4,0 Hz, 2 H) 4,19 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,06 - 7,21 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ , 314[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-87		RMN H ¹ (800 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,85 - 1,99 (m, 4 H) 2,33 (s, 3 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 262[M+H] ⁺ , 284[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-88		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 - 1,62 (m, 11 H) 1,95 - 2,12 (m, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,17 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 3 H) 7,55 - 7,68 (m, 1 H) 7,84 - 8,02 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 359[M+H] ⁺ , 381[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-89		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,55 - 2,75 (m, 2 H) 2,79 - 2,95 (m, 1 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 236[M+H] ⁺ , 258[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-90		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 - 2,77 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,22 (ddd, J=6,3, 4,9, 2,3 Hz, 1 H) 7,42 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 7,95 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,64 - 8,72 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 299[M+H] ⁺ , 321[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-91		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,30 - 2,54 (m, 2 H) 3,11 - 3,29 (m, 1 H) 3,96 - 4,20 (m, 4 H) 7,37 - 7,44 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,87 - 7,94 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 305[M+H] ⁺ , 327[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 303[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-92		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,83 - 2,01 (m, 4 H) 2,33 - 2,52 (m, 2 H) 2,95 (s, 2 H) 4,04 (d, J=0,9 Hz, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,38 - 7,52 (m, 3 H) 7,62 - 7,66 (m, 1 H) 7,86 - 7,98 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 331[M+H] ⁺ , 353[M+Na] ⁺ .	

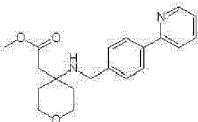
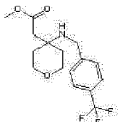
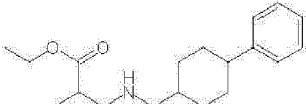
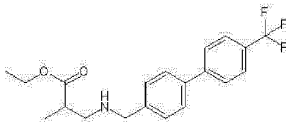
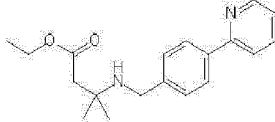
[Tabla 18-14]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-93		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,34 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,98 (d, J=0,9 Hz, 2 H) 4,16 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,36 - 7,47 (m, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,86 - 7,95 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-94		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,49 - 1,62 (m, 2 H) 2,03 - 2,13 (m, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 3,49 (ddd, J=11,8, 11,0, 2,4 Hz, 2 H) 3,80 (dt, J=11,8, 4,2 Hz, 2 H) 4,00 (d, J=0,8 Hz, 2 H) 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 3 H) 7,62 (s, 1 H) 7,82 -	

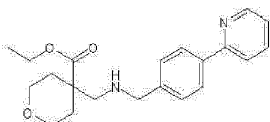
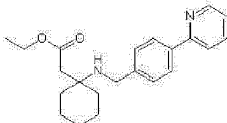
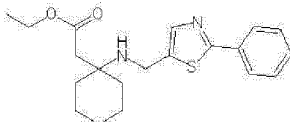
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		7,97 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 361[M+H] ⁺ , 383[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-95		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,64 - 1,76 (m, 4 H) 2,56 (s, 2 H) 3,55 - 3,78 (m, 5 H) 3,83 - 3,98 (m, 4 H) 7,35 - 7,50 (m, 3 H) 7,67 (s, 1 H) 7,86 - 8,00 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 347[M+H] ⁺ , 369[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-96		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 - 1,21 (m, 2 H) 1,38 - 1,57 (m, 3 H) 1,62 (dd, J=6,2, 4,4 Hz, 4 H) 1,87 - 2,03 (m, 4 H) 2,36 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 2,41 - 2,61 (m, 3 H) 3,48 - 3,75 (m, 5 H) 3,77 - 3,99 (m, 2 H) 7,09 - 7,37 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 346[M+H] ⁺ , 368[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-97		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 - 2,58 (m, 2 H) 3,13 - 3,26 (m, 1 H) 3,65 - 3,95 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,53 - 7,58 (m, 2 H) 7,83 - 7,77 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 366[M+H] ⁺ , 388[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-98		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,62 (m, 11 H) 1,96 - 2,21 (m, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,94 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,62 - 8,74 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 353[M+H] ⁺ , 375[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-99		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,62 (m, 11 H) 1,96 - 2,21 (m, 2 H) 2,67 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 2 H) 7,94 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,62 - 8,74 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 353[M+H] ⁺ , 375[M+Na] ⁺ .	

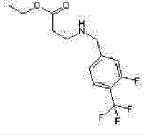
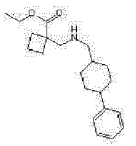
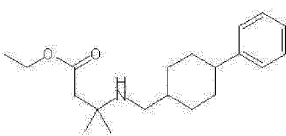
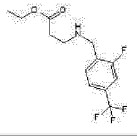
[Tabla 18-15]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-100		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 - 2,76 (m, 2 H) 2,60 - 2,96 (m, H) 3,85 (s, 2 H) 4,15 (q, J=9,1 Hz, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-101		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 - 2,70 (m, 2 H) 2,81 - 3,01 (m, 1 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,39 - 7,48 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,89 - 7,94 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 305[M+H] ⁺ , 327[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-102		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,63 - 1,78 (m, 4 H) 2,59 (s, 2 H) 3,62 - 3,71 (m, 5 H) 3,75 (s, 2 H) 3,93 (dt, J=11,9, 6,2 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,49 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,65 - 7,81 (m, 2 H) 7,96 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,63 - 8,73 (m, 1 H).	

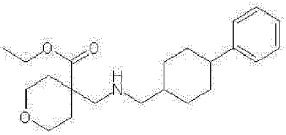
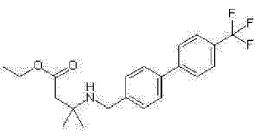
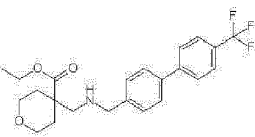
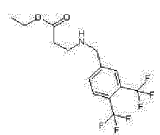
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H] ⁺ . 363[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-103		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 - 1,77 (m, 4 H) 2,57 (s, 2 H) 3,61 - 3,71 (m, 5 H) 3,74 (s, 2 H) 3,82 - 3,99 (m, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 7,55 - 7,61 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 332[M+H] ⁺ , 354[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-104		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 2,40 (m, 15 H) 2,39 - 2,97 (m, 6 H) 4,09 - 4,22 (m, 2 H) 7,11 - 7,35 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 304[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-105		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,56 - 2,76 (m, 2 H) 2,83 - 3,00 (m, 1 H) 3,85 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 2 H) 7,64 - 7,72 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 366[M+H] ⁺ . 388[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-106		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,29 (m, 9 H) 2,53 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,94 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,64 - 8,71 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 313[M+H] ⁺ , 335[M+Na] ⁺ .	

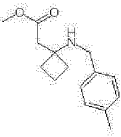
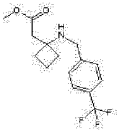
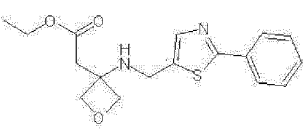
[Tabla 18-16]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-107		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,44 - 1,64 (m, 2 H) 1,99 - 2,16 (m, 2 H) 2,72 (s, 2 H) 3,49 (ddd, J=11,8, 10,9, 2,4 Hz, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, 4 H) 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 1 H) 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,65 - 7,81 (m, 2 H) 1,94 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 8,63 - 8,72 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 355[M+H] ⁺ , 377[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-108		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 - 1,77 (m, 13 H) 2,53 (s, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,21 (ddd, J=6,1, 4,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,65 - 7,79 (m, 2 H) 7,86 - 8,00 (m, 2 H) 8,60 - 8,72 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 353[M+H] ⁺ , 375[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-109		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,96 (m, 13 H) 2,48 (s, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,32 - 7,50 (m, 3 H) 7,66 (s, 1 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 359[M+H] ⁺ , 381[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 357[M-H].	
Ejemplo de Referencia A-110		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H).	

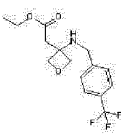
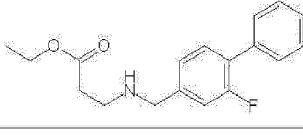
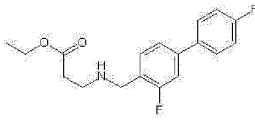
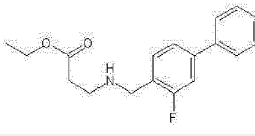
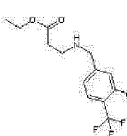
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 294[M+H] ⁺ , 316[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-111		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,92 - 1,17 (m, 2 H) 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,33 - 1,77 (m, 3 H) 1,79 - 2,05 (m, 8 H) 2,31 - 2,56 (m, 5 H) 2,92 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,09 - 7,38 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 330[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-112		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 - 1,19 (m, 8 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,36 - 1,64 (m, 3 H) 1,84 - 2,03 (m, 4 H) 2,33 - 2,57 (m, 5 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,11 - 7,37 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi : 318[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-113		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,89 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,30 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 7,49 - 7,57 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 294[M+H] ⁺ , 316[M+Na] ⁺ .	

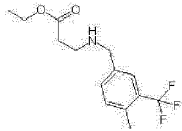
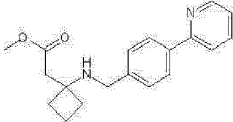
[Tabla 18-17]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-114		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,92 - 1,16 (m, 2 H) 1,20 - 1,33 (m, 3 H) 1,35 - 1,71 (m, 3 H) 1,79 - 1,97 (m, 4 H) 1,97 - 2,18 (m, 4 H)- 2,38 - 2,55 (m, 3 H) 2,67 - 2,79 (m, 2 H) 3,38 - 3,58 (m, 2 H) 3,78 - 3,89 (m, 2 H) 4,06 - 4,29 (m, 2 H) 7,09 - 7,38 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 360[M+H] ⁺ , 382[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-115		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 - 1,30 (m, 9 H) 2,53 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 7,52 - 7,57 (m, 2 H) 7,66 - 7,68 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 380[M+H] ⁺ , 402[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-116		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,43 - 1,66 (m, 2 H) 2,00 - 2,18 (m, 2 H) 2,75 (s, 2 H) 3,42 - 3,56 (m, 2 H) 3,75 - 3,86 (m, 4 H) 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,60 - 7,77 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H] ⁺ , 444[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-117		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 2,99 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,75 - 7,89 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 344[M+H] ⁺ , 366[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 378[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-118		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,16 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H) 2,72 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H).	

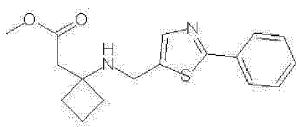
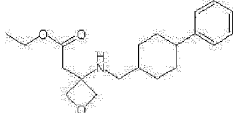
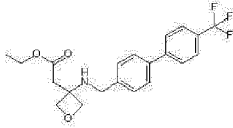
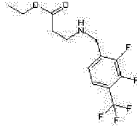
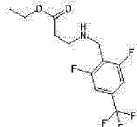
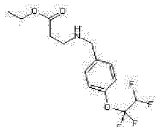
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ , 270[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-119		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 - 1,96 (m, 2 H) 1,06 - 2,15 (m, 4 H) 2,73 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,76 (s, 2 H) 7,40 - 7,52 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-120		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,97 (s, 2 H) 4,09 - 4,13 (m, 2 H) 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,55 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 4,69 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 7,35 - 7,49 (m, 3 H) 7,68 (s, 1 H) 7,84 - 7,97 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ , 355[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 331[M-H] ⁻ .	

[Tabla 18-18]

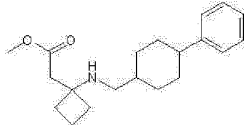
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-121		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,96 (s, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,54 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 4,68 (d, J=6,9 Hz, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H) 7,53 - 7,65 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-122		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,34 - 7,49 (m, 4 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[H+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-123		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,19 - 7,32 (m, 2 H) 7,34 - 7,46 (m, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ , 342[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-124		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,23 - 7,48 (m, 6 H) 7,53 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-125		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,51 (s, 1 H) 7,63 (d, J=7,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 310[M+H] ⁺ , 332[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-126		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,46 (s, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,23 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		H). MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-127		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,77 - 1,97 (m, 2 H) 1,98 - 2,18 (m, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,76 (s, 2 H) 7,21 (ddd, J=6,3, 4,8, 2,4 Hz, 1 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 7,67 - 7,80 (m, 2 H) 7,89 - 7,99 (m, 2 H) 8,63 - 8,73 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 311[M+H] ⁺ .	

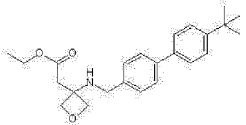
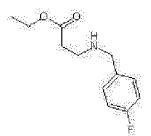
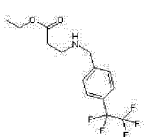
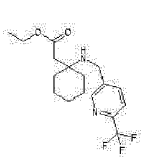
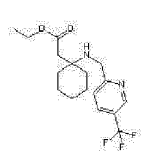
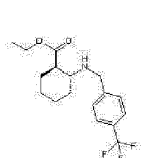
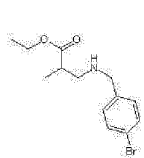
[Tabla 18-19]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-128		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,18 (m, 4 H) 2,72 (s, 2 H) 3,71 (s, 3 H) 3,88 - 4,00 (m, 2 H) 7,34 - 7,49 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,85 - 7,97 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 317[M+H] ⁺ , 339[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 315[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-129		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 - 1,20 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,37 - 1,59 (m, 3 H) 1,85 - 2,00 (m, 4 H) 2,38 - 2,56 (m, 3 H) 2,90 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,51 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,63 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 3 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 332[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-130		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,99 (s, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,7 Hz, 2 H) 4,56 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,71 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 7,68 (s, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 394[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-131		RMN H ¹ (300 MNz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 - 7,41 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ , 334[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 346[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-132		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,86 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,11 - 7,23 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ , 334[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-133		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,67 - 6,12 (m, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 224[M+H] ⁺ , 346[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-134		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 - 1,18 (m, 2 H) 1,36 - 1,57 (m, 3 H) 1,71 - 2,10 (m, 10 H) 2,38 (d, J=6,4 Hz, 2 H) 2,40 - 2,55 (m, 1 H) 2,65 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 7,13 - 7,23 (m, 3 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H).	

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 316[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-20]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-135		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,36 (s, 9 H) 2,98 (s, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,55 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,70 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 7,37 - 7,49 (m, 4 H) 7,49 7,59 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 382[M+H] ⁺ , 404[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-136		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,56 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,98 - 7,04 (m, 2 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 226[M+H] ⁺ , 248[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-137		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,14 (s, J=7,1 Hz, 2 H) 7,43 - 7,51 (m, 2 H) 7,52 - 7,60 MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ , 348[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-138		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,29 - 1,70 (m, 10 H) 2,50 (s, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,72 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 345[M+H] ⁺ , 367[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-139		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,30 - 1,79 (m, 10 H) 2,51 (s, 2 H) 3,95 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,62 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=2,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 345[M+H] ⁺ , 367[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-140		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,34 (m, 5 H) 1,41 - 1,55 (m, 2 H) 1,67 - 1,81 (m, 2 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,07 - 2,16 (m, 1 H) 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 2,75 (td, J=10,7, 3,7 Hz, 1 H) 3,78 (d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,93 (d, J=13,6 Hz, 1 H) 4,09 - 4,17 (m, 2 H) 7,42 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=7,8 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 330[M+H] ⁺ , 352[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-141		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 - 2,73 (m, 2 H) 2,78 - 2,93 (m, 1 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,16 - 7,22 (m, 2 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 300[M+H] ⁺ , 322[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-21]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
-------------------	------------	------------------	-----------------------

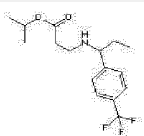
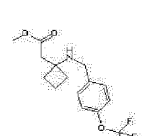
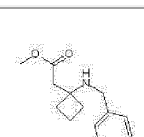
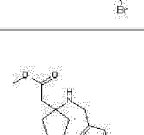
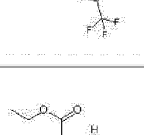
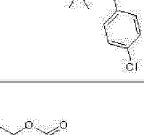
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-142		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,82 (d, J=0,9 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,06 - 7,44 (m, 3 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 304[M+H] ⁺ , 326[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 338[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-143		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,34 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 2,42 - 2,50 (m, 2 H) 2,59 - 2,70 (m, 1 H) 2,70 - 2,82 (m, 1 H) 3,84 (q, J=6,7 Hz, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,44 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7-58 (d, J=8,1 Hz, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-144		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,70 - 0,83 (m, 2 H) 1,13 - 1,37 (m, 5 H) 2,69 (s, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-145		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,37 (dd, J=15,2, 5,9 Hz, 1 H) 2,46 (dd, J=15,2, 7,0 Hz, 1 H) 3,02 - 3,23 (m, 1 H) 3,71 (d, J=13,5 Hz, 1 H) 3,79 (d, J=13,5 Hz, 1 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H).	
Ejemplo de Referencia A-146		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,39 (dd, J=15,2, 5,8 Hz, 1 H) 2,47 (dd, J=15,2, 7,0 Hz, 1 H) 3,04 - 3,23 (m, 1 H) 3,76 (d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,84 (d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-147		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 - 1,35 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,18 - 7,28 (m, 2 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 314[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-148		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,34 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,10 - 7,20 (m, 2 H) 7,32 - 7,45 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	

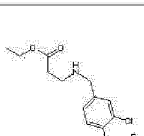
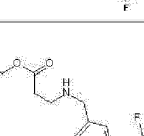
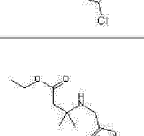
[Tabla 18-22]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-149		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,96 - 7,05 (m, 2 H) 7,10 (d, J=0,9 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 288[M+H] ⁺ , 310[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-150		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,23 (d, J=6,3 Hz, 6 H) 1,52 - 1,81 (m, 2 H) 2,34 - 2,49 (m, 2 H) 2,53 - 2,78 (m, 2 H) 3,57 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 5,01 (spt, J=6,3 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,57 (d, J=8,1 Hz, 2 H).	

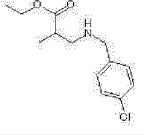
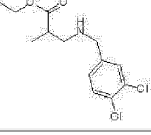
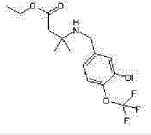
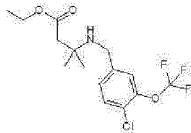
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-151		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,70 - 1,95 (m, 2 H) 1,95 - 2,18 (m, 4 H) 2,72 (s, 2 H) 3,65 - 3,76 (m, 5 H) 7,15 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,37 (d, J=8,4 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-152		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,14 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H) 7,40 - 7,45 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ , 334[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-153		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,53 - 1,89 (m, 8 H) 2,62 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,76 (s, 2 H) 7,41 - 7,53 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 316[M+H] ⁺ , 338[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-154		¹ H NHR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,34 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,20 - 7,33 (m, 4 H).	
Ejemplo de Referencia A-155		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,48 (s, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 (dd, J=8,2, 2,1 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=2,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 304[M+H] ⁺ .	

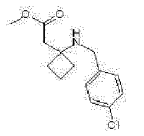
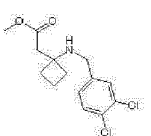
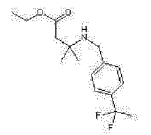
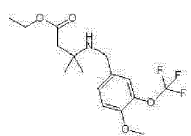
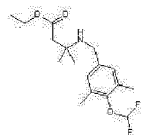
[Tabla 18-23]

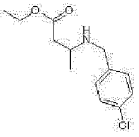
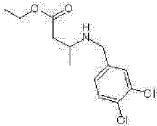
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-156		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 7,47 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ , 348[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-157		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,20 - 7,34 (m, 1 H) 7,41 (d, J=8,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 326[M+H] ⁺ , 348[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-158		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 - 1,39 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,14 - 6,78 (m, 1 H) 7,03 - 7,15 (m, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 (d, J=6,5	

ES 2 674 813 T3

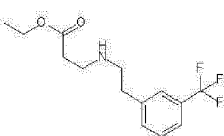
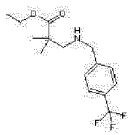
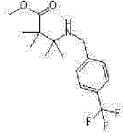
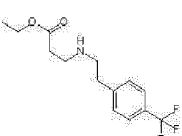
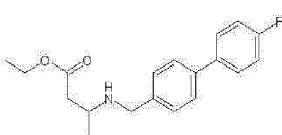
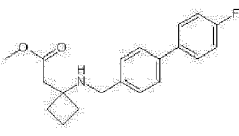
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-159		Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 - 2,74 (m, 2 H) 2,75 - 2,95 (m, 1 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,22 - 7,31 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 256[M+H] ⁺ , 278[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-160		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 - 2,71 (m, 2 H) 2,77 - 2,92 (m, 1 H) 2,74 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 (dd, J=8,1, 2,1 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,43 (d, J=2,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-161		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,32 (m, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 354[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-162		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,48 (s, 2 H) 2,72 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 1 H) 7,34 - 7,42 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 354[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-24]

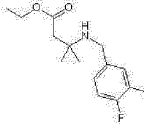
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-163		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,76 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,16 (m, 4 H) 2,72 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 7,27 - 7,29 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ , 290[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-164		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,92 (m, 2 H) 1,04 - 2,14 (m, 4 H) 2,71 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 3,69 (s, 3 H) 7,18 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MB ESI/APCI Dual posi : 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-165		¹ H HMR (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,65 - 1,83 (m, 3 H) 2,51 (s, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 300[M+H] ⁺ , 322[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-166		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 350[M+H] ⁺ , 272[M-Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-167		¹ H HMR (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,28 (s, 6 H) 2,50 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,14 - 6,42 (m, 1 H) 7,04 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 330[M+H] ⁺ , 352[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 (d, J=6,4	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-168		^1H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,37 (dd, J=15,2, 5,8 Hz, 1 H) 2,46 (dd, J=15,2, 7,0 Hz, 1 H) 3,04 - 8,20 (m, 1 H) 3,72 (d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,80 (d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,17 - 7,37 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 256[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-169		^1H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,31 - 2,52 (m, 2 H) 3,05 - 3,15 (m, 1 H) 3,71 (d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,79 (d, J=13,6 Hz, 1 H) 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,17 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ .	

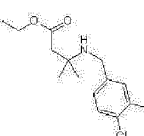
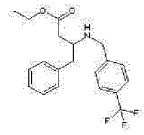
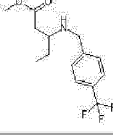
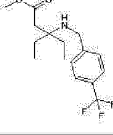
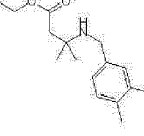
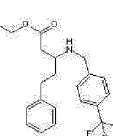
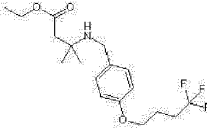
[Tabla 18-25]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-170		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,31 (m, 3 H) 2,50 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,76 - 2,98 (m, 6 H) 4,02 - 4,21 (m, 2 H) 7,36 - 7,52 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-171		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 - 1,31 (m, 9 H) 2,64 (s, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,49 - 7,64 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 304[M+H] ⁺ , 326[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-172		^1H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,15 (m, 6 H) 1,23 - 1,28 (m, 6 H) 3,59 - 3,73 (m, 3 H) 3,80 (s, 2 H) 7,44 - 7,51 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-173		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 3,04 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,18 - 3,44 (m, 6 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,39 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=7,9 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 324[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-174		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-D) ppm 1,18 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,40 (dd, J=15,2, 5,8 Hz, 1 H) 2,50 (dd, J=15,2, 7,0-Hz, 1 H) 3,10 - 3,28 (m, 1 H) 3,75 - 3,94 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,46 - 7,57 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 316[M+H] ⁺ , 338[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-175		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,98 (m, 2 H) 1,98 - 2,20 (m, 4 H) 2,75 (s, 2 H) 3,70 (s, 3 H) 3,74 (s, 2 H) 7,02 - 7,18 (m, 2 H) 7,35 - 7,4b (m, 2 H) 7,45 - 7,80 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 328[M+H] ⁺ , 350[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-176		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,35 (m, 9 H) 2,24 - 2,31 (m, 3 H) 2,51 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 4,15 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 6,85 - 7,06 (m, 1 H) 7,06 - 7,24 (m, 2 H).	

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 268[M+H] ⁺ .	

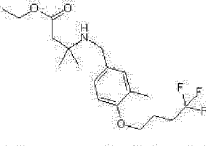
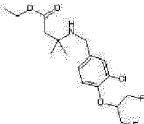
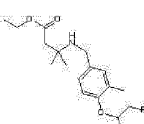
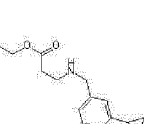
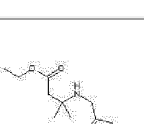
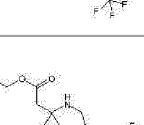
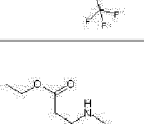
[Tabla 18-26]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-177		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,32 (m, 9 H) 2,35 (s, 3 H) 2,50 (s, 2 H) 2,66 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 1 H) 7,20 - 7,36 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ , 306[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-178		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 - 2,47 (m, 2 H) 2,69 - 2,95 (m, 2 H) 3,18 - 3,35 (m, 1 H) 3,86 (s, 2 H) 4,02 - 4,21 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,21 - 7,38 (m, 5 H) 7,48 - 7,58 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 366[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-179		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,42 - 1,65 (m, 2 H) 2,35 - 2,56 (m, 2 H) 2,88 - 3,04 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,85 (s, 2 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 7,54 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-180		¹ H NHR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,89 (t, J=7,5 Hz, 6 H) 1,35 - 1,65 (m, 4 H) 2,47 (s, 2 H) 3,64 - 3,74 (m, 5 H) 7,38 - 7,65 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-181		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,22 - 2,25 (m, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,97 - 7,13 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-182		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,68 - 1,94 (m, 2 H) 2,42 - 2,60 (m, 2 H) 2,70 (t, J=8,0 Hz, 2 H) 2,95 - 3,13 (m, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,11 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 380[M+H] ⁺ , 402[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-183		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,30 (m, 9 H) 1,96 - 2,12 (m, 2 H) 2,21 - 2,42 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,93 - 4,06 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,80 - 6,86 (m, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H). US ESI/APCI Dual posi : 362[M+H] ⁺ .	

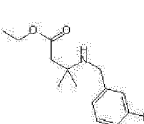
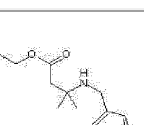
[Tabla 18-27]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,35 (m, 9	

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-184		H) 1,95 - 2,13 (m, 2 H) 2,14 - 2,44 (m, 5 H) 2,51 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,91 - 4,07 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 6,63 - 6,83 (m, 1 H) 7,01 - 7,20 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 376[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-185		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,12 - 1,36 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 4,15 (g, J=7,3 Hz, 2 H) 4,48 - 4,68 (m, 5 H) 6,99 - 7,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 364[M+H] ⁺ , 386[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-186		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,35 (m, 9 H) 2,22 (s, 3 H) 2,51 (s, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,50 - 4,68 (m, 5 H) 6,80 - 6,85 (m, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 344[M+H] ⁺ , 366[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 342[M-H] ⁻ , 378[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-187		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,70 - 0,83 (m, 2 H) 0,96 - 1,07 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,10 - 2,27 (m, 1 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,99 (s, 1 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,55 (d, J=7,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 316[M+H] ⁺ , 338[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-188		¹ H HMR (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,34 (m, 9 H) 3,50 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,98 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 334[M+H] ⁺ , 356[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 368[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-189		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 - 1,34 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,34 - 6,74 (m, 1 H) 7,29 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,59 (d, J=8,3 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 370[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-190		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,32 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,52 - 6,75 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi : 284[M+H] ⁺ , 306[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-28]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-191		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,30 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,15 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H). US ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ , 306[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-192		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,33 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,88 (s, 3 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,17 - 7,23 (m, 1 H) 7,38 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 300[M+H] ⁺ , 322[M+Na] ⁺ .	

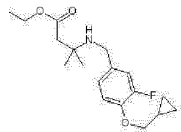
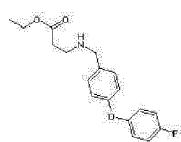
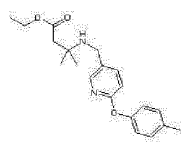
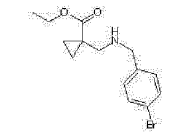
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-193		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 1,32 (m, 9 H) 2,20 (s, 3 H) 2,51 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 6,73 - 6,79 (m, 1 H) 7,09 - 7,19 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 280[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-194		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82 - 1,00 (m, 6 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,87 - 2,02 (m, 1 H) 2,26 - 2,44 (m, 1 H) 2,71 (dd, J=11,8, 4,0 Hz, 1 H) 2,90 (dd, J=11,8, 10,0 Hz, 1 H) 3,74 - 3,94 (m, 2 H) 4,11 - 4,23 (m, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 2 H). US ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-195		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,38 (m, 2 H) 0,58 - 0,69 (m, 2 H) 1,19 - 1,31 (m, 10 H) 2,50 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,78 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,87 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-196		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,26 - 0,41 (m, 2 H) 0,53 - 0,68 (m, 2 H) 1,14 - 1,34 (m, 10 H) 2,23 (s, 3 H) 2,51 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,79 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,73 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,04 - 7,13 (m, 2 H). US ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-197		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,74 - 0,87 (m, 2 H) 1,13 - 1,34 (m, 5 H) 2,74 (s, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,37 - 7,47 (m, 4 H) 7,52 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 310[M+H] ⁺ , 332[M+Na] ⁺ .	

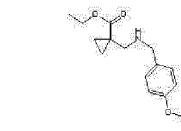
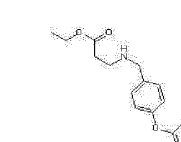
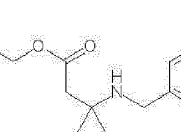
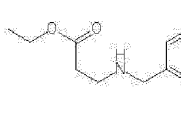
[Tabla 18-29]

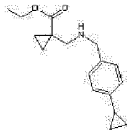
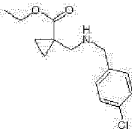
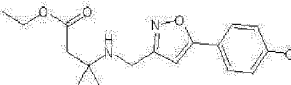
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-198		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,99 - 2,11 (m, 2 H) 2,24 - 2,44 (m, 2 H) 2,49 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 4,06 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,83 - 6,92 (m, 1 H) 6,99 - 7,06 (m, 1 H) 7,12 (dd, J=12,1, 2,0 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 380[M+H] ⁺ , 402[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-199		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,05 - 7,23 (m, 2 H) 7,34 (d, J=1,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ , 306[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-200		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,58 - 0,73 (m, 2 H) 0,86 - 1,00 (m, 2 H) 1,18 - 1,29 (m, 9 H) 1,81 - 1,97 (m, 1 H) 2,50 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,95 - 7,10 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-201		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,28 - 0,40 (m, 2 H) 0,55 - 0,71 (m, 2 H) 1,13 - 1,34 (m, 10 H) 2,49 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,85 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,92 (m, 1 H) 6,95 - 7,05 (m, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 1 H).	

ES 2 674 813 T3

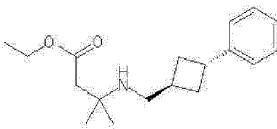
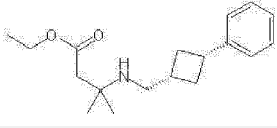
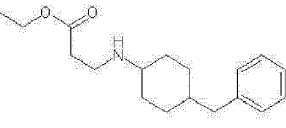
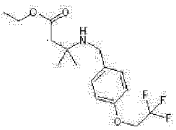
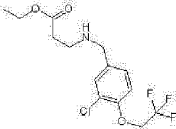
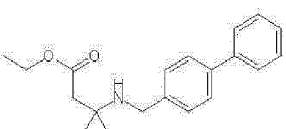
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-202		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,85 - 7,09 (m, 6 H) 7,21 - 7,35 MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 316[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-203		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,11 - 1,34 (m, 9 H) 2,35 (s, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,66 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,83 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,71 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+H] ⁺ , 365[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 341[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-204		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,79 (m, 2 H) 1,19 - 1,29 (m, 5 H) 2,67 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-30]

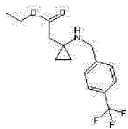
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-205		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,71 - 0,82 (m, 2 H) 1,16 - 1,32 (m, 5 H) 2,70 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,07 - 7,23 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-206		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,33 (s, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,87 - 6,96 (m, 4 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 314[M+H] ⁺ , 336[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 312[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-207		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,35 (m, 9 H) 1,75 - 1,90 (m, 1 H) 1,90 - 2,22 (m, 3 H) 2,25 - 2,38 (m, 2 H) 2,51 (s, 2 H) 3,43 - 3,60 (m, 1 H) 3,68 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 2 H) 7,24 - 7,30 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ , 312[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-208		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,65 - 0,82 (m, 2 H) 0,94 - 1,06 (m, 2 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,11 - 2,27 (m, 1 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,99 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 1 H) 7,62 - 7,58 (m, 1 H). MS ESI posi: 316[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-209		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,58 - 0,73 (m, 2 H) 0,73 - 0,83 (m, 2 H) 0,87 - 0,99 (m, 2 H) 1,15 - 1,31 (m, 5 H) 1,75 - 1,93 (m, 1 H) 2,69 (s, 2 H) 3,77 (s, 2	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		H) 4,11 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,96 - 7,06 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 274[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-210		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,70 - 0,82 (m, 2 H) 1,17 - 1,31 (m, 5 H) 2,68 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 268[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-211		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,34 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,57 (s, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,65 - 7,76 (m, 2 H). MS ESI posi: 337[M+H] ⁺ , 359[M+Na] ⁺ .	

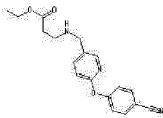
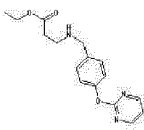
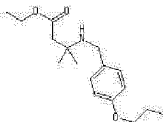
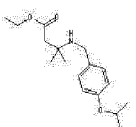
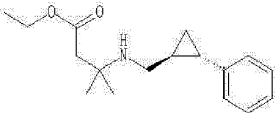
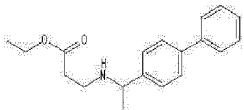
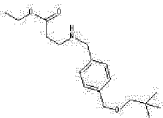
[Tabla 18-31]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-212		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (s, 6 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,09 - 2,23 (m, 2 H) 2,23 - 2,52 (m, 5 H) 2,76 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 3,45 - 3,71 (m, 1 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,13 - 7,21 (m, 1 H) 7,22 - 7,36 (m, 4 H). MS ESI posi: 290[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-213		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 (s, 6 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,69 - 1,85 (m, 2 H) 2,29 - 2,65 (m, 7 H) 3,28 - 3,51 (m, 1 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 3 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H). MS ESI posi: 290[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-214		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,91 - 1,10 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,79 (m, 6 H) 1,82 - 1,99 (m, 1 H) 2,44 - 2,61 (m, 4 H) 2,64 - 2,74 (m, 1 H) 2,82 - 2,90 (m, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,99 - 7,35 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 290[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-215		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,27 - 4,38 (m, 2 H) 6,86 - 6,91 (m, 2 H) 7,28 - 7,33 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 334[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-216		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,39 (q, J=8,1 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 340[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-217		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,44 - 0,62 (m, 2 H) 0,71 - 0,83 (m, 2 H) 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (s, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,18 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,47 (m, 5 H) 7,49 - 7,61 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 310[M+H] ⁺ , 332[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 344[M+Cl] ⁻ .	

ES 2 674 813 T3

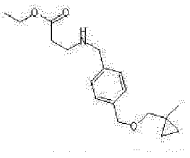
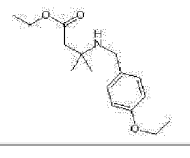
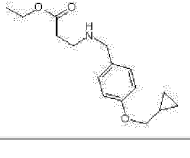
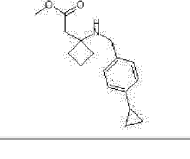
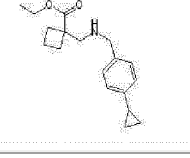
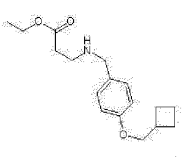
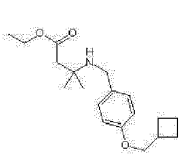
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-218		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,45 - 0,57 (m, 2 H) 0,68 - 0,82 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,34 - 7,49 (m, 2 H) 7,48 - 7,61 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 300[M-H] ⁻ .	

[Tabla 18-32]

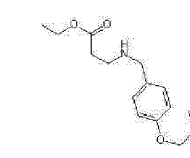
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-219		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,31 (m, 3 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 6,98 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 2 H) 7,78 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ , 348[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 324[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-220		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,03 (t, J=4,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 8,51 - 8,59 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-221		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,07 (m, 3 H) 1,20 - 1,29 (m, 9 H) 1,74 - 1,86 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 4,10 - 4,19 (m, 2 H) 6,79 - 6,87 (m, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H).	
		US ESI posi: 294[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-222		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 15 H) 2,50 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,46 - 4,58 (m, 1 H) 6,79 - 6,86 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H).	
		US ESI posi: 294[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-223		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,80 - 0,97 (m, 3 H) 1,13 - 1,19 (m, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,30 - 1,41 (m, 1 H) 1,74 (dt, J=8,9, 4,7 Hz, 1 H) 3,42 (s, 2 H) 2,47 (dd, J=11,0, 7,1 Hz, 1 H) 2,70 (dd, J=11,0, 6,4 Hz, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,02 - 7,08 (m, 2 H) 7,09 - 7,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H).	
		MS ESI posi: 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-224		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,39 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 2,41 - 2,54 (m, 2 H) 2,64 - 2,86 (m, 2 H) 3,74 - 3,92 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,48 (m, 5 H) 7,50 7,67 (m, 4 H).	
Ejemplo de Referencia A-225		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 (s, 9 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,10 (s, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 7,28 - 7,30 (m, 4 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 308[M+H] ⁺ , 330[M+Na] ⁺ .	

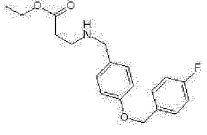
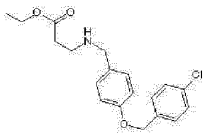
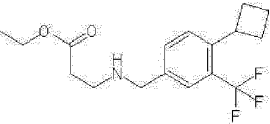
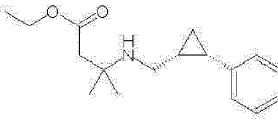
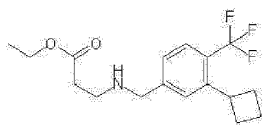
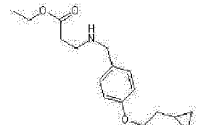
[Tabla 18-33]

ES 2 674 813 T3

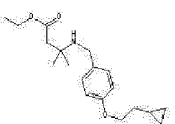
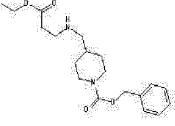
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-226		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,35 (m, 2 H) 0,36 - 0,42 (m, 2 H) 1,15 (s, 3 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,24 (s, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,28 - 7,31 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 306[M+H] ⁺ , 328[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-227		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,29 (m, 9 H) 1,40 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,50 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 4,01 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,81 - 6,86 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 280[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-228		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,25 - 0,41 (m, 2 H) 0,54 - 0,69 (m, 2 H) 1,15 - 1,35 (m, 4 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 278[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-229		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,60 - 0,75 (m, 2 H) 0,88 - 1,01 (m, 2 H) 1,72 - 1,95 (m, 3 H) 1,95 - 2,17 (m, 4 H) 2,72 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 6,99 - 7,04 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 274[M+H] ⁺ , 296[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-230		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,63 - 0,71 (m, 2 H) 0,90 - 0,98 (m, 2 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,82 - 1,09 (m, 5 H) 2,32 - 2,48 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,95 - 7,07 (m, 2 H) 7,13 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 288[M+H] ⁺ , 310[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-231		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,78 - 2,03 (m, 4 H) 2,05 - 2,21 (m, 2 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,68 - 2,82 (m, 1 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 3,91 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-232		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,13 - 1,36 (m, 9 H) 1,80 - 2,03 (m, 4 H) 2,03 - 2,22 (m, 2 H) 2,50 (s, 2 H) 2,70 - 2,88 (m, 1 H) 3,65 (s, 2 H) 3,90 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,80 - 6,88 (m, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 320[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-34]

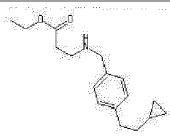
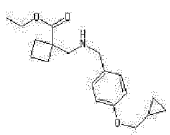
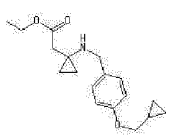
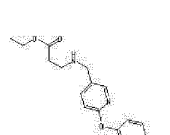
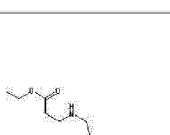
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-233		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,93 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,20 - 7,25 (m, 3H) 7,30 - 7,46 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 314[M+H] ⁺ , 336[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 312[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-234		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 6,88 -	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		6,94 (m, 2 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 332[M+H] ⁺ , 354[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 330[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-235		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,87 - 6,94 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,35 (s, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 348[M+H] ⁺ , 270[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 346[M+Na] ⁻ , 382[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-236		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,76 - 1,92 (m, 1 H) 1,95 - 2,10 (m, 1 H) 2,10 - 2,27 (m, 2 H) 2,27 - 2,43 (m, 2 H) 2,53 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,69 - 4,00 (m, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 - 7,83 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi : 330[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-237		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,83 (q, J=5,5 Hz, 1 H) 0,91 (s, 3 H) 0,93 (s, 3 H) 1,02 (td, J=8,4, 5,5 Hz, 1 H) 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,27 - 1,41 (m, 1 H) 2,06 (d, J=14,0 Hz, 1 H) 2,14 - 2,28 (m, 3 H) 2,32 (dd, J=11,2, 6,8 Hz, 1 H) 4,08 (q, J=7,1 Hz; 2 H) 7,07 - 7,39 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-238		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,81 - 1,93 (m, 1 H) 1,95 - 2,12 (m, 1 H) 2,13 - 2,26 (m, 2 H) 2,26 - 2,41 (m, 2 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,77 - 3,98 (m, 3 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,14 - 7,28 (m, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 330[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-239		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,05 - 0,21 (m, 2 H) 0,37 - 0,58 (m, 2 H) 0,74 - 0,95 (m, 1 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,67 (q, J=6,7 Hz, 2 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,02 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,81 - 6,90 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 292[M+H] ⁺ .	

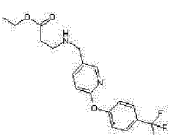
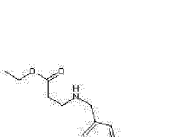
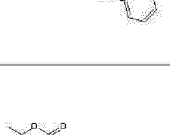
[Tabla 18-35]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-240		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,05 - 0,20 (m, 2 H) 0,40 - 0,54 (m, 2 H) 0,75 - 0,92 (m, 1 H) 1,14 - 1,34 (m, 9 H) 1,64 - 1,72 (m, 2 H) 2,51 (s, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 4,03 (q, J=6,8 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,98 (m, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-241		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 - 1,86 (m, 8 H) 2,43 - 2,57 (m, 4 H) 2,60 - 2,94 (m, 6 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 7,20 - 7,46 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0,11 - 0,10 (m, 2 H)	

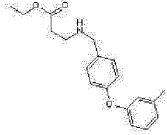
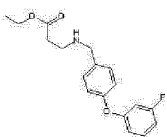
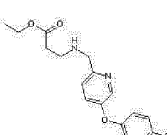
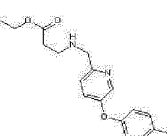
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-242		0,34 - 0,48 (m, 2 H) 0,59 - 0,79 (m, 1 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,44 - 1,54 (m, 2 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,64 - 2,73 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,11 - 7,18 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] ⁺ , 298[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-243		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,25 - 0,41 (m, 2 H) 0,58 - 0,69 (m, 2 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,83 - 1,99 (m, 5 H) 2,31 - 2,47 (m, 2 H) 2,88 (s, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 3,79 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,88 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 318[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-244		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,37 (m, 2 H) 0,47 - 0,53 (m, 2 H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 0,69 - 0,70 (m, 2 H) 1,24 - 1,31 (m, 4 H) 2,49 (s, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 3,77 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,80 - 6,87 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 304[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-245		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 2,43 - 2,58 (m, 2 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,07 - 4,19 (m, 2 H) 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,01 - 7,15 (m, 4 H) 7,65 - 7,72 (m, 1 H) 8,04 - 8,10 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 317[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-246		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,30 (m, 3 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 6,89 (dd, J=8,4, 0,8 Hz, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 7,71 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,09 (dd, J=2,4, 0,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 333[M-H] ⁻ .	

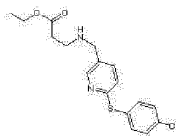
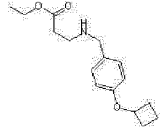
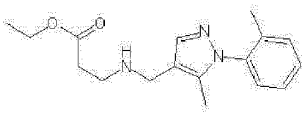
[Tabla 18-36]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-247		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,29 (m, 3 H) 2,48 - 2,58 (m, 2 H) 2,85 - 2,94 (m, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,07 - 4,22 (m, 2 H) 6,95 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 2 H) 9,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,76 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 369[M+H] ⁺ , 391[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-248		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 3 H) 2,36 (s, 2 H) 2,49 - 2,57 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 6,80 - 6,95 (m, 3 H) 6,97 - 7,05 (m, 1 H) 7,20 - 7,33 (m, 1 H) 7,68 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 315[M+H] ⁺ , 337[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 212[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-249		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,32 (m, 3 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,07 - 4,18 (m, 2 H) 6,78 - 7,01 (m, 4 H) 7,28 - 7,40 (m, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 8,13 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 317[M-H] ⁻ .	

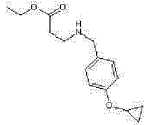
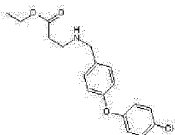
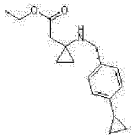
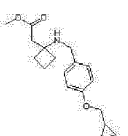
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-250		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,31 (m, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,78 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,73 6,84 (m, 2 H) 6,86 - 7,00 (m, 3 H) 7,20 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 314[M+H]⁺, 336[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 312[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-251		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,79 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,62 - 6,72 (m, 1 H) 6,73 - 6,82 (m, 2 H) 6,93 - 7,05 (m, 2 H) 7,16 - 7,36 (m, 3 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 318[M+H]⁺, 340[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 316[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-252		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,94 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,91 (s, 2 H) 4,07 - 4,22 (m, 2 H) 6,87 - 7,11 (m, 4 H) 7,17 - 7,33 (m, 2 H) 3,32 (d, J=2,8 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 319[M+H]⁺, 341[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 317[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-253		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 3 H) 2,34 (s, 3 H) 2,46 - 2,62 (m, 2 H) 2,94 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,06 - 4,21 (m, 2 H) 6,79 - 7,00 (m, 2 H) 7,10 - 7,18 (m, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 8,32 (dd, J=2,6, 0,9 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 315[M+H]⁺, 337[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 313[M-H]⁻.</p>	

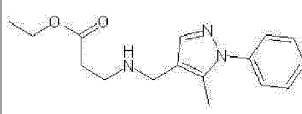
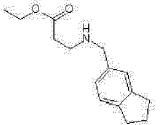
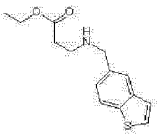
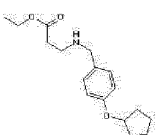
[Tabla 18-37]

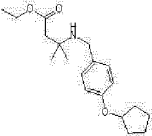
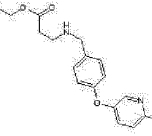
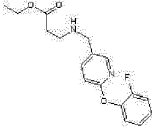
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-254		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,50 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,86 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,31 - 7,44 (m, 2 H) 7,44 - 7,59 (m, 3 H) 8,37 (d, J=1,7 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 351[M+H]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-255		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,61 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,93 (m, 1 H) 2,07 - 2,24 (m, 2 H) 2,37 - 2,49 (m, 2 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,52 - 4,72 (m, 1 H) 6,69 - 6,83 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 278[M+H]⁺, 300[M+Na]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-256		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,07 (s, 3 H) 2,56 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,13 - 7,41 (m, 4 H) 7,58 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 302[M+H]⁺, 324[M+Ha]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 300[M-H]⁻, 336[M+Cl]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-257		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,70 - 0,82 (m, 4 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,64 - 3,78 (m, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H).</p>	

ES 2 674 813 T3

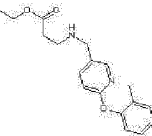
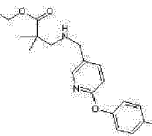
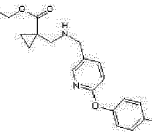
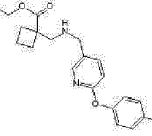
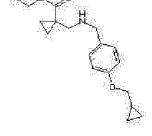
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 264[M+H] ⁺ , 286[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 262[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-258		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,83 - 7,02 (m, 4 H) 7,20 - 7,35 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 334[M+H] ⁺ , 356[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 332[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-259		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,44 - 0,55 (m, 2 H) 0,60 - 0,69 (m, 2 H) 0,69 - 0,77 (m, 2 H) 0,86 - 0,99 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,86 (tt, J=8,5, 5,1 Hz, 1 H) 2,49 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,95 - 7,05 (m, 2 H) 7,12 - 7,22 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 274[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-260		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,39 (m, 2 H) 0,57 - 0,69 (m, 2 H) 1,17 - 1,34 (m, 1 H) 1,71 - 1,94 (m, 2 H) 1,95 - 2,16 (m, 4 H) 2,72 (s, 2 H) 3,62 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 3,75 - 3,80 (m, 2 H) 6,81 - 6,87 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 304[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-38]

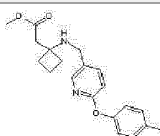
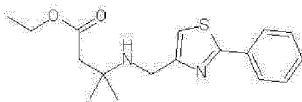
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-261		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,31 (s, 3 H) 2,56 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,95 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 4,15 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 7,32 - 7,52 (m, 5 H) 7,59 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 288[M+H] ⁺ , 310[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-262		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,06 (quin, J=7,4 Hz, 2 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,81 - 2,96 (m, 6 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ , 270[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-263		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,93 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 7,43 (dd, J=5,4, 0,5 Hz, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 264[M+H] ⁺ , 286[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-264		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,49 - 1,71 (m, 2 H) 1,71 - 1,99 (m, 6 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,66 - 4,80 (m, 1 H) 6,74 - 6,89 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-265		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 - 1,37 (m, 9 H) 1,51 - 1,94 (m, 8 H) 2,50 (s, 2 H) 3,64 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,68 - 4,80 (m, 1 H) 6,77 - 6,84	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		(m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-266		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,31 (m, 3 H) 2,45 - 2,58 (m, 5 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,07 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 8,29 (d, J=2,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-267		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,44 - 2,56 (m, 2 H) 2,81 - 2,91 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,91 - 6,97 (m, 1 H) 7,10 - 7,25 (m, 4 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 8,05 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ .	

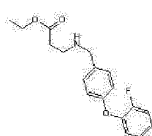
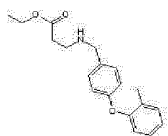
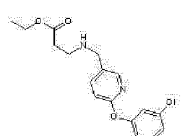
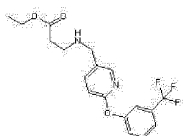
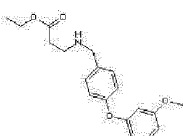
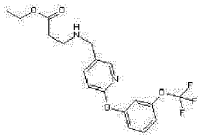
[Tabla 18-39]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-268		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 3 H) 2,18 (s, 3 H) 2,44 - 2,56 (m, 2 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,81 (dd, J=8,5, 0,7 Hz, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,08 - 7,30 (m, 3 H) 7,67 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=2,5, 0,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ , 337[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-269		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO -d) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,63 (s, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,11 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,84 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,96 - 7,08 (m, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 7,66 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-270		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,68 - 0,84 (m, 2 H) 1,11 - 1,34 (m, 5 H) 2,35 (s, 3 H) 2,69 (s, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,11 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,97 - 7,05 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,69 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-271		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,79 - 2,00 (m, 4 H) 2,25 - 2,51 (m, 5 H) 2,88 (s, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H) 7,66 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) -8,08 (d, J=2,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-272		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,39 (m, 2 H) 0,58 - 0,69 (m, 2 H) 0,84 - 0,92 (m, 2 H) 1,22 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,25 - 1,34 (m, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 3,79 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,11 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,83 - 6,91 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 304[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,72 - 1,95 (m, 2 H) 1,96 - 2,16 (m, 4 H) 2,34 (s, 3 H) 2,72 (s, 2 H)	

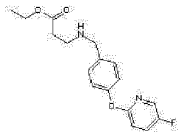
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
A-273		3,64 (s, 2 H) 3,68 (s, 3 H) 6,84 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,97 - 7,04 (m, 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,69 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-274		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 - 1,37 (m, 9 H) 2,53 (s, 2 H) 3,87 - 4,04 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 3 H) 7,90 - 7,97 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ .	

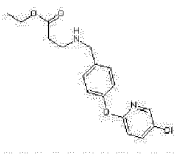
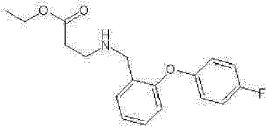
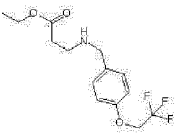
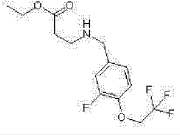
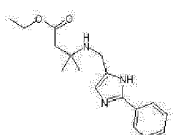
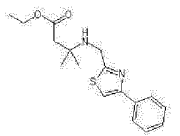
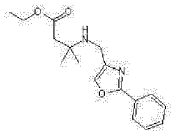
[Tabla 18-40]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-275		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,32 (m, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 2 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 6,98 - 7,22 (m, 4 H) 7,27 - 7,30 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 316[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-276		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,24 (s, 3 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,86 - 2,93 (m, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,79 - 6,92 (m, 3 H) 7,01 - 7,09 (m, 1 H) 7,11 - 7,19 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 314[M+H] ⁺ , 336[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 312[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-277		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,83 - 2,93 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,90 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,98 - 7,07 (m, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 1 H) 7,67 - 7,75 (m, 1 H) 8,12 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-278		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,30 (m, 3 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,84 - 2,93 (m, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,88 - 6,97 (m, 1 H) 7,28 - 7,26 (m, 1 H) 7,37 - 7,56 (m, 3 H) 7,75 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 369[M+H] ⁺ , 391[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-279		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,47 - 2,58 (m, 2 H) 2,85 - 2,96 (m, 2 H) 3,74 - 3,80 (m, 5 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,52 - 6,60 (m, 2 H) 6,64 (ddd, J=8,3, 2,4, 1,0 Hz, 1 H) 6,93 - 7,03 (m, 2 H) 7,16 - 7,32 (m, 3 H). MS ESI/APCI Dual posi: 330[M+H] ⁺ , 352[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 328[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-280		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,84 - 2,93 (m, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,08 - 4,25 (m, 2 H) 6,86 - 6,95 (m, 1 H) 7,00 - 7,12 (m, 3 H) 7,33 - 7,44 (m, 1 H) 7,74 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,06 - 8,08 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 385[M+H] ⁺ , 407[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 2,46 - 2,58 (m, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,05 -	

ES 2 674 813 T3

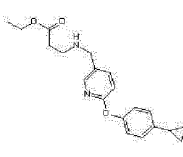
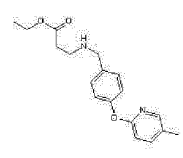
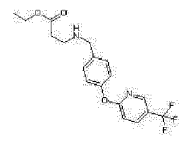
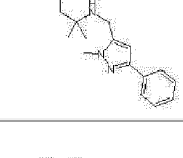
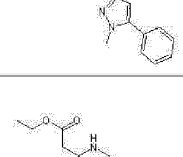
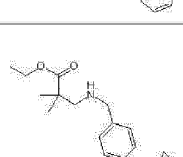
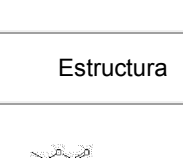
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
A-281		4,24 (m, 2 H) 6,79 - 6,93 (m, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 2 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 8,02 (d, J=3,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-41]

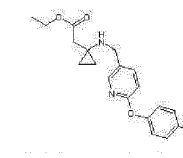
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-282		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,73 - 6,92 (m, 1 H) 7,00 - 7,13 (m, 2 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H) 7,56 - 7,70 (m, 1 H) 8,12 (dd, J=2,6, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 333[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-283		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,10 - 1,32 (m, 3 H) 2,40 - 2,61 (m, 2 H) 2,77 - 2,96 (m, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,02 - 4,21 (m, 2 H) 6,81 (dd, J=8,1, 1,2 Hz, 1 H) 6,88 - 7,14 (m, 5 H) 7,16 - 7,24 (m, 1 H) 7,40 (dd, J=7,5, 1,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 318[M+H] ⁺ , 340[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-284		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,34 (q, J=8,1 Hz, 2 H) 6,80 - 6,95 (m, 2 H) 7,17 - 7,35 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-285		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,40 (q, J=8,2 Hz, 2 H) 6,94 - 7,05 (m, 2 H) 7,13 (dd, J=11,8, 1,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-286		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,35 (m, 9 H) 2,54 (s, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 4,19 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 300[M-H] ⁻ , 336[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-287		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,32 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 4,07 - 4,23 (m, 4 H) 7,30 - 7,35 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 3 H) 7,87 (dd, J=8,3, 1,3 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-288		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,35 (m, 9 H) 2,52 (s, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,38 - 7,51 (m, 3 H) 7,60 (s, 1 H) 7,97 - 8,10 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 303[M+H] ⁺ , 325[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-42]

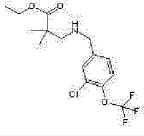
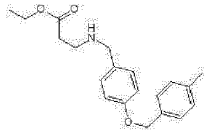
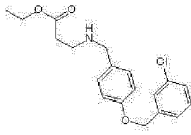
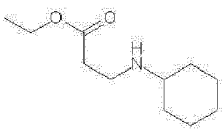
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-289		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,59 - 0,74 (m, 2 H) 0,86 - 1,02 (m, 2 H) 1,25 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,80 - 2,01 (m, 1 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,98 - 7,04 (m, 2 H) 7,04 - 7,12 (m, 2 H) 7,66 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,10 (d, J=2,3 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H]⁺, 363[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 339[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-290		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,73 - 6,84 (m, 1 H) 7,03 - 7,09 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H]⁺, 337[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 313[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-291		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,96 - 7,03 (m, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 8,40 - 8,47 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 369[M+H]⁺, 391[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 367[M-H]⁻, 403[M+Cl]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-292		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,32 (m, 9 H) 2,49 (s, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 3,93 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,46 (s, 1 H) 7,23 - 7,30 (m, 1 H) 7,33 - 7,40 (m, 2 H) 7,72 - 7,79 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 316[M+H]⁺, 338[M+Na]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-293		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,33 (m, 9 H) 2,52 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,27 (s, 1 H) 7,33 - 7,50 (m, 5 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 316[M+H]⁺, 338[M+Na]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-294		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,34 (m, 9 H) 2,23 (s, 3 H) 2,50 (s, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 3 H) 7,94 - 8,06 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 317[M+H]⁺, 339[M+Na]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-295		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,26 - 0,41 (m, 2 H) 0,57 - 0,70 (m, 2 H) 1,17 (s, 6 H) 1,20 - 1,26 (m, 4 H) 2,63 (s, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,81 - 6,87 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H]⁺.</p>	

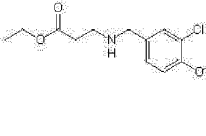
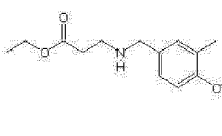
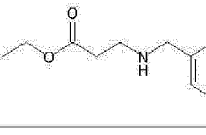
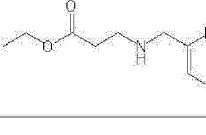
[Tabla 18-43]

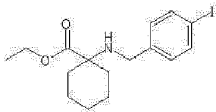
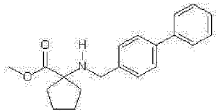
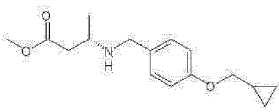
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-296		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,46 - 0,56 (m, 2 H) 0,66 - 0,76 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,49 (s, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,82 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 2 H) 7,63 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,5 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H]⁺.</p>	
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (s, 6 H) 1,24	

ES 2 674 813 T3

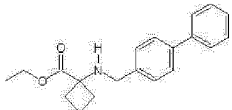
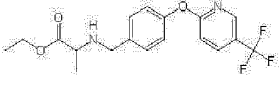
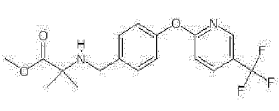
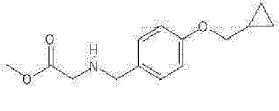
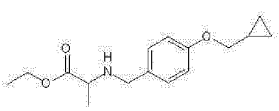
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-297		(t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,63 (s, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,23 - 7,25 (m, 2 H) 7,44 - 7,46 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-298		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 6,88 - 6,95 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 4 H) 7,29 - 7,35 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 328[M+H] ⁺ , 350[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 326[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-299		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,83 - 6,95 (m, 2 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,32 (m, 3 H) 7,42 - 7,45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 348[M+H] ⁺ , 370[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 346[M-H] ⁻ , 382[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-300		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 - 1,34 (m, 8 H) 1,58 - 1,65 (m, 1 H) 1,67 - 1,79 (m, 2 H) 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 2,36 - 2,54 (m, 3 H) 2,90 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 200[M+H] ⁺ .	

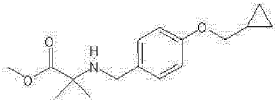
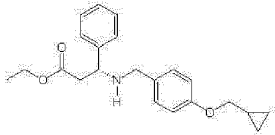
[Tabla 18-44]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-301		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,48 - 2,56 (m, 2 H) 2,84 - 2,91 (m, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,85 (s, 2 H) 6,92 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 367[M+H] ⁺ , 389[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 366[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-302		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,27 - 0,41 (m, 2 H) 0,54 - 0,66 (m, 2 H) 1,15 - 1,33 (m, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 2,44 - 2,58 (m, 2 H) 2,82 - 2,97 (m, 2 H) 3,70 (s, 2 H) 3,80 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,73 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 6,98 - 7,13 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-303		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 1 H) 8,31 (d, J=2,3 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 287[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-304		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,32 (m, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,08 - 4,21 (m, 2 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 7,77 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1 H) 8,61 (d, J=2,3 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 287[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-305		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 2,00 (m, 13 H) 3,52 (s, 2 H) 4,05 - 4,26 (m, 2 H) 7,10 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,4 Hz, 2 H).	

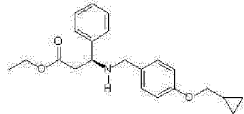
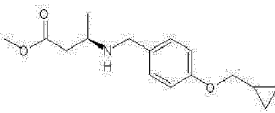
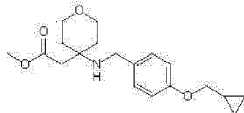
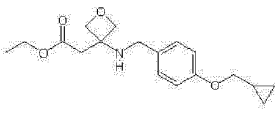
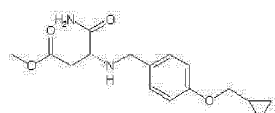
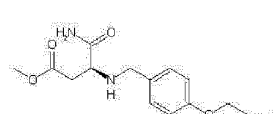
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 388[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-306		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,67 - 1,81 (m, 4 H) 1,81 - 1,90 (m, 2 H) 2,04 - 2,12 (m, 2 H) 3,65 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 7,30 - 7,35 (m, 1 H) 7,38 - 7,45 (m, 4 H) 7,51 - 7,60 (m, 4 H). MS ESI posi: 310[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-307		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 1,15 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,19 - 1,35 (m, 1 H) 2,33 - 2,55 (m, 2 H) 3,08 - 3,21 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,65 - 3,82 (m, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 278[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-45]

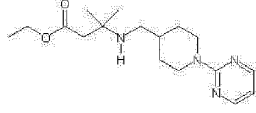
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-308		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,90 - 2,13 (m, 4 H) 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 4,21 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 4 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H). MS ESI posi: 310[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-309		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,39 (m, 6 H) 3,40 (q, J=7,1 Hz, 1 H) 3,69 (d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 4,21 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,00 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,06 - 7,14 (m, 2 H) 7,40 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,83 - 7,93 (m, 1 H) 8,40 - 8,48 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 369[M+H] ⁺ , 391[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 367[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-310		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,39 (s, 6 H) 3,65 (s, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,10 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,81 - 7,93 (m, 1 H) 8,37 - 8,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 262[M+H] ⁺ , 391[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 367[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-311		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,26 - 0,40 (m, 2 H) 0,56 - 0,70 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 1 H) 3,41 (s, 2 H) 3,62 - 3,88 (m, 7 H) 6,86 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,15 - 7,30 (m, 2). MS ESI/APCI Dual posi: 250[M+H] ⁺ , 272[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-312		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,27 - 0,42 (m, 2 H) 0,54 - 0,73 (m, 2 H) 1,15 - 1,36 (m, 7 H) 3,24 - 3,43 (m, 1 H) 3,54 - 3,65 (m, 1 H) 3,66 - 3,84 (m, 3 H) 4,19 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,91 (m, 2 H) 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 278[M+H] ⁺ , 300[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-313		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,37 (m, 2 H) 0,60 - 0,66 (m, 2 H) 1,18 - 1,33 (m, 1 H) 1,36 (s, 6 H) 3,54 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,23 (d, J=8,5 Hz, 2 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 278[M+H] ⁺ , 300[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-314		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,26 - 0,44 (m, 2 H) 0,56 - 0,69 (m, 2 H) 1,06 - 1,32 (m, 4 H) 2,46 - 2,78 (m, 2 H) 3,37 - 3,51 (m, 1 H) 3,53 - 3,63 (m, 1 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 3,97 - 4,19 (m, 3 H) 6,80 - 6,87 (m, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,23 - 7,37 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ , 376[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 352[M-H] ⁻ .	

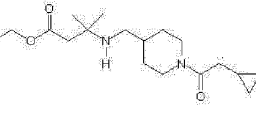
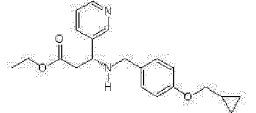
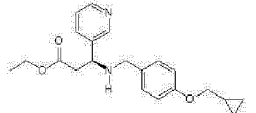
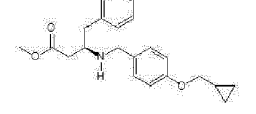
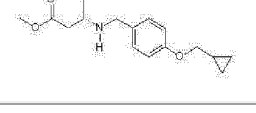
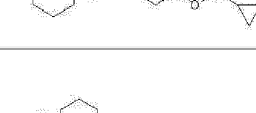

[Tabla 18-46]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-315		¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,24 - 0,40 (m, 2 H) 0,57 - 0,69 (m, 2 H) 1,18 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 1 H) 2,51 - 2,79 (m, 2 H) 3,38 - 3,51 (m, 1 H) 3,54 - 3,63 (m, 1 H) 3,78 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 4,02 - 4,17 (m, 3 H) 6,76 - 6,92 (m, 2 H) 7,16 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,23 - 7,42 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ , 376[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 352[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-316		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 1,15 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 1,19 - 1,35 (m, 1 H) 2,33 - 2,55 (m, 2 H) 3,08 - 3,21 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,65 - 3,82 (m, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 278[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-317		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 1,20 - 1,34 (m, 1 H) 1,64 - 1,71 (m, 4 H) 2,57 (s, 2 H) 3,58 - 3,70 (m, 7 H) 3,79 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,85 - 3,95 (m, 2 H) 6,83 - 6,90 (m, 2 H) 7,24 - 7,31 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 334[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-318		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,31 - 0,38 (m, 2 H) 0,60 - 0,68 (m, 2 H) 1,19 - 1,35 (m, 4 H) 2,96 (s, 2 H) 3,74 - 3,81 (m, 4 H) 4,11 - 4,21 (m, 2 H) 4,53 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,66 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 6,82 - 6,90 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-319		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,40 (m, 2 H) 0,60 - 0,70 (m, 2 H) 1,17 - 1,34 (m, 1 H) 2,76 - 2,82 (m, 2 H) 3,48 (dd, J=6,8, 4,9 Hz, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,73 (d, J=2,8 Hz, 2 H) 3,79 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 5,36 - 5,53 (m, 1 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H] ⁺ , 329[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-320		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,40 (m, 2 H) 0,58 - 0,70 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 1 H) 2,76 - 2,84 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 1 H) 3,69 (s, 3 H) 3,73 (d, J=2,6 Hz, 2 H) 3,79 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 5,42 (s ancho, 1 H) 6,80 - 6,94 (m, 2 H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H] ⁺ , 329[M+Na] ⁺ .	

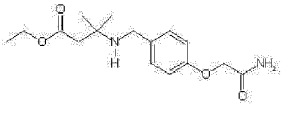
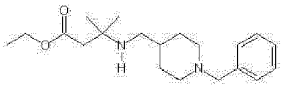
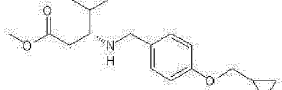
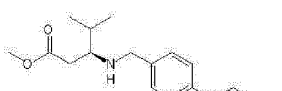
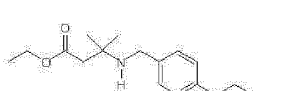


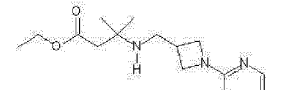
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-321		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,10 - 1,30 (m, 10 H) 1,57 - 1,78 (m, 1 H) 1,80 - 1,91 (m, 2 H) 2,38 - 2,47 (m, 4 H) 2,80 - 2,93 (m, 2 H) 4,08 - 4,18 (m, 2 H) 4,70 - 4,81 (m, 2 H) 6,42 (t, J=4,8 Hz, 1 H) 8,28 (d, J=4,8 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 321[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-47]

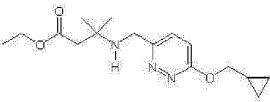
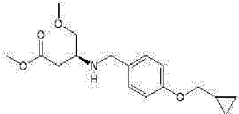
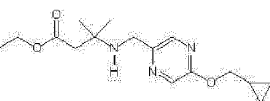
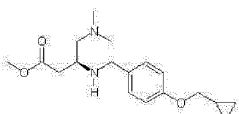
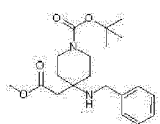
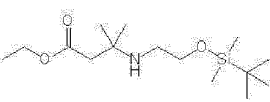
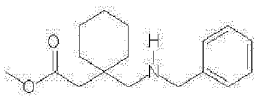
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-322		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,13 - 0,21 (m, 2 H) 0,51 - 0,59 (m, 2 H) 0,97 - 1,31 (m, 12 H) 1,53 - 1,69 (m, 1 H) 1,77 - 1,89 (m, 2 H) 2,24 - 2,29 (m, 2 H) 2,37 - 2,46 (m, 4 H) 2,48 - 2,62 (m, 1 H) 2,04 - 3,06 (m, 1 H) 3,78 - 3,89 (m, 1 H) 4,07 - 4,20 (m, 2 H) 4,59 - 4,70 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 325[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-323		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,28 - 0,43 (m, 2 H) 0,57 - 0,74 (m, 2 H) 1,12 - 1,33 (m, 4 H) 2,47 - 2,85 (m, 2 H) 3,40 - 3,52 (m, 1 H) 3,54 - 3,63 (m, 1 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,98 - 4,19 (m, 3 H) 6,76 - 6,89 (m, 2 H) 7,08 - 7,19 (m, 2 H) 7,29 (ddd, J=7,8, 4,8, 0,8 Hz, 1 H) 7,73 (dt, J=7,8, 2,0 Hz, 1 H) 8,48 - 8,62 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H] ⁺ , 377[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-324		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,28 - 0,43 (m, 2 H) 0,57 - 0,70 (m, 2 H) 1,13 - 1,33 (m, 4 H) 2,53 - 2,81 (m, 2 H) 3,41 - 3,52 (m, 1 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,02 - 4,18 (m, 3 H) 6,78 - 6,92 (m, 2 H) 7,14 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,73 (dt, J=7,9, 1,9 Hz, 1 H) 8,48 - 8,63 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H] ⁺ , 377[M+Ha] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-325		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,39 (m, 2 H) 0,58 - 0,68 (m, 2 H) 1,19 - 1,34 (m, 1 H) 2,42 (d, J=6,4 Hz, 2 H) 2,68 - 2,91 (m, 2 H) 3,21 - 3,32 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 6,78 - 6,86 (m, 2 H) 7,09 - 7,34 (m, 7 H). US ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-326		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,39 (m, 2 H) 0,58 - 0,68 (m, 2 H) 1,19 - 1,34 (m, 1 H) 2,42 (d, J=6,4 Hz, 2 H) 2,68 - 2,91 (m, 2 H) 8,21 - 8,33 (m, 1 H) 3,65 (s, 3 H) 3,71 - 3,81 (m, 4 H) 6,78 - 6,86 (m, 2 H) 7,09 - 7,34 (m, 7 H). MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-327		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,20 - 0,49 (m, 2 H) 0,56 - 0,72 (m, 2 H) 1,10 - 1,63 (m, 9 H) 1,91 - 2,18 (m, 2 H) 2,64 (s, 2 H) 3,68 (s, 5 H) 3,74 - 3,84 (m, 2 H) 8,84 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=8,7 Hz, 2 H). US ESI/APCI Dual posi: 332[M+H] ⁺ , 354[M+Ha] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-328		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,25 - 0,40 (m, 2 H) 0,56 - 0,69 (m, 2 H) 1,17 - 1,76 (m, 11 H) 2,52 (s, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,22 - 7,34 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 332[M+H] ⁺ , 354[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-48]

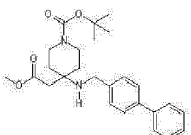
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-329		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 9 H) 2,50 (s, 2 H) 3,67 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,31 (d, J=8,7 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/kPCI Dual posi: 309[M+H]⁺, 331[M+Ha]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 307[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-330		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 (s, 6 H) 1,18 - 1,45 (m, 4 H) 1,59 - 1,79 (m, 4 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 2,35 - 2,44 (m, 4 H) 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,18 - 7,36 (m, 5 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-331		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,39 (m, 2 H) 0,58 - 0,67 (m, 2 H) 0,88 - 0,92 (m, 6 H) 1,19 - 1,34 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,27 - 2,50 (m, 2 H) 2,80 - 2,92 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 (s, 2 H) 3,75 - 3,82 (m, 2 H) 6,84 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H]⁺, 328[M+Ha]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-332		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,39 (m, 2 H) 0,59 - 0,69 (m, 2 H) 0,85 - 1,00 (m, 6 H) 1,18 - 1,35 (m, 1 H) 1,79 - 1,95 (m, 1 H) 2,26 - 2,50 (m, 2 H) 2,81 - 2,95 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 (s, 2 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H]⁺, 328[M+Ha]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-333		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,28 - 0,39 (m, 2 H) 0,56 - 0,63 (m, 2 H) 1,19 - 1,36 (m, 10 H) 2,50 (s, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 4,02 - 4,20 (m, 4 H) 6,73 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,61 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H]⁺, 329[M+Ha]⁺.</p>	
Ejemplo de Referencia A-334		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,38 (m, 2 H) 0,59 - 0,69 (m, 2 H) 1,15 - 1,35 (m, 1 H) 2,29 - 2,45 (m, 1 H) 2,62 - 2,75 (m, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 1 H) 3,70 - 3,74 (m, 2 H) 3,79 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,05 - 4,17 (m, 1 H) 4,29 - 4,40 (m, 1 H) 6,87 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,9 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+Ha]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 260[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-335		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,28 - 0,39 (m, 2 H) 0,58 - 0,69 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 1 H) 2,38 (dd, J=17,5, 4,7 Hz, 1 H) 2,65 - 2,73 (m, 1 H) 3,62 - 3,70 (m, 1 H) 3,73 (d, J=1,4 Hz, 2 H) 3,79 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,10 (dd, J=9,5, 4,1 Hz, 1 H) 4,36 (dd, J=9,5, 6,1 Hz, 1 H) 6,81 - 6,92 (m, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 260[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo de Referencia A-336		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 1,22 - 1,31 (m, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 2,71 - 2,81 (m, 1 H) 3,79 - 3,86 (m, 2 H) 4,07 - 4,27 (m, 6 H) 6,47 - 6,52 (m, 1 H) 8,28 - 8,32 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 293[M+H]⁺.</p>	

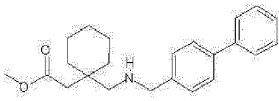
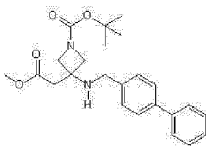
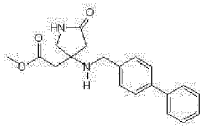
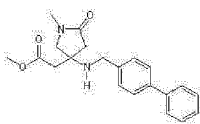
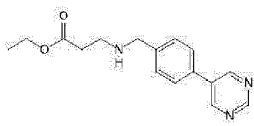
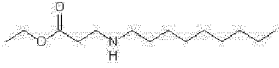
ES 2 674 813 T3

[Tabla 18-49]

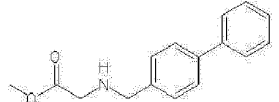
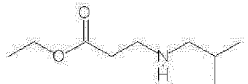
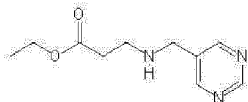
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-337		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,34 - 0,42 (m, 2 H) 0,59 - 0,67 (m, 2 H) 1,19 - 1,28 (m, 9 H) 1,28 - 1,41 (m, 1 H) 2,49 (s, 2 H) 3,28 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,32 (d, J=7,2 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,50 (d, J=9,0 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 308[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-338		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,38 (m, 2 H) 0,59 - 0,68 (m, 2 H) 1,18 - 1,33 (m, 1 H) 2,48 - 2,51 (m, 2 H) 3,14 - 3,27 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,34 - 3,47 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,70 - 3,82 (m, 4 H) 6,79 - 6,92 (m, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 308[M+H] ⁺ , 330[M+Ha] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 306[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-339		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,31 - 0,40 (m, 2 H) 0,57 - 0,67 (m, 2 H) 1,19 - 1,36 (m, 10 H) 2,51 (s, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,10 - 4,17 (m, 4 H) 8,09 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=1,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 308[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-340		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,27 - 0,39 (m, 2 H) 0,58 - 0,68 (m, 2 H) 1,18 - 1,35 (m, 1 H) 2,15 (s, 6 H) 2,16 - 2,28 (m, 2 H) 2,31 - 2,45 (m, 2 H) 2,49 - 2,56 (m, 1 H) 3,03 - 3,17 (m, 1 H) 3,67 (s, 3 H) 3,74 - 3,83 (m, 3 H) 6,85 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H). US ESI/APCI Dual posi: 321[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-341		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,49 - 1,57 (m, 2 H) 1,64 - 1,76 (m, 2 H) 2,49 - 2,57 (m, 2 H) 3,27 - 3,40 (m, 2 H) 3,61 - 3,78 (m, 7 H) 7,22 - 7,26 (m, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 2 H) 7,35 - 7,39 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 363[M+H] ⁺ , 385[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-342		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,06 (s, 6 H) 0,90 (s, 9 H) 1,18 (s, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,42 (s, 2 H) 2,66 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 3,70 (t, J=5,8 Hz, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H).	
Ejemplo de Referencia A-343		RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 - 1,46 (m, 10 H) 2,56 (s, 2 H) 2,86 - 2,96 (m, 2 H) 3,42 (s, 3 H) 4,12 - 4,19 (m, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 3 H) 7,59 - 7,66 (m, 2 H) 9,12 (s ancho, 2 H). US ESI/APCI Dual posi: 276[M+H] ⁺ .	HCl

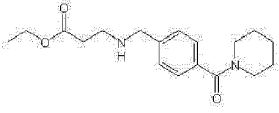
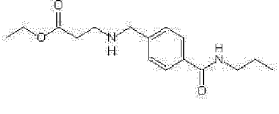
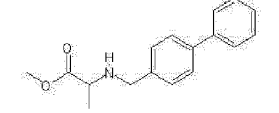
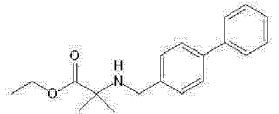
[Tabla 18-50]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-344		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,51 - 1,60 (m, 2 H) 1,67 - 1,78 (m, 2 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 3,31 - 3,42 (m, 2 H) 3,64 - 3,79 (m, 7 H) 7,32 - 7,36 (m, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 4 H) 7,53 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-345		RMN H^1 (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,32 - 1,61 (m, 10H) 2,61 (s, 2 H) 3,14 (s, 2 H) 3,64 (s, 3 H) 4,33 (s, 2 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,61 - 7,68 (m, 4	HCl

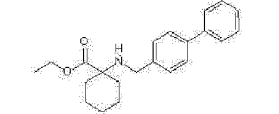
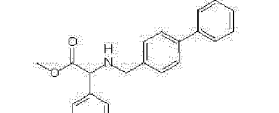
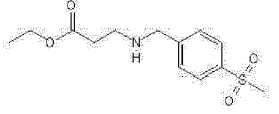
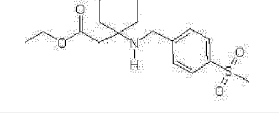
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		H) 7,71 - 7,77 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 352[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-346		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,45 (s, 9 H) 3,79 (s, 2 H) 3,85 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 3,94 (d, J=9,1 Hz, 2 H) 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,32 - 7,37 (m, 1 H) 7,39 - 7,47 (m, 4 H) 7,53 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ , 447[M+Ha] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 459[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-347		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,02 - 2,08 (m, 1 H) 2,39 - 2,48 (m, 1 H) 2,55 - 2,64 (m, 1 H) 2,92 - 2,91 (m, 2 H) 3,45 - 3,50 (m, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,75 - 3,80 (m, 2 H) 5,63 (s ancho, 1 H) 7,35 - 7,47 (m, 5 H) 7,53 - 7,61 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 339[M+H] ⁺ , 361[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 373[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-348		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,43 - 2,53 (m, 1 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 2,74 - 2,90 (m, 5 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,68 - 3,77 (m, 5 H) 7,32 - 7,47 (m, 5 H) 7,52 - 7,61 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 353[M+H] ⁺ , 375[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-349		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMOL-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,47 - 7,51 (m, 2 H) 7,53 - 7,57 (m, 2 H) 8,95 (s, 2 H) 9,20 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 286[M+H].	
Ejemplo de Referencia A-350		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,84 - 0,91 (m, 3 H) 1,21 - 1,34 (m, 15 H) 1,42 - 1,57 (m, 2 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,63 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 244[M+H] ⁺ .	

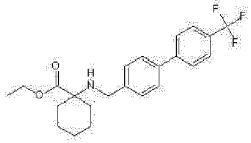
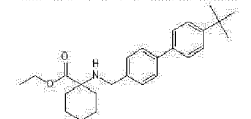
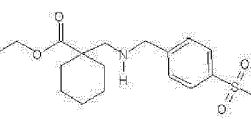
[Tabla 18-51]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-351		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,46 (s, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,85 (s, 2 H) 7,28 - 7,49 (m, 5 H) 7,52 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 256[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-352		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,90 (d, J=6,7 Hz, 6 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,66 - 1,82 (m, 1 H) 2,42 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 2,48 - 2,54, (m, 2 H) 2,83 - 2,89 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 174[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-353		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,00 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 8,72 (s, 2 H) 9,13 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 210[M+H] ⁺ .	

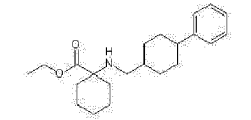
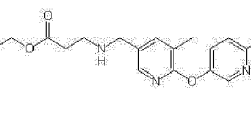
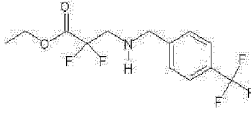
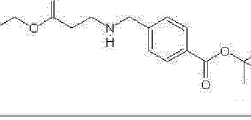
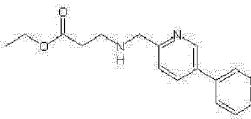
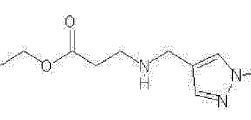
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-354		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,46 - 1,65 (m, 6 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 3,66 - 3,75 (m, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-355		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,25 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,60 - 1,67 (m, 2 H) 2,51 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,39 - 3,44 (m, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 6,03 - 6,11 (m, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 293[M+H] ⁺ , 315[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-356		RMN H^1 (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (d, J=6,9 Hz, 3 H) 3,39 - 3,47 (m, 1 H) 3,67 - 3,77 (m, 4 H) 3,81 - 3,88 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 4 H) 7,52 - 7,61 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 270[M+H] ⁺ , 292[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-357		RMN H^1 (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (m, 3 H) 1,38 (s, 6 H) 3,67 (s, 2 H) 4,18 - 4,24 (m, 2 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 4 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 298[M+H] ⁺ , 320[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-52]

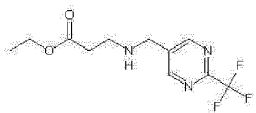
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-358		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 1,37 - 1,53 (m, 4 H) 1,60 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 - 1,81 (m, 2 H) 1,90 - 1,99 (m, 2 H) 3,63 (s, 2 H) 4,21 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 4 H) 7,52 - 7,60 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-359		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,70 (s, 3 H) 3,77 (s, 2 H) 4,43 (s, 1 H) 7,28 - 7,49 (m, 10 H) 7,51 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 332[M+H] ⁺ , 354[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-360		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,90 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,55 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,90 (d, J=8,4 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 266[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-361		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,27 (m, 3 H) 1,31 - 1,74 (m, 10 H) 2,50 (s, 2 H) 3,04 (s, 3 H) 3,78 (s, 2 H) 4,05 - 4,19 (m, 2 H) 7,61 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,88 (d, J=8,4 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 354[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-362		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,36 - 2,03 (m, 10 H) 3,65 (s, 2 H) 4,22 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,60 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 4 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 406[M+H] ⁺ , 428[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-363		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 2,03 (m, 22 H) 3,62 (s, 2 H) 4,21 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 7,33 - 7,62 (m, 8 H). MS ESI/APCI Dual posi : 394[M+H] ⁺ , 416[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-364		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,34 (m, 7 H) 1,35 - 1,58 (m, 4 H) 2,01 - 2,10 (m, 2 H) 2,65 (s, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,86 (s, 2 H) 4,17 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,88 (d, J=8,4 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 354[M+H] ⁺ , 376[M+Na] ⁺ .	

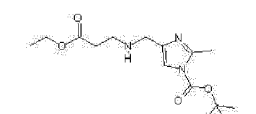
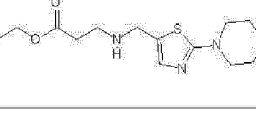
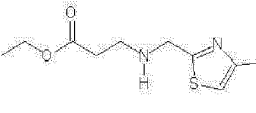
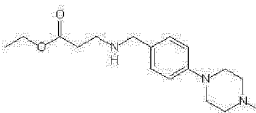
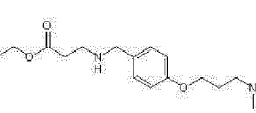
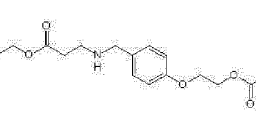
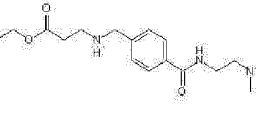
[Tabla 18-53]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-365		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,18 (m, 1 H) 1,20 - 1,80 (m, 16 H) 1,81 - 2,01 (m, 4 H) 2,24 - 2,35 (m, 1 H) 2,38 - 2,56 (m, 1 H) 4,18 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 7,08 - 7,37 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi : 344[M+H] ⁺ , 366[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-366		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,56 (s, 3 H) 2,88 (t, J=8,4 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,37 (dd, J=8,4, 2,8 Hz, 1 H) 7,54 - 7,57 (m, 1 H) 7,84 - 7,87 (m, 1 H) 8,34 (d, J=2,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 330[M+H] ⁺ , 352[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-367		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,41 (m, 3 H) 3,21 (t, J=13,3 Hz, 2 H) 3,87 - 3,97 (m, 2 H) 4,33 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,42 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,59 (d, J=7,9 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 312[M+H] ⁺ , 334[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-368		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,58 (s, 9 H) 2,44 - 2,58 (m, 2 H) 2,82 - 2,04 (m, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,09 - 4,21 (m, 2 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 308[M+H] ⁺ , 330[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-369		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,58 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,98 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,35 - 7,50 (m, 2 H) 7,81 - 7,95 (m, 2 H) 8,61 - 8,70 (m, 1 H) 8,73 - 8,89 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 286[M+H] ⁺ , 308[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-370		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,31 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 212[M+H] ⁺ , 234[M+Na] ⁺ .	

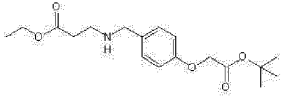
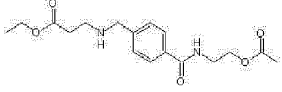
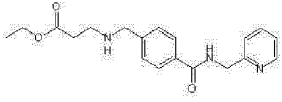
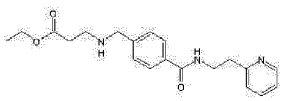
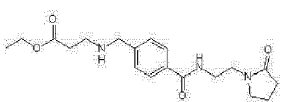
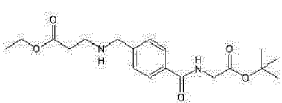
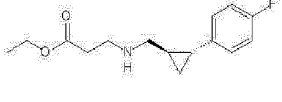
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-371		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,2 Hz, 2 H) 3,93 (d, J=0,6 Hz, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 8,88 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 278[M+H] ⁺ , 300[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-54]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-372		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,60 (s, 9 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,92 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 3,67 (d, J=0,9 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,18 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 312[M+H] ⁺ , 334[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 310[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-373		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,39 - 3,46 (m, 4 H) 3,76 - 3,83 (m, 4 H) 3,85 (d, J=0,9 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,00 (t, J=0,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 300[M+H] ⁺ , 322[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-374		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,32 (m, 3 H) 2,38 - 2,45 (m, 3 H) 2,49 - 2,58 (m, 2 H) 2,98 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,98 - 4,10 (m, 2 H) 4,10 - 4,21 (m, 2 H) 6,75 - 6,88 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 229[M+H] ⁺ , 251[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-375		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 1,31 (m, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,46 - 2,64 (m, 6 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,11 - 3,26 (m, 4 H) 3,72 (s, 2 H) 4,07 - 4,19 (m, 2 H) 6,80 - 6,97 (m, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 328[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-376		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,88 - 2,01 (m, 2 H) 2,26 (s, 6 H) 2,39 - 2,58 (m, 4 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,00 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,80 - 6,90 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 309[M+H] ⁺ , 331[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-377		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,30 (m, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,45 - 2,56 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,03 - 4,20 (m, 4 H) 4,37 - 4,48 (m, 2 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,24 (d, J=8,7 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 310[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-378		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,34 (s, 6 H) 2,53 - 2,67 (m, 4 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,51 - 3,63 (m, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,78 (d, J=8,5 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 322[M+H] ⁺ , 344[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 320[M-H] ⁻ .	

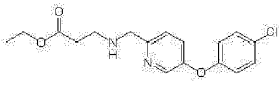
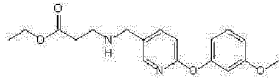
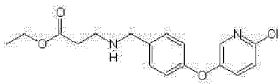
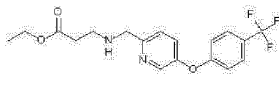
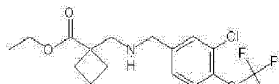
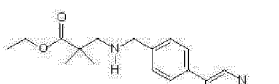
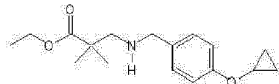
[Tabla 18-55]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-379		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,49 (s, 9 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 6,80 - 6,91 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 338[M+H] ⁺ , 360[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 336[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-380		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,10 (s, 3 H) 2,45 - 2,61 (m, 2 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 3,73 (q, J=5,5 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,25 - 4,35 (m, 2 H) 6,43 - 6,60 (m, 1 H) 7,40 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,73 (d, J=8,5 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 337[M+H] ⁺ , 359[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-381		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,50 - 2,56 (m, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,98 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,76 (d, J=4,8 Hz, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,33 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,56 (s ancho, 1 H) 7,64 - 7,75 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 2 H) 8,57 (dt, J=5,0, 0,9 Hz, 1 H). US ESI/APCI Dual posi : 342[M+H] ⁺ , 364[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 340[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-382		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 3,10 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,79 - 3,95 (m, 4 H) 4,06 - 4,23 (m, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 1 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 7,68 - 7,77 (m, 2 H) 8,51 - 8,60 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 356[M+H] ⁺ , 378[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 354[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-383		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,98 - 2,14 (m, 2 H) 2,34 - 2,43 (m, 2 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,44 - 3,68 (m, 6 H) 3,84 (8, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 7,33 - 7,41 (m, 2 H) 1,69 - 7,81 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 362[M+H] ⁺ , 384[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 360[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-384		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,51 (s, 9 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,08 - 4,21 (m, 4 H) 6,59 - 6,67 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,74 - 7,80 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 365[M+H] ⁺ , 387[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 363[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-385		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,76 - 0,92 (m, 2 H) 1,15 - 1,37 (m, 4 H) 1,66 - 1,76 (m, 1 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,58 - 2,74 (m, 2 H) 2,84 - 3,00 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,83 7,09 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi : 266[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-56]

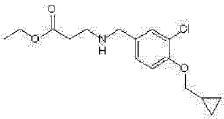
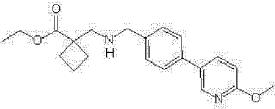
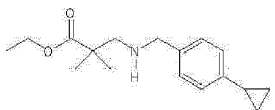
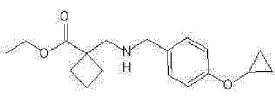
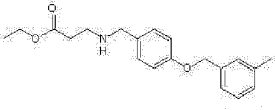
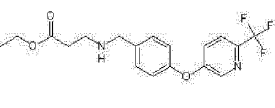
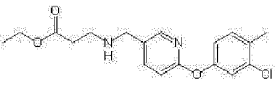
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t,	

ES 2 674 813 T3

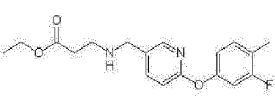
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-386		J=7,1 Hz, 3 H) 2,56 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,91 - 2,98 (m, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,15 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 6,94 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,22 - 7,35 (m, 4 H) 8,31 - 8,36 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 333[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-387		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,48 - 2,55 (m, 2 H) 2,84 - 2,93 (m, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,64 - 6,78 (m, 3 H) 6,83 - 6,90 (m 1 H) 7,25 - 7,33 (m, 1 H) 7,62 - 7,76 (m, 1 H) 8,07 - 8,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 331[M+H] ⁺ , 353[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 329[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-388		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,92 - 7,03 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 7,31 7,38 (m, 2 H) 8,10 - 8,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 333[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-389		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,57 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,96 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, H) 6,98 - 7,10 (m, 2 H) 7,30 - 7,41 (m, 2 H) 7,60 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 8,35 - 8,43 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 369[M+H] ⁺ , 391[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 367[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-390		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,82 - 2,03 (m, 4 H) 2,33 - 2,51 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 3,78 (s, 2 H) 4,12 - 4,25 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 366[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-391		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 1,31 (m, 9 H) 2,68 (s, 2 H) 3,83 (s, 2 H) 3,93 - 4,02 (m, 3 H) 4,08 - 4,19 (m, 2 H) 6,78 - 6,85 (m, 1 H) 7,35 - 7,51 (m, 4 H) 7,74 - 7,82 (m, 1 H) 8,35 - 8,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+H] ⁺ , 365[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-392		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,81 (m, 4 H) 1,18 (s, 6 H) 1,20 - 1,27 (m, 3 H) 2,62 - 2,67 (m, 2 H) 3,67 - 3,77 (m, 3 H) 4,07 - 4,17 (m, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 290[M-H] ⁻ .	

[Tabla 18-57]

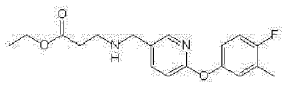
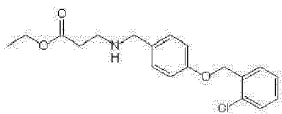
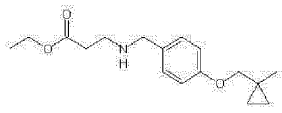
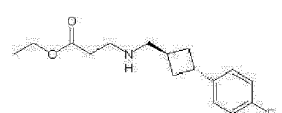
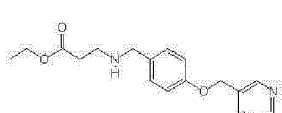
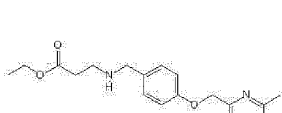
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-393		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 0,33 - 0,42 (m, 2 H) 0,57 - 0,70 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,26 - 1,39 (m, 1 H) 2,47 - 2,56 (m, 2 H) 2,81 - 2,92 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 3,87 (d, J=6,7 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,86 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J=8,4, 2,1 Hz, 1 H) 7,33 (d,	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		J=2,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-394		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,30 (m, 3 H) 1,85 - 2,03 (m, 4 H) 2,30 - 2,50 (m, 2 H) 2,93 (s, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,08 - 4,22 (m, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 6,73 - 6,85 (m, 1 H) 7,35 - 7,52 (m, 4 H) 7,75 - 7,83 (m, 1 H) 8,35 - 8,41 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-395		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,62 - 0,72 (m, 2 H) 0,89 - 0,98 (m, 2 H) 1,18 (s, 6 H) 1,23 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 2,64 (s, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,06 - 4,17 (m, 2 H) 6,98 - 7,05 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-396		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,71 - 0,82 (m, 4 H) 1,21 - 1,29 (m, 3 H) 1,81 - 2,03 (m, 4 H) 2,30 - 2,49 (m, 2 H) 2,89 (s, 2 H) 3,65 - 3,79 (m, 3 H) 4,16 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 304[M+H] ⁺ , 326[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-397		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 6,90 - 6,96 (m, 2 H) 7,10 - 7,16 (m, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 328[M+H] ⁺ , 350[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 326[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-398		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 - 2,97 (m, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,99 - 7,08 (m, 2 H) 7,27 - 7,43 (m, 3 H) 7,61 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,42 - 8,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 369[M+H] ⁺ , 391[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 367[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-399		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,48 - 2,56 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,82 - 6,99 (m, 2 H) 7,10 - 7,27 (m, 2 H) 7,70 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ , 371[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 347[M-H] ⁻ .	

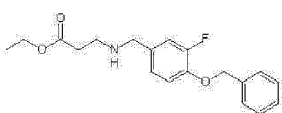
[Tabla 18-58]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-400		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,26 (d, J=1,9 Hz, 3 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,76 - 6,94 (m, 3 H) 7,11 - 7,22 (m, 1 H) 7,70 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ , 355[M+Na] ⁺ .	

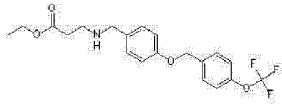
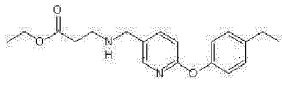
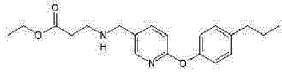
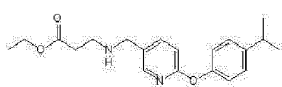
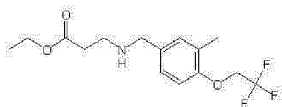
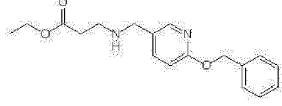
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 331[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-401		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 3 H) 2,27 (d, J=2,0 Hz, 3 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,78 - 7,08 (m, 4 H) 7,69 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,04 - 8,12 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ , 355[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 331[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-402		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 6,92 - 6,97 (m, 2 H) 7,23 - 7,30 (m, 4 H) 7,37 - 7,42 (m, 1 H) 7,53 - 7,58 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 348[M+H] ⁺ , 370[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 346[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-403		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,38 - 0,45 (m, 2 H) 0,49 - 0,58 (m, 2 H) 1,20 - 1,30 (m, 6 H) 1,61 - 1,71 (m, 1 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,68 - 3,75 (m, 4 H) 4,13 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,81 - 6,89 (m, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-404		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,31 (m, 3 H) 2,05 - 2,32 (m, 4 H) 2,35 - 2,62 (m, 3 H) 2,83 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 2,88 - 2,96 (m, 2 H) 3,42 - 3,67 (m, 1 H) 4,04 - 4,24 (m, 2 H) 6,89 - 7,05 (m, 2 H) 7,09 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 280[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-405		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,89 - 6,96 (m, 2 H) 7,22 - 7,28 (m, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 1 H) 7,75 - 7,81 (m, 1 H) 8,58 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,68 (d, J=1,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ , 337[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 313[M-H] ⁻ , 349[M+Cl] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-406		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,57 (s, 3 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 7,07 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H) 7,32 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,59 (t, J=7,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H] ⁺ , 351[M+Na] ⁺ .	

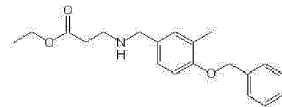
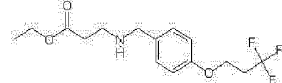
[Tabla 18-59]

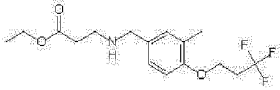
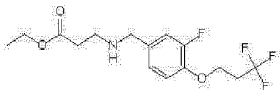
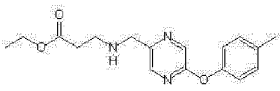
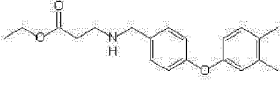
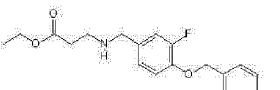
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-407		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,89 - 6,97 (m, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 332[M+H] ⁺ , 354[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 330[M-H] ⁻ .	

ES 2 674 813 T3

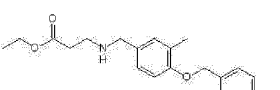
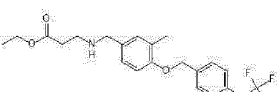
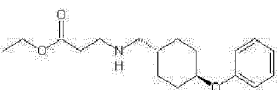
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-408		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,89 - 6,95 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 4 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 398[M+H] ⁺ , 420[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 396[M-H] ⁻ , 432[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-409		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,32 (m, 6 H) 2,43 - 2,57 (m, 2 H) 2,66 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,67 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,10 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-410		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,19 - 1,32 (m, 3 H) 1,60 - 1,74 (m, 2 H) 2,44 - 2,66 (m, 4 H) 2,79 - 2,96 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 6,84 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H) 7,12 - 7,28 (m, 2 H) 7,67 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,00 - 8,19 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-411		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,30 (m, 9 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,79 - 2,99 (m, 3 H) 3,75 (s, 2 H) 4,08 - 4,20 (m, 2 H) 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,04 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,14 - 7,34 (m, 2 H) 7,67 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-412		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,33 (m, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 2,47 - 2,59 (m, 2 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,05 - 4,20 (m, 2 H) 4,33 (q, J=8,1 Hz, 2 H) 6,74 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,04 - 7,18 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-413		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,37 (s, 2 H) 6,78 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 3 H) 7,43 - 7,49 (m, 2 H) 7,59 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,5 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ , 337[M+Na] ⁺ .	

[Tabla 18-60]

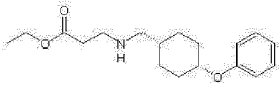
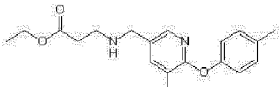
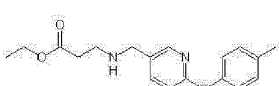

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-414		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,83 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,28 - 7,47 (m, 5 H),	
		MS ESI/APCI Dual posi: 328[M+H] ⁺ , 350[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 326[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-415		RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,48 - 2,55 (m, 2 H) 2,56 - 2,70 (m, 2 H) 2,8,8 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,07 - 4,23 (m, 4 H) 6,82 - 6,89 (m, 2 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-416		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 2,48 - 2,55 (m, 2 H) 2,56 - 2,72 (m, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,08 - 4,23 (m, 4 H) 6,69 - 6,78 (m, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-417		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,59 - 2,74 (m, 2 H) 2,82 - 2,90 (m, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,25 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 6,98 - 7,15 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-418		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 2 H) 7,93 - 8,19 (m, 1 H) 8,34 (d, J=1,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 316[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-419		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,23 (s, 6 H) 2,32 - 2,70 (m, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,77 (s, 2 H) 4,01 - 4,25 (m, 2 H) 6,70 - 6,77 (m, 1 H) 6,78 - 6,84 (m, 1 H) 6,87 - 6,99 (m, 2 H) 7,07 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,17 - 7,34 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 328[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-420		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,86 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 6,89 - 6,99 (m, 2 H) 7,04 - 7,11 (m, 1 H) 7,18 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=8,0 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 346[M+H] ⁺ , 368[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 344[M-H] ⁻ .	

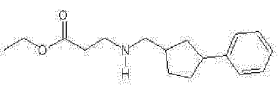
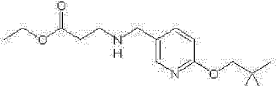

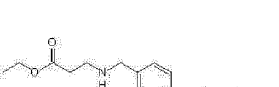
[Tabla 18-61]

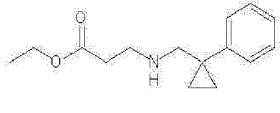
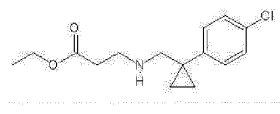
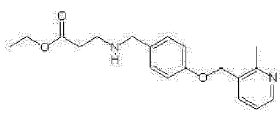
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-421		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,26 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,81 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,02 - 7,14 (m, 4 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 346[M+H] ⁺ , 368[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 344[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-422		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,27 (s, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,80 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ , 434[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 410[M-H] ⁻ , 446[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-423		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,10 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,37 - 1,56 (m, 3 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 2,14 - 2,23 (m, 2 H) 2,46 - 2,56 (m, 4 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,10 - 4,20 (m, 3 H) 6,86 - 6,95 (m, 3 H) 7,22 - 7,29 (m, 2 H).	

ES 2 674 813 T3

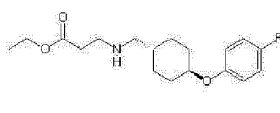
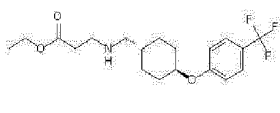
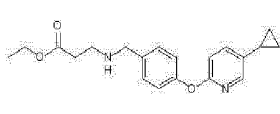
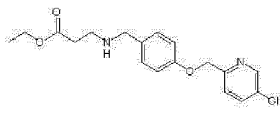
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-424		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 3 H) 1,34 - 1,71 (m, 7 H) 1,93 - 2,10 (m, 2 H) 2,44 - 2,58 (m, 4 H) 2,80 - 2,96 (m, 2 H) 4,04 - 4,23 (m, 2 H) 4,47 - 4,59 (m, 1 H) 6,83 - 6,99 (m, 3 H) 7,19 - 7,34 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-425		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,51 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,78 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-426		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,36 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,99 - 7,09 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,47 - 7,56 (m, 1 H) 7,82 (d, J=2,0 H 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-427		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,32 (s, 3 H) 2,40 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 7,01 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,15 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=2,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 369[M+H] ⁺ , 389[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 365[M-H] ⁻ .	

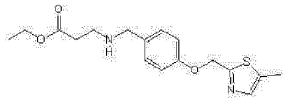
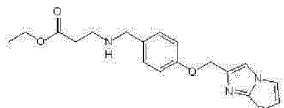
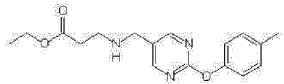
[Tabla 18-62]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-428		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,40 (m, 4 H) 1,58 - 1,92 (m, 3 H) 1,94 - 2,40 (m, 3 H) 2,46 - 2,57 (m, 2 H) 2,58 - 2,67 (m, 2 H) 2,83 - 2,96 (m, 2 H) 3,00 - 3,17 (m, 1 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,12 - 7,33 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi : 276[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-429		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,36 - 0,43 (m, 2 H) 0,51 - 0,58 (m, 2 H) 1,10 - 1,29 (m, 6 H) 2,51 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,09 - 4,18 (m, 2 H) 6,75 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=2,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 293[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-430		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,06 - 0,16 (m, 2 H) 0,39 - 0,52 (m, 2 H) 0,73 - 0,90 (m, 1 H) 1,20 - 1,32 (m, 3 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H) 2,44 - 2,57 (m, 2 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 3,72 (s, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 2 H) 4,34 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 6,70 (d, J=9,4 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,01 - 8,09 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 293[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-431		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,38 - 2,44 (m, 2 H) 2,46 (s, 3 H) 2,64 - 2,71 (m, 2 H) 3,60 (s, 2 H) 4,04 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,27 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,73 (dd, J=7,9, 2,2 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,2 Hz, 1 H).	

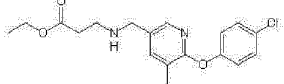
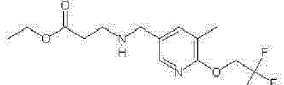
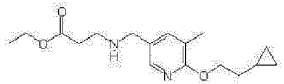
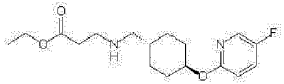
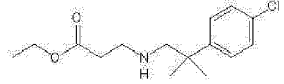
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H] ⁺ , 351[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 327[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-432		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,81 (m, 2 H) 0,82 - 0,89 (m, 2 H) 1,20 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,43 (t, J=6,7 Hz, 3 H) 2,78 (s, 2 H) 2,86 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 4,08 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 1 H) 7,25 - 7,38 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 248[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-433		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,86 (m, 4 H) 1,21 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,43 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,76 (s, 2 H) 2,85 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,09 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,33 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 282[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-443		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,38 - 2,44 (m, 2 H) 2,64 - 2,72 (m, 2 H) 3,61 (s, 2 H) 4,04 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,95 - 7,02 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 3 H) 7,77 (dd, J=7,7, 1,8 Hz, 1 H) 8,40 (dd, J=4,9, 1,8 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H] ⁺ , 351[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 327[M-H] ⁻ .	

[Tabla 18-63]

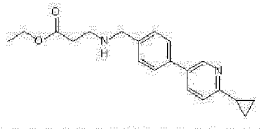
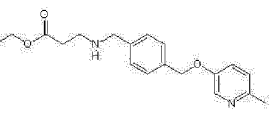
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-435		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,13 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,62 (m, 3 H) 1,83 - 1,05 (m, 2 H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,43 - 2,57 (m, 4 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 3,98 - 4,10 (m, 1 H) 4,10 - 4,20 (m, 2 H) 6,79 - 6,87 (m, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-436		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,96 - 1,17 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,37 - 1,67 (m, 3 H) 1,85 - 1,99 (m, 2 H) 2,10 - 2,25 (m, 2 H) 2,46 - 2,59 (m, 4 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,05 = 4,30 (m, 3 H) 6,87 - 6,99 (m, 2 H) 7,45 - 7,58 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 374[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-437		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,58 - 0,71 (m, 2 H) 0,90 - 1,02 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,78 - 1,93 (m, 1 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,75 - 6,83 (m, 1 H) 7,00 - 7,10 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 3 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-438		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,17 (s, 2 H) 6,99 - 6,95 (m, 3 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,48 (dd, J=8,4, 0,7 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J=8,4, 2,4 Hz, 1 H) 8,55 (dd, J=2,4, 0,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 249[M+H] ⁺ , 371[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 349[M-H] ⁻ , 383[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t,	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Referencia A-439		1=7,1 Hz, 3 H) 2,46 (d, J=1,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6-5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,28 (s, 2 H) 6,93 - 6,98 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,41 (q, J=1,1 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 333[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-440		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,74 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,83 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 6,96 - 7,00 (m, 2 H) 7,20 - 7,30 (m, 2 H) 7,39 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 7,51 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 360[M+H] ⁺ , 382[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 358[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-441		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,30 (m, 3 H) 2,37 (s, 3 H) 2,44 - 2,60 (m, 2 H) 2,88 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,76 (s, 2 H) 4,08 - 4,20 (m, 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 8,49 (s, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 316[M+H] ⁺ .	

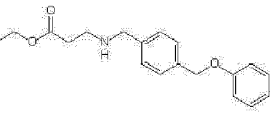
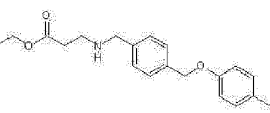
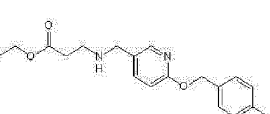
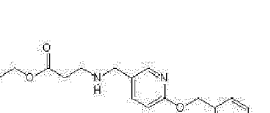
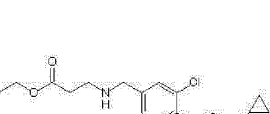
[Tabla 18-64]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-442		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,32 (m, 3 H) 2,05 (s, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,55 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 2 H) 3,67 - 3,19 (m, 5 H) 4,06 - 4,22 (m, 2 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,30 - 7,37 (m, 2 H) 7,56 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 7,89 (d, J=1,9 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-443		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 2,45 - 3,56 (m, 2 H) 2,83 - 2,94 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,75 (q, J=8,7 Hz, 2 H) 7,41 - 7,49 (m, 1 H) 7,83 - 7,91 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 321[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-444		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,08 - 0,17 (m, 2 H) 0,39 - 0,51 (m, 2 H) 0,75 - 0,91 (m, 1 H) 1,18 - 1,30 (m, 3 H) 1,61 - 1,74 (m, 2 H) 2,15 - 2,22 (m, 3 H) 2,47 - 2,58 (m, 2 H) 2,81 - 2,94 (m, 2 H) 3,68 (s, 2 H) 4,06 - 4,20 (m, 2 H) 4,36 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-445		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,21 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,33 - 1,82 (m, 3 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 2,09 - 2,24 (m, 2 H) 2,42 - 2,60 (m, 4 H) 2,87 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,79 - 4,95 (m, 1 H) 6,53 - 6,70 (m, 1 H) 7,22 - 7,37 (m, 1 H) 7,92 - 8,01 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 325LM+HJ ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-446		¹ H NMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,31 (s, 6 H) 2,40 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,71 (s, 2 H) 2,80 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,07 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 7,37 - 7,46 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 284[M+H] ⁺ .	

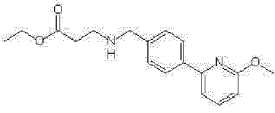
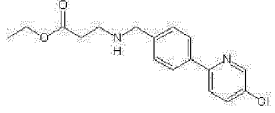
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-447		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,97 - 1,11 (m, 4 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,01 - 2,16 (m, 1 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,85 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 7,67 - 7,77 (m, 1 H) 8,61 - 8,73 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-448		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,49 (s, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 7,03 - 7,07 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,32 - 7,41 (m, 4 H) 8,24 - 8,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H] ⁺ , 351[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 327[M-H] ⁻ , 363[M+Cl] ⁻ .	

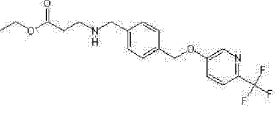
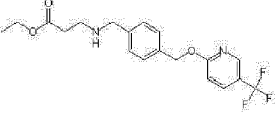
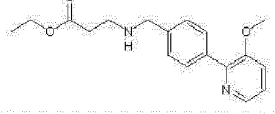
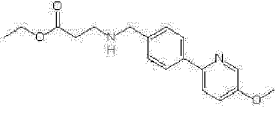
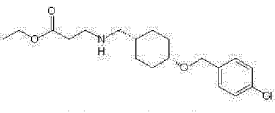
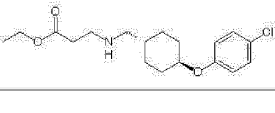
[Tabla 18-65]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-449		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,94 - 7,01 (m, 3 H) 7,27 - 7,42 (m, 6 H). MS ESI/APCI Dual posi: 314[M+H] ⁺ , 336[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 312[M-H] ⁻ , 348[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-450		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,89 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,81 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 7,05 7,11 (m, 2 H) 7,20 - 7,41 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 328[M+H] ⁺ , 350[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 326[M-H] ⁻ , 362[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-451		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 6,76 (dd, J=8,5, 0,5 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,35 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,58 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=2,4, 0,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 329[M+H] ⁺ , 351[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-452		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,77 (dd, J=8,5, 0,5 Hz, 1 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,60 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=2,5, 0,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ , 371[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 347[M-H] ⁻ , 383[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia A-453		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,08 - 0,17 (m, 2 H) 0,41 - 0,53 (m, 2 H) 0,76 - 0,93 (m, 1 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,66 - 1,76 (m, 2 H) 2,44 - 2,57 (m, 2 H) 2,77 - 2,94 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,39 - 4,47 (m, 2 H) 7,66 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=2,2 Hz, 1 H)	

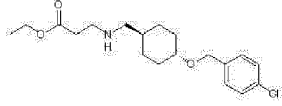
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 327[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-454		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 4,04 (s, 3 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,65 - 6,71 (m, 1 H) 7,30 - 7,36 (m, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,57 - 7,68 (m, 1 H) 7,96 - 8,05 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-455		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,39 - 7,47 (m, 2 H) 7,63 - 7,77 (m, 2 H) 7,89 - 7,96 (m, 2 H) 8,60 - 8,66 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 319[M+H] ⁺ .	

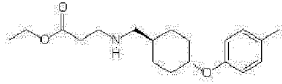
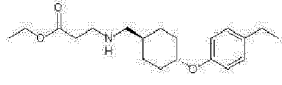
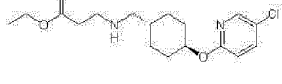
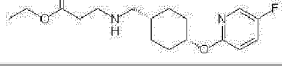
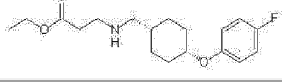
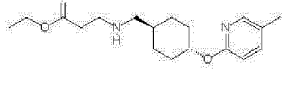
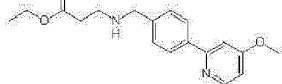
[Tabla 18-66]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-456		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 7,29 - 7,40 (m, 5 H) 7,56 - 7,84 (m, 1 H) 8,43 - 8,48 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H].	
Ejemplo de Referencia A-457		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,53 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,82 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 6,84 - 6,89 (m, 1 H) 7,31 - 7,37 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,74 - 7,80 (m, 1 H) 8,43 - 8,47 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H].	
Ejemplo de Referencia A-458		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,92 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,83 - 3,87 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,21 - 7,30 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,62 - 7,71 (m, 1 H) 7,85 - 7,93 (m, 2 H) 8,36 - 8,42 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-459		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 2,95 - 3,08 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,98 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,19 - 7,54 (m, 4 H) 7,85 - 7,96 (m, 2 H) 8,28 - 8,34 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 315[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-460		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,31 - 1,60 (m, 5 H) 1,79 - 1,96 (m, 4 H) 2,47 - 2,57 (m, 4 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,57 - 3,65 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 7,26 - 7,31 (m, 4 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-461		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,15 (m, 2 H) 1,19 - 1,64 (m, 4 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,08 - 2,21 (m, 2 H) 2,44 - 2,57 (m, 4 H) 2,80 - 2,92 (m, 2 H) 4,02 - 4,27 (m, 4 H) 6,76 - 6,86 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H).	

ES 2 674 813 T3

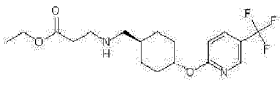
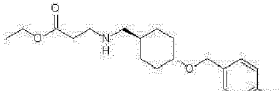
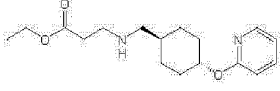
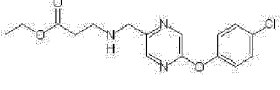
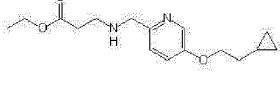
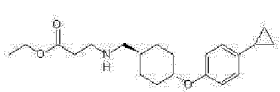
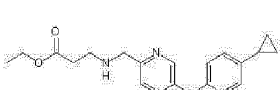
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 340[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-462		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,85 - 1,04 (m, 2 H) 1,20 - 1,58 (m, 6 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,03 - 2,16 (m, 2 H) 2,42 - 2,58 (m, 4 H) 2,86 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,20 - 3,35 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,1Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,25 - 7,35 (m, 4 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 354[M+H] ⁺ .	

[Tabla 18-67]

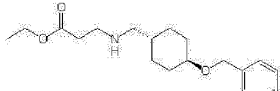
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-463		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 - 1,13 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,59 (m, 3 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 2,00 - 2,22 (m, 2 H) 2,27 (s, 3 H) 2,44 - 2,56 (m, 4 H) 2,81 - 2,22 (m, 2 H) 4,01 - 4,22 (m, 3 H) 8,74 - 6,85 (m, 2 H) 7,01 - 7,11 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-464		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 1,13 (m, 2 H) 1,15 - 1,31 (m, 6 H) 1,33 - 1,62 (m, 3 H) 1,81 - 1,95 (m, 2 H) 2,10 - 2,24 (m, 2 H) 2,44 - 2,65 (m, 6 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 4,03 - 4,22 (m; 3 H) 6,77 - 6,86 (m, 2 H) 7,05 - 7,13 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 334[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-465		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,62 (m, 3 H) 1,80 - 1,94 (m, 2 H) 2,07 - 2,23 (m, 2 H) 2,42 - 2,60 (m, 4 H) 2,87 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,80 - 4,99 (m, 1 H) 6,57 - 6,68 (m, 1 H) 9,40 - 7,55 (m, 1 H) 8,00 - 8,11 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-466		MS ESI/APCI Dual posi : 325[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-467		MS ESI/APCI Dual posi: 324[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-468		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 - 1,20 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,33 - 1,60 (m, 3 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 2,10 - 2,27 (m, 5 H) 2,43 - 2,58 (m, 4 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,82 - 4,99 (m, 1 H) 6,53 - 6,64 (m, 1 H) 7,30 - 7,41 (m, 1 H) 7,88 - 7,98 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 321[H+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-469		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,54 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,86 (s, 2 H) 3,91 (s, 3 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,72 - 6,80 (m, 1 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H) 7,87 - 7,98 (m, 2 H) 8,46 - 8,55 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 315[M+H] ⁺ .	

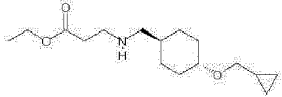
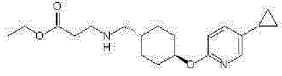
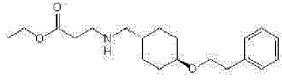
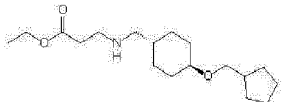
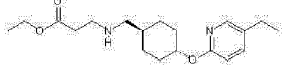
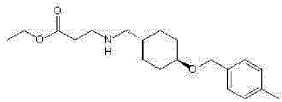
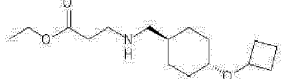
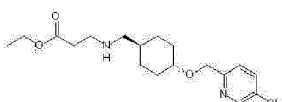
[Tabla 18-68]

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-470		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 - 1,21 (m, 2 H) 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,35 - 1,62 (m, 3 H) 1,82 - 1,97 (m, 2 H) 2,10 - 2,26 (m, 2 H) 2,43 - 2,58 (m, 4 H) 2,82 - 2,93 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,93 - 5,10 (m, 1 H) 6,70 - 6,79 (m, 1 H) 7,68 - 7,79 (m, 1 H) 8,36 - 8,45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 375[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-4711		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,84 - 1,04 (m, 2 H) 1,20 - 1,54 (m, 6 H) 1,77 - 1,91 (m, 2 H) 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 2,41 - 2,55 (m, 4 H) 2,81 - 2,89 (m, 2 H) 3,21 - 8,35 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 8,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 338[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-472		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 - 1,21 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,35 - 1,66 (m, 3 H) 1,14 - 1,95 (m, 2 H) 2,11 - 2,25 (m, 2 H) 2,44 - 2,60 (m, 4 H) 2,80 - 2,94 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,89 - 5,04 (m, 1 H) 6,62 - 6,71 (m, 1 H) 6,76 - 6,86 (m, 1 H) 7,49 - 7,59 (m, 1 H) 8,08 - 8,18 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 307[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-473		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,29 (m, 3 H) 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 2,94 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,92 (s, 2 H) 4,09 - 4,21 (m, 2 H) 7,10 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 7,36 (d, J=9,0 Hz, 2 H) 8,07 - 8,11 (m, 1 H) 8,38 (d, J=1,4 Hz, 1 H). NS ESI/APCI Dual posi : 336[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-474		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,09 - 0,17 (m, 2 H) 0,46 - 0,54 (m, 3 H) 0,77 - 0,93 (m, 1 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,60 (q, J=6,7 Hz, 2 H) 2,56 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,93 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,06 (t, J=6,7 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,14 - 7,19 (m, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 1 H) 8,25 (dd, J=2,8, 0,6 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 293[M+H] ⁺ , 315[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-475		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,54 - 0,66 (m, 2 H) 0,84 - 0,93 (m, 2 H) 0,95 - 1,14 (m, 2 H) 1,21 - 1,31 (m, 3 H) 1,33 - 1,61 (m, 3 H) 1,78 - 1,95 (m, 3 H) 2,08 - 2,24 (m, 2 H) 2,43 - 2,57 (m, 4 H) 2,82 - 2,92 (m, 2 H) 4,01 - 4,22 (m, 3 H) 6,75 - 6,83 (m, 2 H) 6,94 - 7,01 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 346[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-476		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,63 - 0,75 (m, 2 H) 0,90 - 1,01 (m, 2 H) 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,85 - 1,97 (m, 1 H) 2,49 - 2,59 (m, 2 H) 2,88 - 2,97 (m, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,08 - 4,21 (m, 2 H) 8,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,08 7,16 (m, 2 H) 7,98 - 8,19 (m, 1 H) 8,84 (d, J=1,4 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 342[M+H] ⁺ .	

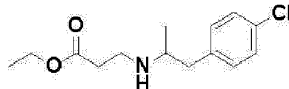
[Tabla 18-69]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia A-477		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,84 - 1,02 (m, 2 H) 1,20 - 1,54 (m, 6 H) 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 2,06 - 2,18 (m, 2 H) 2,40 - 2,58 (m, 4 H) 2,81 - 2,89 (m, 2 H) 3,21 - 3,37 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,24 - 7,37 (m, 5 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 320[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-478		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,13 - 0,24 (m, 2 H) 0,43 - 0,59 (m, 2 H) 0,82 - 1,12 (m, 3 H) 1,15 - 1,32 (m, 5 H) 1,34 - 1,53 (m, 1 H) 1,75 - 1,89 (m, 2 H) 1,98 - 2,11 (m, 2 H) 2,40 - 2,56 (m, 4 H) 2,81 - 2,90 (m, 2 H) 3,12 - 3,24 (m, 1 H) 3,29 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 284[M+H] ⁺ , 306[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-479		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,52 - 0,66 (m, 2 H) 0,85 - 0,98 (m, 2 H) 1,02 - 1,56 (m, 8 H) 1,75 - 1,94 (m, 3 H) 2,09 - 2,25 (m, 2 H) 2,42 - 2,62 (m, 4 H) 2,79 - 2,95 (m, 2 H) 4,06 - 4,24 (m, 2 H) 4,82 - 4,99 (m, 1 H) 6,54 - 6,63 (m, 1 H) 7,18 - 7,26 (m, 1 H) 7,91 - 7,98 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 347[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-480		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,82 - 1,02 (m, 2 H) 1,12 - 1,31 (m, 5 H) 1,33 - 1,53 (m, 1 H) 1,71 - 1,87 (m, 2 H) 1,98 - 2,10 (m, 2 H) 2,39 - 2,57 (m, 4 H) 2,79 - 2,92 (m, 4 H) 3,11 - 3,25 (m, 1 H) 3,66 (t, J=7,5 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,15 - 7,33 (m, 5 H).	
		NS ESI/APCI Dual posi : 334[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-481		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,80 - 1,04 (m, 2 H) 1,12 - 1,30 (m, 6 H) 1,35 - 1,63 (m, 6 H) 1,64 - 1,87 (m, 4 H) 1,97 - 2,19 (m, 3 H) 2,40 - 2,56 (m, 4 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 1 H) 3,31 (d, J=7,3 Hz, 2 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 312[M+H] ⁺ , 334[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-482		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,94 - 1,60 (m, 11 H) 1,77 - 1,95 (m, 2 H) 2,07 - 2,27 (m, 2 H) 2,40 - 2,65 (m, 6 H) 2,76 - 2,95 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 4,81 - 5,04 (m, 1 H) 6,54 - 6,67 (m, 1 H) 7,31 - 7,44 (m, 1 H) 7,89 - 8,00 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 335[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-483		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,78 - 1,06 (m, 2 H) 1,14 - 1,57 (m, 6 H) 1,74 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 - 2,19 (m, 2 H) 2,33 (s, 3 H) 2,40 - 2,56 (m, 4 H) 2,79 - 2,91 (m, 2 H) 3,16 - 3,38 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,08 - 7,22 (m, 4 H).	
		NS ESI/APCI Dual posi : 334[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-484		RMN H ¹ (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,77 - 1,05 (m, 2 H) 1,09 - 2,06 (m, 15 H) 2,08 - 2,29 (m, 2 H) 2,38 - 2,59 (m, 4 H) 2,79 - 2,92 (m, 2 H) 3,07 - 3,29 (m, 1 H) 3,92 - 4,24 (m, 3 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 284[M+H] ⁺ , 306[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia A-485		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 - 1,06 (m, 2 H) 1,19 - 1,57 (m, 6 H) 1,78 - 1,92 (m, 2 H) 2,04 - 2,21 (m, 2 H) 2,44 - 2,58 (m, 4 H) 2,88 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,24 - 3,45 (m, 1 H) 4,15 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,44 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,66 (dd, J=8,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,49 (d, J=2,3 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 355[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de Referencia A-486**N-[1-(4-Clorofenil)-2-propanil]-β-alaninato de etilo**

[Fórmula 181]



5

10

15

A una solución de hidrocloruro de éster etílico de β-alanina (1,00 g) en etanol (13,5 mL), se le añadieron sucesivamente trietilamina (907 μL), 4-clorofenilacetona (1,32 g), ácido acético (1,5 mL) y complejo de borano-2-picolina (1,39 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la mezcla se extrajo con cloroformo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 95:5) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,70 g).

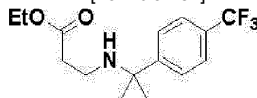
RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,03 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 1,22 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 2,51 - 2,61 (m, 1 H) 2,65 - 2,76 (m, 1 H) 2,79 - 2,99 (m, 3 H) 4,10 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,06 - 7,15 (m, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 270[M+H]⁺.

20

Ejemplo de Referencia B-1**N-{2-[4-(Trifluorometil)fenil]propan-2-il}-β-alaninato de etilo**

[Fórmula 182]



25

30

35

A una mezcla del compuesto (1,11 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia 27-3, se le añadió metanol (6,00 mL) y agua (3,00 mL), acrilato de etilo (0,594 mL) y la mezcla resultante se agitó a 90°C durante un hora bajo irradiación con microondas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se pasaron a través de un separador de fases para concentrar a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-10:90) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (957 mg).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,47 (s, 6 H) 2,39 - 2,49 (m, 2 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,58 (s, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 304[M+H]⁺.

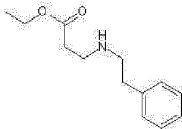
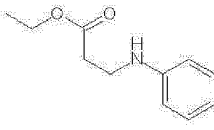
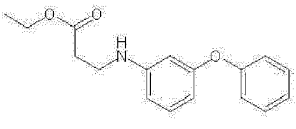
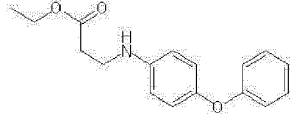
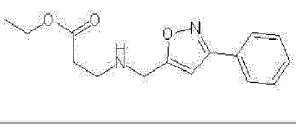
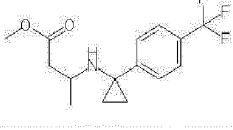
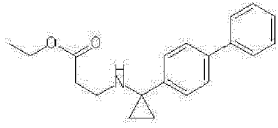
40

En los siguientes Ejemplos de Referencia B-2 a B-19, los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia 27-1 a 27-3, los Ejemplos de Referencia 45-1 a 47-1, o las calidades comerciales de las aminas correspondientes, así como las calidades comerciales de los ésteres de ácido acrílico o ésteres de ácido crotonico correspondientes se utilizaron como sustancias de partida y se trataron por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia B-1 o modificaciones del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 19-1 y 19-2.

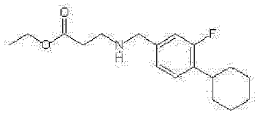
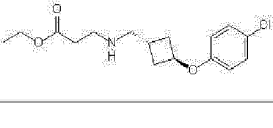
45

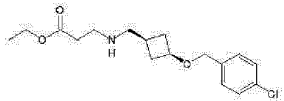
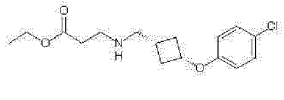
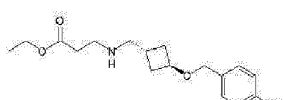
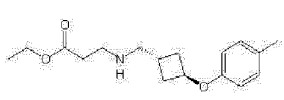
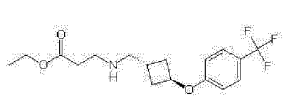
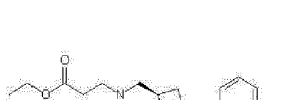


[Tabla 19-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia B-2		RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 2,51 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 2,84 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 2,90 - 2,96 (m, 4 H) 4,12 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 7,26 - 7,30 (m, 2 H) 7,31 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 - 7,46 (m, 2 H) 7,51 - 7,54 (m, 2 H) 7,56 - 7,60 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 298[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-3		RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,14 - 1,33 (m, 3 H) 2,34 - 2,56 (m, 2 H) 2,64 - 2,97 (m, 6 H) 4,00 - 4,23 (m, 2 H) 7,08 - 7,38 (m, 5 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 222[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-4		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,61 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,45 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 4,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,58 - 6,66 (m, 2 H) 6,72 (m, 1 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 194[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-5		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,59 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,41 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,19 - 6,44 (m, 3 H) 6,93 - 7,18 (m, 4 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi : 286[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-6		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,62 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,44 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 4,17 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,59 - 6,65 (m, 2 H) 8,87 - 6,95 (m, 4 H) 6,99 - 7,04 (m, 1 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 286[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-7		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,0 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 2,97 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,99 (s, 2 H) 4,16 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 6,50 (t, J=0,8 Hz, 1 H) 7,38 - 7,50 (m, 3 H) 7,76 - 7,85 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 275 [M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-8		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,76 - 0,90 (m, 1 H) 0,92 - 1,18 (m, 6 H) 2,18 - 2,33 (m, 1 H) 2,33 - 2,51 (m, 1 H) 2,95 - 3,14 (m, 1 H) 3,64 (s, 3 H) 7,43 - 7,54 (m, 2 H) 7,52 - 7,63 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 302[M+H] ⁺ , 324[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-9		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 - 1,00 (m, 2 H) 1,00 - 1,09 (m, 2 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,46 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,85 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,32 - 7,47 (m, 5 H) 7,52 - 7,62 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 310[M+H] ⁺ , 332[M+Na] ⁺ .	

[Formula 19-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia B-10		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,32 - 1,52 (m, 4 H) 1,69 - 1,91 (m, 5 H) 2,48 - 2,56 (m, 2 H) 2,76 - 2,85 (m, 1 H) 2,85 - 2,93 (m, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 308[M+H] ⁺ , 330[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-11		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,15 - 2,37 (m, 4 H) 2,41 - 2,57 (m, 3 H) 2,70 - 2,77 (m, 2 H) 2,84 - 2,96 (m, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,63 - 4,70 (m, 1 H) 6,67 - 6,74 (m, 2 H) 7,16 - 7,24 (m, 2 H).	
Ejemplo de Referencia		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,52 - 1,72 (m, 2 H) 1,87 - 2,04 (m, 1 H)	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
B-12		2,32 - 2,45 (m, 2 H) 2,45 - 2,54 (m, 2 H) 2,62 - 2,70 (m, 2 H) 2,81 - 2,90 (m, 2 H) 3,80 - 3,98 (m, 1 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,37 (s, 2 H) 7,23 - 7,34 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-13		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,73 - 1,89 (m, 2 H) 2,03 - 2,24 (m, 1 H) 2,50 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,55 - 2,67 (m, 2 H) 2,68 - 2,76 (m, 2 H) 2,81 - 2,94 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,41 - 4,59 (m, 1 H) 6,65 - 6,70 (m, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H). NS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-14		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,93 - 2,23 (m, 4 H) 2,28 - 2,56 (m, 3 H) 2,67 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 2,77 - 3,01 (m, 2 H) 4,03 - 4,23 (m, 3 H) 4,36 (s, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 4 H).	
Ejemplo de Referencia B-15		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,16 - 2,37 (m, 7 H) 2,41 - 2,61 (m, 3 H) 2,74 (d, J=7,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,56 - 4,86 (m, 1 H) 6,57 - 6,82 (m, 2 H) 6,94 - 7,15 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 292[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-16		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,81 (m, 3 H) 2,17 - 2,42 (m, 4 H) 2,44 - 2,60 (m, 3 H) 2,75 (d, J=7,5 Hz, 2 H) 2,91 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 2 H) 4,64 - 4,89 (m, 1 H) 6,83 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,51 (d, J=8,5 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 346[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-17		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 - 1,31 (m, 3 H) 2,20 - 2,34 (m, 4 H) 2,47 - 2,54 (m, 3 H) 2,74 (d, J=7,4 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 4,68 - 4,73 (m, 1 H) 6,67 (dd, J=6,8, 2,5 Hz, 1 H) 6,73 - 6,79 (m, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 312[M+H] ⁺ .	
Ejemplo de Referencia B-18		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,81 - 1,94 (m, 2 H) 1,97 - 2,42 (m, 6 H) 2,53 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 2,90 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,80 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,42 - 7,47 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 342[M+H] ⁺ , 364[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 340[M-H] ⁻ , 376[M+Cl] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia B-19		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,02 (s, 6 H) 0,88 (s, 9 H) 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,38 - 2,50 (m, 2 H) 2,61 - 2,81 (m, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 3,55 - 3,64 (m, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 1 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,11 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,64 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H] ⁺ .	

Ejemplo de Referencia C-1**N-(5-Fenilpentil)-β-alaninato de etilo**

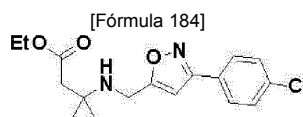


5 A una solución de hidrocloreto de éster etílico de β-alanina (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (65,0 mL), se le añadió hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 1,15 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. Después de añadir (5-bromopentil)benzeno (2,52 mL), la mezcla se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro; después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 85:15) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (480 mg).

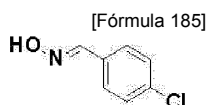
10 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,30 (m, 3 H) 1,31 - 1,70 (m, 6 H) 2,42 - 2,54 (m, 2 H) 2,56 - 2,67 (m, 4 H) 2,81 - 2,92 (m, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 7,10 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 264[M+H]⁺.

15 Ejemplo de Referencia D-1

3-([3-(4-Clorofenil)-isoxazol-5-il]metil)amino)-3-metilbutanoato de etilo



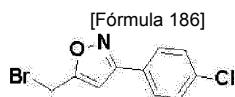
20 (1) Síntesis de 1-(4-clorofenil)-N-hidroximetanimina



25 A una solución de 4-clorobenzaldehído (10,0 g) en cloroformo (350 mL), se le añadió hidrocloreto de hidroxilamina (10,2 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas en una atmósfera de argón. Después de añadir 2 moles/L de ácido clorhídrico (200 mL), se realizaron tres extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cristalizó con una mezcla líquida de n-hexano y cloroformo para proporcionar 1-(4-clorofenil)-N-hidroximetanimina en forma de un sólido incoloro (9,27 g).

30 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 7,34 - 7,39 (m, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 156[M+H]⁺. MS ESI/APCI Dual nega: 154[M-H]⁻.

35 (2) Síntesis de 5-(bromometil)-3-(4-clorofenil)-isoxazol



40 A una solución en cloroformo (28,5 mL) del compuesto (1,85 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadieron bromuro de propargilo (1,07 mL) y trietilamina (1,99 mL) y a continuación se añadió gota a gota hipoclorito de sodio al 5% en solución acuosa (57,0 mL) a 0°C durante un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. Después de separar la capa acuosa, se realizaron dos extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-85:15) y se redujo a polvo con n-hexano, proporcionando de este modo 5-(bromometil)-3-(4-clorofenil)-isoxazol en forma de un sólido incoloro (1,01 g).

45 RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 4,51 (s, 2 H) 6,58 - 6,64 (m, 1 H) 7,38 - 7,52 (m, 2 H) 7,68 - 7,79 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 271[M+H]⁺.

50 (3) Síntesis del compuesto del título

55 A una solución de hidrocloreto de 3-amino-3-metilbutirato de etilo (333 mg) en tetrahidrofurano (4,00 mL), se le

añadieron una solución en tetrahidrofurano (2,00 mL) del compuesto (100 mg) obtenido en la etapa (2) anterior y carbonato de potasio (406 mg) y la mezcla se agitó a 60°C durante tres días. Después de pasar la mezcla de reacción a través de Celite (marca registrada), el producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó desigualmente mediante HPLC preparativa. Al producto resultante purificado desigualmente, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 98:2-50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa amorfa incolora.

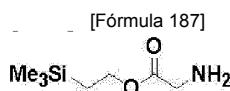
RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,32 (m, 9 H) 2,48 (s, 2 H) 3,92 (d, J=0,9 Hz, 2 H) 4,15 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,48 (t, J=0,9 Hz, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H).

MS ESI posi: 337[M+H] $^+$.

MS ESInega: 335[M-H].

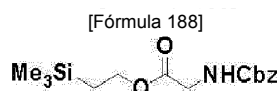
15 Ejemplo de Referencia E-1

Glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo



20

(1) Síntesis de N-[(benciloxi)carbonil]glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo



A una mezcla de N-[(benciloxi)carbonil]glicina (5,33 g), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (5,86 g), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (4,68 g) y cloroformo (51,0 mL), se le añadió 2-(trimetilsilil)etanol (4,36 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 8 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 2-(trimetilsilil)etanol (3,00 mL), hidrocloreto de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,93 g) y 4-dimetilaminopiridina (312 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 65 horas. Después de verter la mezcla de reacción en una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se realizaron tres extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-80:20) para proporcionar N-[(benciloxi)carbonil]glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite incoloro (6,64 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,04 (s, 9 H) 0,96 - 1,06 (m, 2 H) 3,96 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,20-4,30 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 5,19 - 5,28 (m, 1 H) 7,28 - 7,41 (m, 5 H).

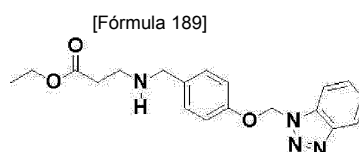
(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en acetato de etilo (20,0 mL) del compuesto (634 mg) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió hidróxido de paladio al 20%/carbono (63,0 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora en una atmósfera de hidrógeno. Después de pasar la mezcla de reacción a través de Celite (marca registrada), el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo pálido (320 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,05 (s, 9 H) 0,89 - 1,07 (m, 2 H) 3,40 (s, 2 H) 4,13-4,29 (m, 2 H).

Ejemplo de Referencia F-1

50 N-[4-(1H-benzotriazol-1-ilmetoxi)bencil]- β -alaninato de etilo



A una mezcla de 1H-benzotriazol-1-metanol (1,22 g), 4-hidroxibenzaldehído (1,00 g), trifenilfosfina (2,26 g) y cloroformo (27 mL), se le añadió azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 moles/L, solución en tolueno, 4,53 mL) enfriando con hielo. Después de llevar a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Después de la adición de trifenilfosfina (1,13 g) y azodicarboxilato de diisopropilo (1,9 moles/L, solución en tolueno, 2,27 mL), la

mezcla se agitó durante 40 minutos adicionales. A la mezcla de reacción, se le añadieron metanol (165 µL) y ácido acético (750 µL) y la mezcla resultante se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron hidrocloreto de éster etílico de β-alanina (1,38 g), trietilamina (1,26 µL) y triacetoxiborohidruro de sodio (2,60 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de añadir 1 mol/L de ácido clorhídrico, la mezcla se lavó con éter dietílico. A la capa acuosa, se le añadió una solución acuosa de 2 moles/L de hidróxido de sodio para proporcionar un pH alcalino. Después de la extracción con cloroformo, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada y después se pasaron a través de un separador de fases para concentrar a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,13 g).

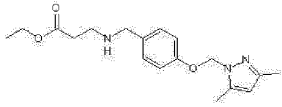
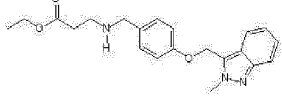
RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,47 - 2,52 (m, 2 H) 2,81 - 2,87 (m, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,12 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 6,54 (s, 2 H) 6,99 - 7,06 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,40 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,53 (ddd, J=8,3, 7,0, 1,0 Hz, 1 H) 7,70 (dt, J=8,3, 1,0 Hz, 1 H) 8,07 (dt, J=8,3, 1,0 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H]⁺, 377[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 353[M-H]⁻, 389[M+Cl]⁻.

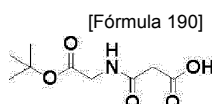
En los siguientes Ejemplos de Referencia F-2 y F-3, se utilizó una calidad comercial de los alcoholes correspondientes como sustancia de partida y se trató por medio del método descrito en el Ejemplo de Referencia F-1 o una modificación del mismo para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 20-1.

[Tabla 20-1]

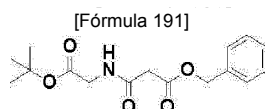
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo de Referencia F-2		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,25 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,26 - 2,29 (m, 3 H) 2,51 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,87 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 2 H) 4,13 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 5,83 (s, 2 H) 5,86 (s, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 332[M+H] ⁺ , 354[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 330[M-H] ⁻ .	
Ejemplo de Referencia F-3		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,52 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 2,88 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,75 (s, 2 H) 4,14 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,24 (s, 3 H) 5,39 (s, 2 H) 6,95 - 7,01 (m, 2 H) 7,12 (ddd, J=8,4, 6,6, 0,9 Hz, 1 H) 7,24 - 7,34 (m, 3 H) 7,64 (dt, J=8,4, 1,1 Hz, 1 H) 7,69 (dt, J=8,8, 0,9 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 368[M+H] ⁺ , 390[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 366[M-H] ⁻ , 402[M+Cl] ⁻ .	

25 Ejemplo de Referencia G-1

Ácido 3-({2-[(2-metil-2-propanil)oxi]-2-oxoetil}amino)-3-oxopropanoico



30 (1) Síntesis de 3-({2-[(2-metil-2-propanil)oxi]-2-oxoetil}amino)-3-oxopropanoato de bencilo



A una solución de malonato de monobencilo (2,00 g) en N,N-dimetilformamida (51,5 mL), se le añadieron hidrocloreto de éster terc-butílico de glicina (2,07 g), trietilamina (3,13 g) y anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (48%, solución en N,N-dimetilformamida, 8,22 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A la mezcla de reacción, se añadió agua y la extracción se realizó con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel

de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 67:33-50:50) para proporcionar 3-({2-[(2-metil-2-propanil)oxi]-2-oxoetil}amino)-3-oxopropanoato de bencilo en forma de un aceite incoloro (1,46 g).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 3,40 (s, 2 H) 3,97 (d, J=5,0 Hz, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 5 H) 7,47 - 7,57 (m, 1 H).

5 MS ESI posi: 330[M+Na] $^+$.

MS ESI nega: 306[M-H] $^-$.

(2) Síntesis del compuesto del título

10 El compuesto (1,46 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia E-1(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (1,03 g).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 3,40 (s, 2 H) 3,99 (d, J=5,0 Hz, 2 H) 7,28 - 7,41 (m, 1 H).

MS ESI posi: 240[M+Na] $^+$.

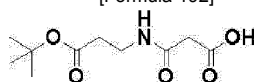
MS ESI nega: 216[M-H] $^-$.

15

Ejemplo de Referencia G-2

Ácido 3-({3-[(2-metil-2-propanil)oxi]-3-oxopropil}amino)-3-oxopropanoico

[Fórmula 192]



20

En lugar de hidrocloruro éster t-butilico de glicina, se utilizó hidrocloruro de éster terc-butílico de β -alanina (1,82 g) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia G-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,03 g).

25 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 2,43 - 2,54 (m, 2 H) 3,32 (s, 2 H) 3,55 (q, J=6,1 Hz, 2 H) 7,02 - 7,18 (m, 1 H).

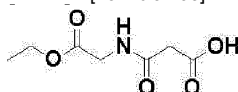
MS ESI/APCI Dual posi: 254[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 230[M-H] $^-$.

Ejemplo de Referencia G-3

Ácido 3-[(2-etoxi-2-oxoetil)amino]-3-oxopropanoico

[Fórmula 193]



35

A una solución de ácido de Meldrum (10,0 g) en acetonitrilo (231 mL), se le añadieron, hidrocloruro de éster etílico de glicina (14,5 g) y trietilamina (14,1 g) y la mezcla se agitó a 60°C durante 5 horas. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y la extracción se realizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. A las capas acuosas combinadas, se les añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (7,95 g).

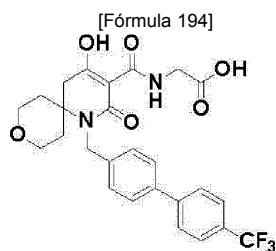
40 RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 3,44 (s, 2 H) 4,10 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 4,25 (q, J=7,2 Hz, 2 H).

45 MS ESI/APCI Dual posi: 190[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 188[M-H] $^-$.

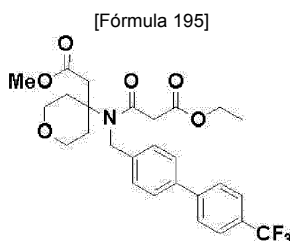
Ejemplo 1-1

50 **N-[(4-Hidroxi-2-oxo-1-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil]-9-oxa-1-azaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicina**



(1) Síntesis de 3-([4-(2-etoxi-2-oxometil)tetrahydro-2H-piran-4-il][4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil)amino)-3-oxopropanoato de etilo

5



A una solución en acetato de etilo (11,6 mL) del compuesto (770 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1 y trietilamina (287 mg), se le añadió cloruro de etilmalonilo (341 mg) a 0°C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió más trietilamina (95,7 mg) y después de la adición de cloruro de etilmalonilo (114 mg) a 0°C, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de añadir 1 mol/L de ácido clorhídrico, se realizaron dos extracciones con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla (1,44 g) que comprendía 3-([4-(2-etoxi-2-oxometil)tetrahydro-2H-piran-4-il][4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil)amino)-3-oxopropanoato de etilo.

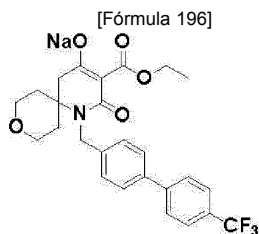
10

15

MS ESI/APCI Dual posi: 522 [M+H]⁺, 544 [M+Na]⁺.

(2) Síntesis de 3-(etoxicarbonil)-2-oxo-1-([4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil)-9-oxa-1-azaespiro[5,5]undec-3-en-4-olato de sodio

20



A una solución en etanol (24,7 mL) de la mezcla (1,43 g) obtenida en la etapa (1) anterior, se le añadió etóxido de sodio (aproximadamente 20%, solución en etanol, 1,30 mL) y la mezcla resultante se agitó a una temperatura externa. de 90°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar 3-(etoxicarbonil)-2-oxo-1-([4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil)-9-oxo-1-azaespiro[5,5]undec-3-en-4-olato de sodio en forma de un sólido de color pardo (534 mg).

25

RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,40 - 1,55 (m, 2 H) 1,74 - 1,92 (m, 2 H) 2,42 (s, 2 H) 3,37 - 3,46 (m, 2 H) 3,61 - 3,71 (m, 2 H) 3,94 (q, J=6,9 Hz, 2 H) 4,70 (s ancho, 2 H) 7,40 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,75 - 7,82 (m, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H).

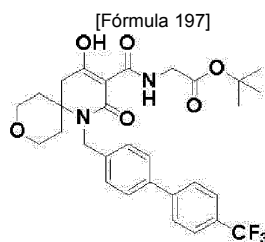
30

MS ESI/APCI Dual posi: 512[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 488[M-H]⁻.

(3) Síntesis de N-([4-hidroxi-2-oxo-1-([4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil)-9-oxa-1-azaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil)glicinato de terc-butilo

35



A una solución en 1,2-dimetoxietano (10,2 mL) del compuesto (508 mg) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadieron trietilamina (100 mg) e hidrocloreuro de éster terc-butílico de glicina (200 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 90°C durante dos horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 85:15-20:80) para proporcionar N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[[4'-(trifluorometil)bifenil-4-il]metil]-9-oxa-1-azaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicinato de terc-butilo como una masa amorfa incolora (329 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,47 - 1,53 (m, 9 H) 1,59 - 1,68 (m, 2 H) 1,99 - 2,16 (m, 2 H) 2,83 - 2,98 (m, 2 H) 3,44 - 3,60 (m, 2 H) 3,79 - 3,93 (m, 2 H) 3,99 - 4,08 (m, 2 H) 4,84 (s ancho, 2 H) 7,31 - 7,41 (m, 2 H) 7,50 - 7,59 (m, 2 H) 7,62 - 7,72 (m, 4 H) 10,12 - 10,45 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 575[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 573[M-H].

(4) Síntesis del compuesto del título

Al compuesto (319 mg) obtenido en la etapa (3) anterior, se le añadió una solución (6,4 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de concentrar a presión reducida, se añadió acetato de etilo (5,00 mL) al residuo y, con agitación continua, se añadió n-hexano (5,00 mL). Después de agitar la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, el precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (245 mg).

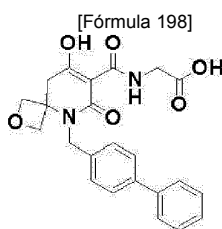
RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 1,89 - 2,10 (m, 2 H) 2,89 - 3,14 (m, 2 H) 3,41 - 3,56 (m, 2 H) 3,65 - 3,78 (m, 2 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 4,74 - 4,93 (m, 2 H) 7,40 - 7,51 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 2 H) 7,75 - 7,93 (m, 4 H) 9,93 - 10,27 (m, 1 H) 12,76 - 12,95 (m, 1H).

MS ESI/APCI Dual posi: 519[M+H]⁺, 541[M+Na]⁺.

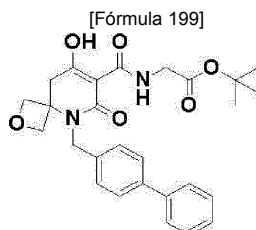
MS ESI/APCI Dual nega: 517[M-H].

Ejemplo 1-2

N-[[5-(Bifenil-4-ilmetil)-8-hidroxi-6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3,5]non-7-en-7-il]carbonil]glicina



(1) Síntesis de N-[[5-(bifenil-4-ilmetil)-8-hidroxi-6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3,5]non-7-en-7-il]carbonil]glicinato de terc-butilo



En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (1,90 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-2 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-[[5-(bifenil-4-ilmetil)-8-hidroxi-6-oxo-2-oxa-5-azaespiro[3,5]non-7-en-7-il]carbonil]glicinato de terc-butilo en forma de un sólido de color pardo pálido (2,67 g).

RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1.43 - 1.52 (m, 9 H) 3.01 - 3.23 (m, 2 H) 3.94 - 4.11 (m, 2 H) 4.37 - 4.62 (m, 2 H) 4.74 - 4.93 (m, 2 H) 5.06 - 5.21 (m, 2 H) 7.24 - 7.50 (m, 5 H) 7.51 - 7.62 (m, 4 H) 9.95 - 10.57 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 501 [M + Na]⁺.

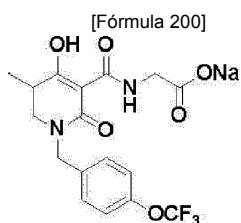
5 (2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en cloroformo (20,0 mL) del compuesto (2,60 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió ácido trifluoroacético (8,00 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar a presión reducida, se añadió acetato de etilo al residuo. Con agitación continua, se añadió n-hexano y el precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo pálido (2,18 g).

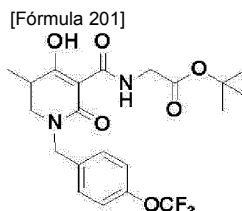
RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,08 - 3,28 (m, 2 H) 3,93 - 4,12 (m, 2 H) 4,45 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 4,74 (d, J=7,1 Hz, 2 H) 5,01 - 5,18 (m, 2 H) 7,26 - 7,52 (m, 5 H) 7,57 - 7,71 (m, 4 H) 9,80 - 10,34 (m, 1 H) 12,89 (s ancho, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H]⁺

Ejemplo 1-3

Sal de sodio de N-({4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicina



(1) Síntesis de N-({4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicinato de terc-butilo

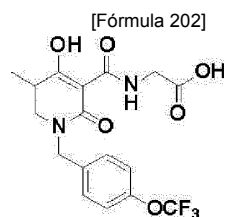


En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (1,12 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-3 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-({4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicinato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (704 mg).

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,04 - 1,16 (m, 3 H) 1,42 - 1,56 (m, 9 H) 2,61 - 2,76 (m, 1 H) 2,93 - 3,07 (m, 1 H) 3,26 - 3,38 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 2 H) 4,50 - 4,68 (m, 2H) 7,11 - 7,33 (m, 4 H) 10,13-10,57 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 457[M-H]⁻.

(2) Síntesis de N-({4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicina



Al compuesto (1,12 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una solución (10,0 mL) de 4 moles/L de hidrócloruro en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de concentrar a presión reducida, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar N-({4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1-[4-(trifluorometoxi)bencil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicina como una masa amorfa incolora

(482 mg).

RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 - 1,19 (m, 3 H) 2,53 - 2,78 (m, 1 H) 2,98 - 3,10 (m, 1 H) 3,33 - 3,41 (m, 1 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,56 - 4,70 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 10,13 - 10,50 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] $^+$, 425[M+Na] $^+$.

5 MS ESI/APCI Dual nega: 401 [M-H] $^-$.

(3) Síntesis del compuesto del título

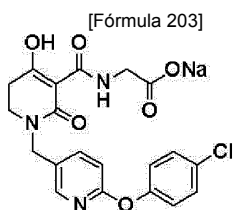
10 A una solución en metanol (3,00 mL) del compuesto (321 mg) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (0,798 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió alcohol isopropílico y, a continuación, la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (205 mg).

15 RMN H^1 (300 MHz, METHANOL-d $_4$) δ ppm 1,10 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 2,56 - 2,73 (m, 1 H) 3,06 (dd, J=12,6, 7,9 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J=12,6, 5,7 Hz, 1 H) 3,89 (s, 2H) 4,58 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 4,70 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 7,16 - 7,30 (m, 2 H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+Na] $^+$.

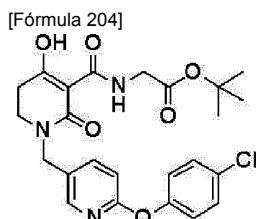
20 Ejemplo 1-4

N-[(1-[[6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicinato de sodio



25

(1) Síntesis de N-[(1-[[6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo



30

En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (1,15 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-246 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-[(1-[[6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de una goma de color amarillo pálido (1,02 g).

35 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,50 - 2,67 (m, 2 H) 3,27 - 3,38 (m, 2 H) 3,95 - 4,07 (m, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,88 - 6,94 (m, 1 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,31 - 7,41 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 1 H) 8,04 - 8,09 (m, 1 H) 10,07 - 10,51 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 510[M+Na] $^+$.

40 MS ESI/APCI Dual nega: 486[M-H] $^-$.

(2) Síntesis de N-[(1-[[6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina

45 Al compuesto (1,02 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una solución (10,0 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración y el sólido obtenido se calentó con la adición de acetato de etilo. Después de añadir acetonitrilo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a esa temperatura. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar un sólido incoloro (645 mg).

50 RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 2,50 - 2,74 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 4,48 - 4,62 (m, 2 H) 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 2 H) 7,79 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 1 H) 9,94 - 10,26 (m, 1 H) 12,87 (s ancho, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H]⁻.

(3) Cristalización de N-[(1-[[6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicina

Al compuesto (30 mg) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió una mezcla líquida de agua y etanol (5:4) y la mezcla resultante se calentó en un baño de agua caliente a 80°C hasta que se convirtió en disolución. que a continuación se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente. El disolvente se separó por destilación bajo una corriente de nitrógeno para proporcionar un sólido incoloro (30 mg). p.f.: 191°C

(4) Síntesis del compuesto del título

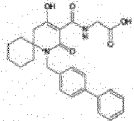
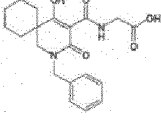
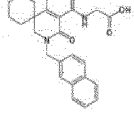
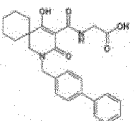
A una solución en acetona del compuesto (645 mg) obtenida en la etapa (2) anterior, se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (1,50 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (543 mg).

RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,48 - 3,60 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 7,04 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 2 H) 7,79 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 10,08 (s ancho, 1 H).

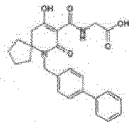
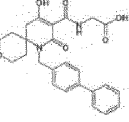
MS ESI posi: 432[M+H]⁺.
MS ESI nega: 430[M-H]⁻.

En los siguientes Ejemplos 1-5 a 1-464, los compuestos obtenidos en los Ejemplos de Referencia A-8 a A-245, A-247 a A-300, A-343 a A-486, Ejemplos de Referencia B-1 a B- 17, Ejemplo de Referencia C-1, Ejemplo de Referencia D-1, Ejemplos de Referencia F-1 a F-3, o calidades comerciales de las aminas correspondientes se utilizaron como sustancias de partida y se trataron mediante los métodos descritos en los Ejemplos 1-1 a 1-4 o modificaciones de los mismos para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 21-1 a 21-67.

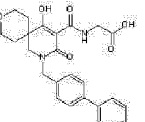
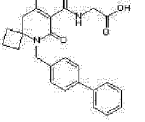
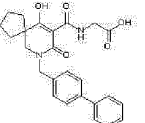
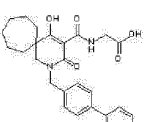
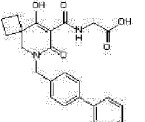
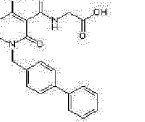
[Tabla 21-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal I
Ejemplo 1-5		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 - 1,78 (m, 10 H) 2,74 - 2,90 (m, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,66 - 4,89 (m, 2 H) 7,30 - 7,49 (m, 5 H) 7,55 - 7,68 (m, 4 H) 9,95 - 10,24 (m, 1 H) 12,84 (ancho, s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+H] ⁺ , 471[M+Na] ⁺ . MS ESSI/APCI Dual nega: 447[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-6		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 - 1,73 (m, 10 H) 3,31 (s, 2 H) 3,93 - 4,08 (m, 2 H) 4,52 - 4,61 (m, 2 H) 7,20 - 7,44 (m, 5 H) 10,11 - 10,40 (m, 1 H) 12,70 - 12,99 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-7		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,93 - 1,76 (m, 10 H) 3,35 - 3,41 (m, 2 H) 3,99 - 4,11 (m, 2 H) 4,70 - 4,85 (m, 2 H) 7,41 - 7,56 (m, 3 H) 7,83 - 7,96 (m, 4 H) 10,15 - 10,44 (m, 1 H) 12,75 - 13,01 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H] ⁺ , 445[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-8		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 1,74 (m, 10 H) 3,34 - 3,39 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,58 - 4,71 (m, 2 H) 7,28 7,54 (m, 5 H) 7,59 - 7,75 (m, 4 H) 10,13 - 10,42 (m, 1 H) 12,61 - 13,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+H] ⁺ , 471[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 447(M-H) ⁻ .	
Ejemplo 1-9		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,48 - 1,93 (m, 8 H) 2,59 - 2,84 (m, 2 H) 3,93 - 4,11 (m, 2 H) 4,53 - 4,78 (m, 2 H) 7,29 - 7,51	

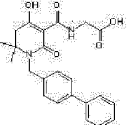
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal I
		(m, 5 H) 7,56 - 7,68 (m, 4 H) 9,93 - 10,25 (m, 1 H) 12,67 - 13,15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H] ⁺ , 457[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 433[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-10		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 1,92 - 2,05 (m, 2 H) 2,86 - 3,12 (m, 2 H) 3,42 - 3,55 (m, 2 H) 3,63 - 3,76 (m, 2 H) 3,96 - 4,08 (m, 2 H) 4,69 - 4,90 (m, 2 H) 7,30 - 7,49 (m, 5 H) 7,53 - 7,70 (m, 4 H) 9,95 - 10,26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	

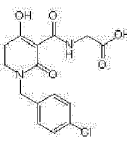
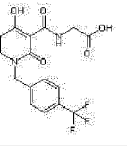
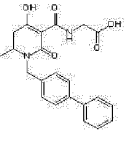
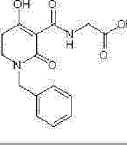
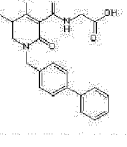
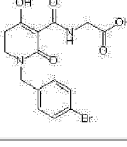
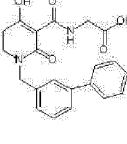
[Tabla 21-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-11		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 - 1,40 (m, 2 H) 1,72 - 1,89 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,56 - 3,65 (m, 2 H) 3,97 - 4,07 (m, 2 H) 4,58 - 4,75 (m, 2 H) 7,32 - 7,50 (m, 5 H) 7,62 - 7,70 (m, 4 H) 10,14 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ , 473[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-12		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 - 1,95 (m, 4 H) 2,28 - 2,47 (m, 2 H) 2,76 - 3,08 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 4,78 - 5,03 (m, 2 H) 7,29 - 7,51 (m, 5 H) 7,57 - 7,68 (m, 4 H) 9,87 - 10,29 (m, 1 H) 12,69 - 13,02 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-13		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 - 1,94 (m, 8 H) 3,15 - 3,28 (m, 2 H) 3,97 - 4,09 (m, 2 H) 4,56 - 4,71 (m, 2 H) 7,29 - 7,53 (m, 5 H) 7,60 - 7,74 (m, 4 H) 10,13 - 10,41 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 435[M+H] ⁺ , 457[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo 1-14		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,12 - 1,60 (m, 10 H) 1,62 - 1,82 (m, 2 H) 3,11 - 3,24 (m, 2 H) 3,96 - 4,07 (m, 2 H) 4,54 - 4,73 (m, 2 H) 7,30 - 7,52 (m, 5 H) 7,58 - 7,73 (m, 4 H) 10,12 - 10,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H] ⁺ , 485[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 461[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-15		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,50 - 2,02 (m, 4 H) 2,12 - 2,41 (m, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 3,93 - 4,17 (m, 2 H) 4,56 - 4,78 (m, 2 H) 7,28 - 7,54 (m, 5 H) 7,57 - 7,74 (m, 4 H) 10,00 - 10,44 (m, 1 H) 12,77 - 13,03 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 421[M+H] ⁺ , 443[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-16		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,64 - 2,73 (m, 2 H) 3,36 - 3,49 (m, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 4,55 - 4,71 (m, 2 H) 7,26 - 7,51 (m, 5 H) 7,59 - 7,70 (m, 4 H) 10,01 - 10,30 (m, 1 H) 12,67 - 13,04 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H] ⁺ , 403[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-17		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,24 (s, 6 H) 3,16 (s, 2 H) 3,91 - 4,14 (m, 2 H) 4,59 - 4,81 (m, 2 H) 7,27 - 7,49 (m, 5 H) 7,56 - 7,67 (m, 4 H) 9,96 - 10,27 (m, 1 H).	

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ , 431[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-3]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-18		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,47 - 2,73 (m, 2 H) 3,24 - 3,41 (m, 2 H) -4,12 - 4,27 (m, 2 H) 4,52 - 4,65 (m, 2 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 10,07 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 339[N+H] ⁺ , 261[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 337[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-19		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 - 2,70 (m, 2 H) 3,31 - 3,42 (m, 2 H) 4,17 - 4,23 (m, 2 H) 4,59 - 4,74 (m, 2 H) 7,32 - 7,47 (m, 2 H) 7,53 - 7,70 (m, 2 H) 10,06 - 10,48 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-20		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,15 - 2,38 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 3,61 - 3,77 (m, 1 H) 3,95 - 4,07 (m, 2 H) 4,13 - 4,38 (m, 1 H) 4,96 - 5,10 (m, 1 H) 7,32 - 7,49 (m, 5 H) 7,58 - 7,68 (m, 4 H) 9,91 - 10,24 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ , 417[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-21		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,45 - 2,71 (m, 2 H) 3,20 - 3,47 (m, 2 H) 4,17 - 4,22 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,13 - 7,48 (m, 5 H) 10,15 - 10,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 305[M+H] ⁺ , 327[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 303[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-22		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 2,78 - 2,90 (m, 1 H) 3,05 - 3,20 (m, 1 H) 3,43 - 3,56 (m, 1 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,51 - 4,80 (m, 2 H) 7,32 - 7,50 (m, 5 H) 7,59 - 7,70 (m, 4 H) 9,99 - 10,38 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ , 417[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 392[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-23		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,60 - 2,67 (m, 2 H) 3,29 - 3,37 (m, 2 H) 4,16 - 4,23 (m, 2 H) 4,54 - 4,60 (m, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 2 H) 7,43 - 7,52 (m, 2 H) 10,12 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-24		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 - 2,77 (m, 2 H) 3,23 - 3,51 (m, 2 H) 3,93 - 4,14 (m, 2 H) 4,58 - 4,84 (m, 2 H) 7,23 - 7,33 (m, 1 H) 7,33 - 7,51 (m, 4 H) 7,52 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,69 (m, 2 H) 9,90 - 10,31 (m, 1 H) 12,85 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-4]

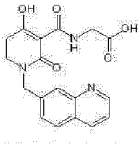
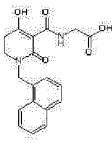
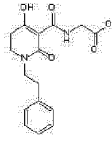
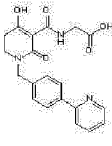
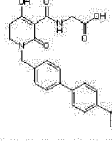
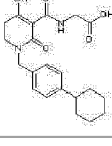
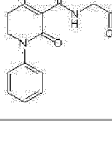
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-25		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,63 - 2,78 (m, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 2 H) 3,93 - 4,09 (m, 2 H) 4,58 - 4,76 (m, 2 H) 7,21 - 7,74 (m, 9 H) 9,96 - 10,31 (m, 1 H) 12,67 - 12,98 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 281[M+H] ⁺ , 403[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-26		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,97 - 1,24 (m, 2 H) 1,31 - 1,56 (m, 2 H) 1,63 - 1,93 (m, 5 H) 2,41 - 3,36 (m, 5 H) 3,37 - 3,54 (m, 2 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 7,09 - 7,35 (m, 5 H) 10,02 - 10,21 (m, 1 H) 12,67 - 12,96 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-27		RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,94 - 1,10 (m, 6 H) 3,17 - 3,24 (m, 2 H) 3,98 - 4,06 (m, 2 H) 4,59 - 4,70 (m, 2 H) 7,31 - 7,48 (m, 5 H) 7,59 - 7,69 (m, 4 H) 10,09 - 10,37 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ , 431[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁺ .	
Ejemplo 1-28		RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,44 - 2,71 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 3,97 - 4,07 (m, 2 H) 4,49 - 4,64 (m, 2 H) 6,93 - 7,04 (m, 4 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,25 - 7,42 (m, 4 H) 9,96 - 10,27 (m, 1 H) 12,65 - 12,98 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 397[M+H] ⁺ , 419[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 395[MH] ⁻ .	
Ejemplo 1-29		RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,51 - 2,75 (m, 2 H) 3,37 - 3,48 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 4,64 - 4,85 (m, 2 H) 7,40 - 7,45 (m, 1 H) 7,47 - 7,54 (m, 2 H) 7,81 (s, 1 H) 7,86 - 7,96 (m, 3 H) 10,02 - 10,31 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H] ⁺ , 377[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 353[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-30		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,46 (m, 2 H) 1,49 - 1,86 (m, 4 H) 2,42 - 2,73 (m, 4 H) 3,24 - 3,54 (m, 4 H) 4,08 - 4,22 (m, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 - 7,31 (m, 2 H) 10,11 - 10,43 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 361[M+H] ⁺ , 383[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 359[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-31		RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,56 - 2,64 (m, 2 H) 2,79 - 2,92 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 2 H) 3,53 - 3,69 (m, 2 H) 3,96 - 4,06 (m, 2 H) 7,31 - 7,38 (m, 3 H) 7,42 - 7,48 (m, 2 H) 7,58 - 7,63 (m, 2 H) 7,64 - 7,67 (m, 2 H) 9,97 - 10,20 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ , 417[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] ⁻ .	

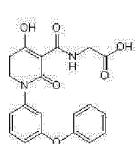
[Tabla 21-5]

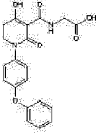
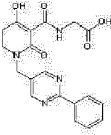
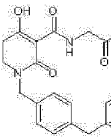
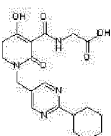
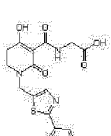
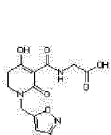
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	información de la Sal
Ejemplo 1-32		RMN H^1 (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,79 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,52 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,96 - 4,12 (m, 2 H) 4,82 - 4,97 (m, 2 H) 7,80 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,26 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 8,91 - 9,03 (m, 1 H) 9,20 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 9,98 (s ancho, 1 H).	HCl
		MS ESI/APCI Dual posi: 356[M+H] ⁺ .	

ES 2 674 813 T3

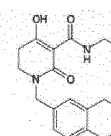
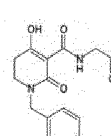
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 354[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-33		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 - 2,65 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H) 5,00 - 5,13 (m, 2 H) 7,39 - 7,64 (m, 4 H) 7,84 - 7,92 (m, 1 H) 7,94 - 8,01 (m, 1 H) 8,07 - 8,16 (m, 1 H) 9,99 - 10,34 (m, 1 H) 12,65 - 13,04 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H] ⁺ , 377[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 353[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-34		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,36 - 2,56 (m, 2 H) 2,79 - 2,94 (m, 2 H) 3,12 - 3,26 (m, 2 H) 3,55 - 3,70 (m, 2 H) 4,04 - 4,20 (m, 2 H) 7,15 - 7,36 (m, 5 H) 10,01 - 10,39 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 317[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-35		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,53 - 2,82 (m, 2 H) 3,44 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,93 - 4,12 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,49 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 1 H) 8,07 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,13 - 8,29 (m, 2 H) 8,77 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 9,90 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 382[M+H] ⁺ , 404[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 380[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-36		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,53 - 2,71 (m, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 2 H) 4,17 - 4,24 (m, 2 H) 4,63 - 4,70 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,42 - 7,61 (m, 6 H) 10,20 - 10,46 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 437[M+H] ⁺ , 459[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 435[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-37		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,51 (m, 5 H) 1,68 - 1,96 (m, 5 H) 2,41 - 2,68 (m, 3 H) 3,29 - 3,41 (m, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 4,56 - 4,62 (m, 2 H) 7,14 - 7,21 (m, 4 H) 10,21 - 10,43 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-38		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,59 - 2,91 (m, 2 H) 3,72 - 3,89 (m, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 7,17 - 7,52 (m, 5 H) 9,80 - 10,39 (m, 1 H) 12,57 - 13,07 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 291[M+H] ⁺ , 313[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 289[M-H] ⁻ .	

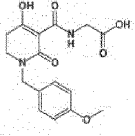
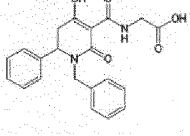
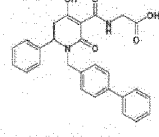
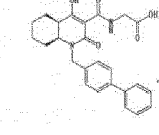
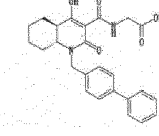
[Tabla 21-6]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-39		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,56 - 2,87 (m, 2 H) 3,76 - 3,88 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 6,82 - 6,95 (m, 1 H) 6,97 7,21 (m, 5 H) 7,34 - 7,47 (m, 3 H) 9,77 - 10,40 (m, 1 H) 12,73 - 12,98 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ , MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-40		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,60 - 2,90 (m, 2 H) 3,72 - 3,87 (m, 2 H) 3,94 - 4,12 (m, 2 H) 6,97 - 7,23 (m, 5 H) 7,25 - 7,50 (m, 4 H)	

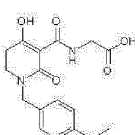
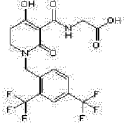
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		9,83 - 10,38 (m, 1 H) 12,72 - 13,05 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-41		RMN H ¹ (300 MHz, DMO-d ₆) δ ppm 2,67 - 2,82 (m, 2 H) 3,46 - 3,61 (m, 2 H) 3,96 - 4,07 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,28 - 7,71 (m, 3 H) 8,24 - 8,55 (m, 2 H) 8,86 (s, 2 H) 9,78 - 10,08 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo 1-42		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,50 - 2,87 (m, 2 H) 3,25 - 3,39 (m, 2 H) 3,96 (s, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 4,50 - 4,63 (m, 2 H) 7,12 - 7,33 (m, 9 H) 10,11 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ , 417[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-43		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 - 2,00 (m, 10 H) 2,61-2,92 (m, 3 H) 3,50 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 4,01 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 8,71 (s, 2 H) 9,93 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 389[M+H] ⁺ , 411[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-44		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,67 - 2,77 (m, 2 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 3,96 - 4,11 (m, 2 H) 4,72 - 4,91 (m, 2 H) 7,33 - 7,57 (m, 3 H) 7,79 - 7,98 (m, 3 H) 9,87 - 10,05 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 388[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 386[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-45		RMN H ¹ (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,74 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,58 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,70 - 4,80 (m, 2 H) 6,52 - 6,57 (m, 1 H) 7,41 - 7,51 (m, 3 H) 7,74 - 7,83 (m, 2 H) 9,97 - 10,52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 372[M+H] ⁺ , 394[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 370[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-7]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-46		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,67 - 1,76 (m, 4 H) 2,56 - 2,75 (m, 6 H) 3,25 - 3,40 (m, 2 H) 3,97 - 4,07 (m, 2 H) 4,44 - 4,55 (m, 2 H) 6,90 - 7,11 (m, 3 H) 9,98 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 359[M+H] ⁺ , 381[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 357[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-47		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,48 - 2,69 (m, 2 H) 3,06 - 3,61 (m, 2 H) 3,88 - 4,14 (m, 2 H) 4,36 - 4,73 (m, 2 H) 7,12 - 7,28 (m, 4 H) 9,79 - 10,41 (m, 1 H) 12,81 (ancho, s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 319[M+H] ⁺ , 341[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 317[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-48		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 - 2,64 (m, 2 H) 3,25 - 3,42 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,94 - 4,08 (m, 2 H) 4,44 - 4,58 (m, 2 H) 6,75 - 7,04 (m, 2 H) 7,08 - 7,40 (m, 2 H) 9,94 - 10,31 (m, 1 H) 12,86 (s ancho, 1 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MVS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 333[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-49		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 3,01 - 3,24 (m, 1 H) 3,51 - 3,73 (m, 1 H) 4,11 - 4,31 (m, 2 H) 4,53 - 4,59 (m, 1 H) 5,44 - 5,63 (m, 1 H) 7,11 - 7,17 (m, 2 H) 7,19 - 7,24 (m, 2 H) 7,26 - 7,39 (m, 6 H) 10,24 - 10,39 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H] ⁺ , 403[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-50		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,64 - 2,71 (m, 1 H) 3,06 - 3,28 (m, 1 H) 3,59 - 3,79 (m, 1 H) 4,13 - 4,32 (m, 2 H) 4,59 - 4,64 (m, 1 H) 5,47 - 5,67 (m, 1 H) 7,13 - 7,20 (m, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 6 H) 7,41 - 7,47 (m, 2 H) 7,53 - 7,60 (m, 4 H) 10,28 - 10,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] ⁺ , 479[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 455[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-51		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 - 1,43 (m, 3 H) 1,44 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,88 (m, 2 H) 2,35 - 2,55 (m, 1 H) 2,76 - 3,09 (m, 1 H) 3,25 - 3,45 (m, 1 H) 3,89 - 4,32 (m, 3 H) 5,22 - 5,44 (m, 1 H) 7,29 - 7,49 (m, 5 H) 7,51 - 7,62 (m, 4 H) 10,21 - 10,67 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H] ⁺ , 457[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 433[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-52		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 - 1,46 (m, 4 H) 1,60 - 1,81 (m, 2 H) 2,05 - 2,78 (m, 3 H) 3,22 - 3,39 (m, 1 H) 3,98 - 4,12 (m, 2 H) 4,45 - 4,69 (m, 1 H) 4,93 - 5,11 (m, 1 H) 7,24 - 7,51 (m, 5 H) 7,58 - 7,70 (m, 4 H) 10,09 - 10,42 (m, 1 H) 12,74 - 12,98 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 433[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-8]

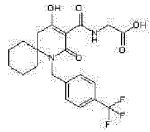
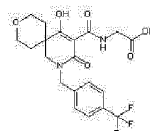
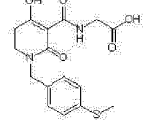
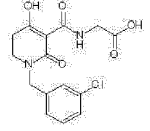
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-53		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 2,50 - 2,72 (m, 4 H) 3,27 - 3,40 (m, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,55 - 4,63 (m, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 4 H) 10,14 - 10,46 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ , 355[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 331[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-54		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,59 - 2,76 (m, 2 H) 3,34 - 3,45 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 4,83 - 4,93 (m, 2 H) 7,55 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,76 - 7,86 (m, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 9,91 - 10,67 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H] ⁺ , 463[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 439[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-55		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 - 1,33 (m, 9 H) 2,52 - 2,67 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,56 - 4,63 (m, 2 H) 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 10,21 - 10,43 (m, 1 H).	

ES 2 674 813 T3

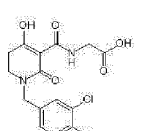
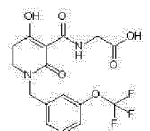
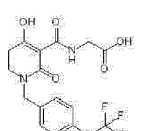
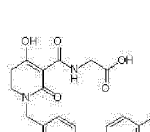
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 361[M+H] ⁺ , 383[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 359[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-56		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,55 - 2,74 (m, 2 H) 3,29 - 3,43 (m, 2 H) 4,13 - 4,26 (m, 2 H) 4,77 - 4,90 (m, 2 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,55 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 7,61 - 7,76 (m, 1 H) 10,13 - 10,51 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-57		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,36 - 3,88 (m, 3 H) 4,09 - 4,33 (m, 2 H) 4,54 - 4,71 (m, 2 H) 7,08 - 7,60 (m, 14 H) 10,29 - 10,56 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] ⁺ , 479[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 455[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-58		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,70 (m, 2 H) 3,28 - 3,43 (m, 2 H) 4,13 - 4,24 (m, 2 H) 4,60 - 4,71 (m, 2 H) 7,42 - 7,64 (m, 4 H) 10,09 - 10,53 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-59		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 - 2,75 (m, 2 H) 3,33 - 3,46 (m, 2 H) 4,15 - 4,27 (m, 2 H) 4,67 - 4,77 (m, 2 H) 7,73 (s, 2 H) 7,79 - 7,86 (m, 1 H) 10,00 - 10,65 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H] ⁺ , 463[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 439[M-H] ⁻ .	

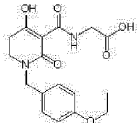
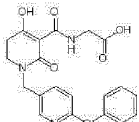
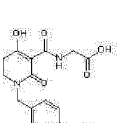
[Tabla 21-9]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-60		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,21 - 2,35 (m, 6 H) 2,45 - 2,70 (m, 2 H) 3,17 - 3,38 (m, 2 H) 4,05 - 4,29 (m, 2 H) 4,47 - 4,74 (m, 2 H) 6,84 - 7,12 (m, 3 H) 10,16 - 10,49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ , 355[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 331[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-61		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 2 H) 3,74 - 3,86 (m, 3 H) 4,09 - 4,28 (m, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 6,77 - 6,89 (m, 3 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 10,11 - 10,49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 335[M+H] ⁺ , 357[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 333[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-62		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,19 - 2,35 (m, 3 H) 2,44 - 2,66 (m, 2 H) 3,13 - 3,37 (m, 2 H) 3,60 - 3,94 (m, 3 H) 4,12 - 4,28 (m, 2 H) 4,50 - 4,63 (m, 2 H) 6,65 - 6,81 (m, 2 H) 7,00 - 7,13 (m, 1 H) 10,14 - 10,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ , 371[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 347[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-63		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 - 1,73 (m, 10 H) 2,70 - 2,96 (m, 2 H) 3,94 - 4,07 (m, 2 H) 4,73 - 4,91 (m, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 2 H) 7,61 - 7,70 (m, 2 H) 9,91 - 10,22 (m, 1 H) 12,76 - 12,93 (m, 1 H).	

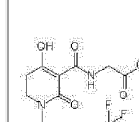
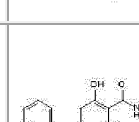

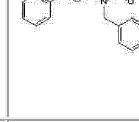
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H] ⁺ , 463[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 439[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-64		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 - 1,38 (m, 2 H) 1,71 - 1,90 (m, 2 H) 3,33 - 3,41 (m, 2 H) 3,44 - 3,52 (m, 2 H) 3,58 - 3,65 (m, 2 H) 3,99 - 4,09 (m, 2 H) 4,66 - 4,76 (m, 2 H) 7,50 - 7,61 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 10,08 - 10,35 (m, 1 H) 12,71 - 13,00 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] ⁺ , 465[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-65		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,46 (s, 3 H) 2,59 - 2,69 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 3,95 - 4,05 (m, 2 H) 4,42 - 4,64 (m, 2 H) 7,16 - 7,29 (m, 4 H) 10,00 - 10,24 (m, 1 H) 12,87 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 351[M+H] ⁺ , 373[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 349[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-66		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,53 - 2,72 (m, 2 H) 3,28 - 3,43 (m, 2 H) 4,11 - 4,26 (m, 2 H) 4,51 - 4,67 (m, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 1 H) 7,20 - 7,35 (m, 3 H) 10,07 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 339[M+H] ⁺ , 361[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 337[M-H] ⁻ .	

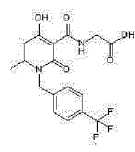
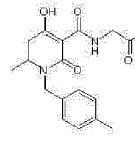
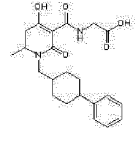
[Tabla 21-10]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-67		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,50 - 2,73 (m, 2 H) 3,26 - 3,42 (m, 2 H) 4,07 - 4,28 (m, 2 H) 4,47 - 4,64 (m, 2 H) 7,03 - 7,17 (m, 1 H) 7,30 - 7,53 (m, 2 H) 10,03 - 10,53 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-68		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,51 - 2,77 (m, 2 H) 3,22 - 3,48 (m, 2 H) 4,09 - 4,27 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,08 - 7,24 (m, 3 H) 7,32 - 7,44 (m, 1 H) 10,11 - 10,49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ , 411[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-69		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,70 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,58 - 4,66 (m, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 10,06 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ , 411[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-70		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,54 - 2,67 (m, 2 H) 3,32 - 3,38 (m, 2 H) 4,15 - 4,21 (m, 2 H) 4,52 - 4,58 (m, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 1 H) 6,99 - 7,04 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 2 H) 7,62 - 7,67 (m, 1 H) 8,10 (d, J=2,1 Hz, 1 H) 10,14 - 10,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-71		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 - 1,45 (m, 3 H) 2,47 - 2,64 (m, 2 H) 3,26 - 3,38 (m, 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,50 - 4,61 (m, 2 H) 6,83 - 6,89 (m, 2 H) 7,14 - 7,21 (m,	

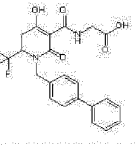
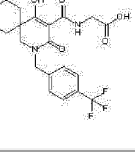
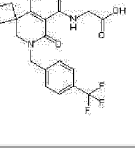
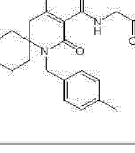
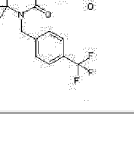
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		2 H) 10,24 - 10,43 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] ⁺ , 371[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 347[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-72		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,48 - 2,75 (m, 2 H) 3,25 - 3,48 (m, 2 H) 4,08 - 4,25 (m, 2 H) 4,45 - 4,65 (m, 2 H) 6,84 - 6,95 (m, 1 H) 7,10 - 7,16 (m, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 1 H) 7,36 - 7,45 (m, 2 H) 7,58 - 7,75 (m, 1 H) 8,03 - 8,22 (m, 1 H) 10,10 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 398[M+H] ⁺ , 420[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 396[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-73		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 - 2,83 (m, 2 H) 3,50 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,03 (d, J=5,1 Hz, 2 H) 4,60 - 4,76 (m, 2 H) 7,44 - 7,61 (m, 3 H) 7,94 - 8,15 (m, 4 H) 8,69 (s, 1 H) 9,87 - 10,08 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 382[M+H] ⁺ , 404[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 380[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-11]

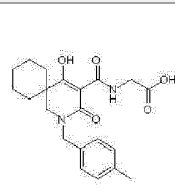
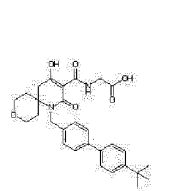
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-74		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,72 (m, 2 H) 3,29 - 3,43 (m, 2 H) 4,13 - 4,24 (m, 2 H) 4,55 - 4,68 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 1 H) 10,03 - 10,56 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 407[M+H] ⁺ , 429[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 405[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-75		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,03 - 2,29 (m, 1 H) 2,65 - 3,08 (m, 3 H) 3,67 - 3,88 (m, 1 H) 3,96 - 4,22 (m, 3 H) 4,96 - 5,16 (m, 1 H) 7,07 - 7,52 (m, 10 H) 7,58 - 7,70 (m, 4 H) 9,90 - 10,22 (m, 1 H) 12,76 - 12,98 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] ⁺ , 493[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 469[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-76		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,77 - 1,95 (m, 2 H) 2,51 - 2,75 (m, 3 H) 3,07 (dd, J=17,4, 7,0 Hz, 1 H) 3,50 (m, 1 H) 3,98 - 4,32 (m, 3 H) 4,98 - 5,12 (m, 1 H) 7,12 - 7,40 (m, 8 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,54 - 7,69 (m, 4 H) 9,90 - 10,20 (m, 1 H) 12,73 - 12,92 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 485[M+H] ⁺ , 507[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 483[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-77		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (d, J=6,2 Hz, 3 H) 2,37 (d, J=17,3 Hz, 1 H) 3,04 - 3,19 (m, 1 H) 3,65 - 3,78 (m, 1 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 4,25 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 5,07 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 7,51 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,64 (s ancho, 1 H) 7,89 - 8,36 (m, 4 H) 8,76 (d, J=4,5 Hz, 1 H) 9,84 - 10,30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 396[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 394[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-78		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,31 (m, 3 H) 2,26 - 2,41 (m, 1 H) 2,75 - 3,01 (m, 1 H) 3,49 - 3,63 (m, 1 H) 3,92 - 4,25 (m, 3 H) 5,17 - 5,40 (m, 1 H) 7,31 - 7,45 (m, 2 H) 7,54 - 7,67 (m, 2 H) 10,05 - 10,41 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ .	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-79		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 1,24 (m, 3 H) 2,20 - 2,38 (m, 4 H) 2,70 - 2,96 (m, 1 H) 3,49 - 3,64 (m, 1 H) 3,81 - 4,04 (m, 1 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 5,11 - 5,35 (m, 1 H) 7,09 - 7,20 (m, 4 H) 10,17 - 10,39 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 333[M+H] ⁺ , 355[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 331[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-80		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,03 - 1,34 (m, 5 H) 1,36 - 2,01 (m, 7 H) 2,26 - 2,75 (m, 3 H) 2,87 - 3,11 (m, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 1 H) 3,84 - 4,02 (m, 1 H) 4,08 - 4,21 (m, 2 H) 7,13 - 7,35 (m, 5 H) 10,15 - 10,25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ , 423[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	

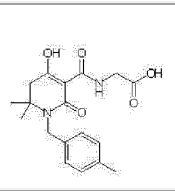
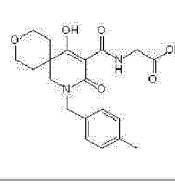
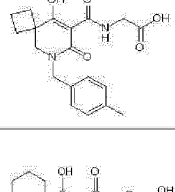
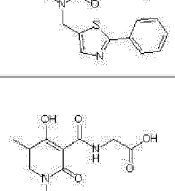
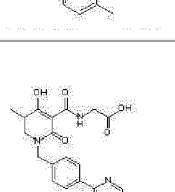

[Tabla 21-12]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-81		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,62 - 3,05 (m, 2 H) 3,58 - 4,36 (m, 4 H) 5,64 - 5,81 (m, 1 H) 7,27 - 7,49 (m, 5 H) 7,51 - 7,64 (m, 4 H) 9,88 - 10,45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 449[M+H] ⁺ , 471[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 447[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-82		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,90 - 1,11 (m, 2 H) 1,16-1,26 (m, 1 H) 1,36 - 1,61 (m, 5 H) 1,67 - 1,86 (m, 2 H) 3,22 (s, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,60 - 4,73 (m, 2 H) 7,37 - 7,47 (m, 2 H) 7,53 - 7,74 (m, 2 H) 9,99 - 10,52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 441[M+H] ⁺ , 463[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 439[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-83		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 - 1,78 (m, 2 H) 1,79 - 2,04 (m, 2 H) 2,38 - 2,57 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,64 - 4,72 (m, 2 H) 7,36 - 7,44 (m, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 2 H) 10,19 - 10,30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ , 435[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 411[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-84		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 - 1,81 (m, 10 H) 2,13 - 2,93 (m, 2 H) 3,19 (s, 3 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,76 - 4,95 (m, 2 H) 7,49 - 7,62 (m, 2 H) 7,99 - 7,92 (m, 2 H) 9,88 - 10,26 (m, 1 H) 12,73 - 13,02 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-85		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,16 - 1,37 (m, 6 H) 2,49 - 2,70 (m, 2 H) 4,09 - 4,26 (m, 2 H) 4,62 - 4,79 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 7,49 - 7,66 (m, 2 H) 10,09 - 10,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 401[M+H] ⁺ , 423[Na+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 399[M-H] ⁻ .	

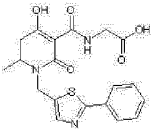
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-86		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,86 - 1,08 (m, 2 H) 1,08 - 1,57 (m, 6 H) 1,61 - 1,82 (m, 2 H) 2,26 - 2,41 (m, 3 H) 3,09 - 3,25 (m, 2 H) 4,10 - 4,23 (m, 2 H) 4,49 - 4,66 (m, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 4 H) 10,31 - 10,66 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega : 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-87		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 1,47 - 1,60 (m, 2 H) 1,89 - 2,06 (m, 2 H) 2,88 - 3,13 (m, H) 3,42 - 3,57 (m, 2 H) 3,66 - 3,78 (m, 2 H) 3,97 - 4,11 (m, 2 H) 4,70 - 4,88 (m, 2 H) 7,33 - 7,51 (m, 4 H) 7,52 - 7,65 (m, 4 H) 9,95 - 10,27 (m, 1 H) 12,74 - 12,97 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 607[M+H] ⁺ , 529[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega : 505[M-H] ⁻ .	

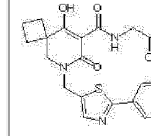
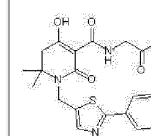
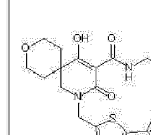
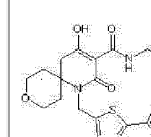
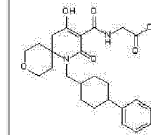
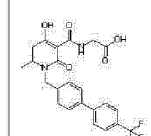
[Tabla 21-13]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-88		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,35 (m, 6 H) 2,23 - 2,37 (m, 3 H) 2,46 - 2,67 (m, 2 H) 4,10 - 4,25 (m, 2 H) 4,57 - 4,71 (m, 2 H) 7,06 - 7,18 (m, 4 H) 10,21 - 10,46 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 347[M+H] ⁺ , 369[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega : 345[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-89		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,18 - 1,37 (m, 2 H) 1,94 - 2,07 (m, 2 H) 2,30 - 2,38 (m, 3 H) 3,17 - 3,30 (m, 4 H) 3,64 - 3,76 (m, 2 H) 4,19 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,54 - 4,61 (m, 2 H) 7,12 - 7,19 (m, 4 H) 10,30 - 10,55 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ , 411[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega : 387[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-90		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,49 - 1,68 (m, 2 H) 1,69 - 1,89 (m, 2 H) 2,16 - 2,31 (m, 5 H) 2,45 - 2,55 (m, 2 H) 3,44 (d, J=4,0 Hz, 2 H) 4,48 - 4,57 (m, 2 H) 7,09 - 7,23 (m, 4 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual nega : 357[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-91		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,05 - 1,73 (m, 10 H) 3,35 - 3,50 (m, 2 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 4,76 - 4,94 (m, 2 H) 7,39 - 7,55 (m, 3 H) 7,81 - 8,02 (m, 3 H) 9,98 - 10,43 (m, 1 H).	HCl
		MS ESI/APCI Dual nega : 454[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-92		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,90 - 1,06 (m, 3 H) 2,28 (s, 3 H) 2,86 - 3,02 (m, 1 H) 3,21 - 3,58 (m, 4 H) 4,38 - 4,64 (m, 2 H) 7,07 - 7,22 (m, 4 H) 10,07 - 10,30 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi : 355[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega : 331[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-93		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,95 - 1,17 (m, 3 H) 2,76 - 2,95 (m, 1 H) 3,08 - 3,23 (m, 1 H) 3,45 - 3,59 (m, 1 H) 3,96 - 4,11 (m, 2 H) 4,54 - 4,83 (m, 2 H) 7,43 - 7,56 (m, 2 H) 7,62 - 7,74 (m, 1 H) 8,00 - 8,13 (m, 2 H) 8,14 - 8,33 (m, 2 H) 8,73 - 8,82 (m, 1 H) 9,99 - 10,39 (m, 1 H).	HCl
		MS ESI/APCI Dual posi: 396[M+H] ⁺ , 418[M+Na] ⁺ .	

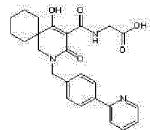
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega : 394[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-94		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,16 (d, J=6,4 Hz, 3 H) 2,26 - 2,45 (m, 1 H) 2,94 - 3,15 (m, 1 H) 3,75 - 3,89 (m, 1 H) 3,99 - 4,09 (m, 2 H) 4,45 - 4,60 (m, 1 H) 4,98 - 5,12 (m, 1 H) 7,43 - 7,54 (m, 3 H) 7,85 - 7,98 (m, 3 H) 9,94 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 402[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 400[M-H]⁻.</p>	HCl

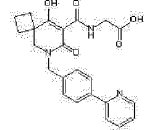
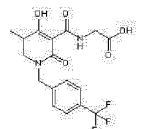
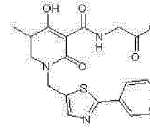
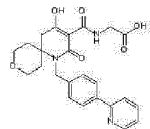
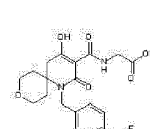
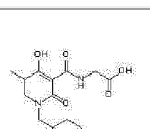
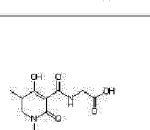
[Tabla 21-14]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-95		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,71 - 1,83 (m, 2 H) 1,87 - 2,04 (m, 2 H) 2,41 - 2,57 (m, 2 H) 3,42 (s, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 2 H) 4,75 - 4,86 (m, 2 H) 7,39 - 7,46 (m, 3 H) 7,73 (s, 1 H) 7,83 - 7,97 (m, 2 H) 10,10 - 10,27 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 428[M+H]⁺, 450[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 426[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-96		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,28 - 1,45 (m, 6 H) 2,47 - 2,63 (m, 2 H) 4,12 - 4,26 (m, 2 H) 4,71 - 4,90 (m, 2 H) 7,34 - 7,51 (m, 3 H) 7,74 (s, 1 H) 7,82 - 7,98 (m, 2 H) 10,11 - 10,51 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 416[M+H]⁺, 438[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 414[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-97		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,52 (m, 2 H) 1,90 - 2,15 (m, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 3,44 - 3,58 (m, 2 H) 3,76 - 3,90 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 4,77 - 4,86 (m, 2 H) 7,40 - 7,47 (m, 3 H) 7,79 (s, 1 H) 7,84 - 7,95 (m, 2 H) 10,14 - 10,66 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 458[M+H]⁺, 480[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 456[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-98		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,48 - 1,67 (m, 2 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 2,81 - 3,09 (m, 2 H) 3,41 - 3,59 (m, 2 H) 3,68 - 3,81 (m, 2 H) 3,99 - 4,13 (m, 2 H) 4,85 - 5,03 (m, 2 H) 7,39 - 7,54 (m, 3 H) 7,81 - 7,99 (m, 3 H) 9,85 - 10,25 (m, 1 H) 12,78 - 13,01 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 458[M+H]⁺.</p>	
Ejemplo 1-99		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,99 - 1,49 (m, 4 H) 1,51 - 1,70 (m, 3 H) 1,72 - 3,09 (m, 6 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 2,78 - 3,05 (m, 2 H) 3,32 - 3,43 (m, 2 H) 3,44 - 3,61 (m, 2 H) 3,70 - 3,87 (m, 2 H) 3,92 - 4,10 (m, 2 H) 7,05 - 7,35 (m, 5 H) 10,03 - 10,21 (m, 1 H) 12,75 - 12,92 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 457[M+H]⁺.</p>	
Ejemplo 1-100		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,32 (m, 3 H) 2,33 (dd, J=17,2, 2,1 Hz, 1 H) 2,76 - 3,04 (m, 1 H) 3,56 - 3,70 (m, 1 H) 3,92 - 4,15 (m, 1 H) 4,16 - 4,25 (m, 2 H) 5,21 - 5,42 (m, 1 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,63 - 7,74 (m, 4 H) 10,10 - 10,41 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 463[M+H]⁺, 485[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 461[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-101		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 - 1,79 (m, 10 H) 3,29 - 3,60 (m, 2 H) 3,98 - 4,11 (m, 2 H) 4,57 - 4,80 (m, 2 H) 7,88 - 7,57 (m, 3 H) 7,96 - 8,15 (m, 4 H) 8,63 - 8,76 (m, 1 H) 10,08 - 10,42 (m, 1 H)</p>	HCl

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		H). MS ESI/APCI Dual posi : 472[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 448[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-15]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-102		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,66 - 1,81 (m, 2 H) 1,82 - 2,01 (m, 2 H) 2,42 - 2,55 (m, 2 H) 3,38 (s, 2 H) 4,14 - 4,20 (m, 2 H) 4,62 - 4,78 (m, 2 H) 7,39 - 7,54 (m, 2 H) 7,60 - 7,74 (m, 1 H) 7,79 - 8,04 (m, 3 H) 8,14 - 8,30 (m, 1 H) 8,93 - 9,07 (m, 1 H) 10,13 - 10,62 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 422[M+H] ⁺ , 444[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 420[M-H] ⁻ .	TFA
Ejemplo 1-103		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,95 - 1,07 (m, 3 H) 2,48 - 2,78 (m, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 1 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 3,49 - 3,51 (m, 2 H) 4,56 - 4,75 (m, 2 H) 7,50 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,70 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 10,16 (s ancho, 1 H). MS ESI posi : 387[M+H] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-104		RMN H ¹ (200 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,96 - 1,15 (m, 3 H) 2,63 - 2,95 (m, 1 H) 3,11 - 3,24 (m, 1 H) 3,47 - 3,62 (m, 1 H) 3,95 - 4,14 (m, 2 H) 4,65 - 4,97 (m, 2 H) 7,37 - 7,56 (m, 3 H) 7,82 - 7,99 (m, 3 H) 9,90 - 10,39 (m, 1 H). MS ESI posi : 402[M+H] ⁺ .	HCl
Ejemplo 1-105		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,88 - 2,05 (m, 2 H) 2,87 - 3,17 (m, 2 H) 3,42 - 3,58 (m, 2 H) 3,83 - 3,79 (m, 2 H) 3,95 - 4,11 (m, 2 H) 4,74 - 4,97 (m, 2 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,63 - 7,71 (m, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 2 H) 8,13 - 8,32 (m, 2 H) 8,72 - 8,81 (m, 1 H) 9,92 - 10,29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 452[M+H] ⁺ .	HCl
Ejemplo 1-106		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,41 - 1,65 (m, 2 H) 1,82 - 2,04 (m, 2 H) 2,85 - 3,17 (m, 2 H) 3,41 - 3,59 (m, 2 H) 3,63 - 3,80 (m, 2 H) 3,94 - 4,13 (m, 2 H) 4,75 - 4,97 (m, 2 H) 7,46 - 7,60 (m, 2 H) 7,61 - 7,76 (m, 2 H) 9,91 - 10,29 (m, 1 H) 12,63 - 13,13 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 443[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual mega : 441[M+H] ⁻ .	
Ejemplo 1-107		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 2,12 (m, 12 H) 2,34 - 2,89 (m, 2 H) 3,02 - 3,57 (m, 4 H) 4,01 - 4,30 (m, 2 H) 6,94 - 7,48 (m, 5 H) 10,12 - 10,52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 401[M+H] ⁺ , 423[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 399[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-108		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,03 - 1,21 (m, 3 H) 2,52 - 2,82 (m, 1 H) 3,07 (dd, J=12,5, 8,0 Hz, 1 H) 3,40 (dd, J=12,5, 5,8 Hz, 1 H) 4,15 - 4,24 (m, 2 H) 4,59 - 4,74 (m, 2 H) 7,32 - 7,43 (m, 2 H) 7,52 - 7,62 (m, 2 H) 7,60 - 7,75 (m, 4 H) 10,11 - 10,53 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 463[M+H] ⁺ , 485[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 461[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-16]

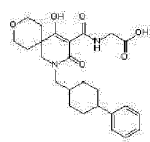
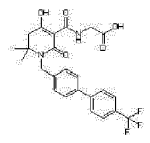
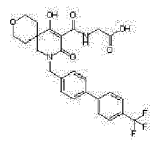
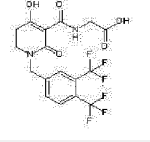
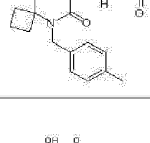
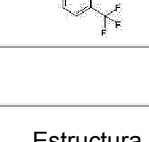
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-109		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 2,55 - 2,80 (m, 2 H) 3,95 - 4,13 (m, 2 H) 4,64 - 4,84 (m, 2 H) 7,42 - 7,63 (m, 3 H) 7,97 - 8,21 (m, 4 H) 8,70 - 8,77 (m, 1 H) 10,01 - 10,28 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 410[M+H]$^+$, 432[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 408[M-H]$^-$.</p>	HCl
Ejemplo 1-110		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,41 (m, 2 H) 1,70 - 1,94 (m, 2 H) 3,35 (t, J=11,0 Hz, 2 H) 3,45 - 3,54 (m, 2 H) 3,55 - 3,66 (m, 2 H) 3,97 - 4,12 (m, 2 H) 4,60 - 4,78 (m, 2 H) 7,44 - 7,66 (m, 3 H) 7,98 - 8,21 (m, 4 H) 8,74 (d, J=4,8 Hz, 1 H) 10,08 - 10,37 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 452[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 450[M-H]$^-$.</p>	HCl
Ejemplo 1-111		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 - 1,80 (m, 10 H) 2,70 - 3,03 (m, 2 H) 3,93 - 4,14 (m, 2 H) 4,72 - 4,98 (m, 2 H) 7,43 - 7,59 (m, 2 H) 7,67 - 7,80 (m, 1 H) 7,96 - 8,13 (m, 2 H) 8,16 - 8,39 (m, 2 H) 8,73 - 8,84 (m, 1 H) 9,88 - 10,28 (m, 1 H)</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 450[M+H]$^+$.</p>	HCl
Ejemplo 1-112		<p>RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 - 1,89 (m, 10 H) 2,83 (m, 2 H) 3,98 - 4,10 (m, 2 H) 4,75 - 5,02 (m, 2 H) 7,40 - 7,53 (m, 3 H) 7,81 - 7,97 (m, 3 H) 9,85 - 10,13 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 456[M+H]$^+$.</p>	HCl
Ejemplo 1-113		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,52 - 2,79 (m, 2 H) 3,38 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,08 - 4,29 (m, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 7,00 - 7,22 (m, 2 H) 7,47 - 7,67 (m, 1 H) 9,87 - 10,41 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 391[M+H]$^+$, 413[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 389[M-H]$^-$.</p>	
Ejemplo 1-114		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 - 1,34 (m, 2 H) 1,33 - 1,58 (m, 2 H) 1,58 - 2,14 (m, 9 H) 2,39 - 2,65 (m, 3 H) 3,21 - 3,60 (m, 4 H) 4,08 - 4,25 (m, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 3 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 10,16 - 10,54 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 427[M+H]$^+$, 449[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 425[M-H]$^-$.</p>	
Ejemplo 1-115		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,08 - 1,53 (m, 10 H) 1,61 - 2,02 (m, 5 H) 2,41 - 2,61 (m, 3 H) 3,29 (dd, J=17,2, 7,4 Hz, 2 H) 4,10 - 4,23 (m, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 3 H) 7,23 - 7,33 (m, 2 H) 10,18 - 10,46 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 415[M+H]$^+$, 437[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 413[M-H]$^-$.</p>	

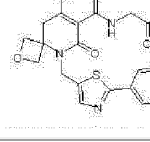
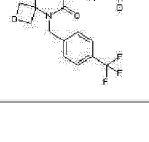
[Tabla 21-17]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-116		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 2,54 - 2,64 (m, 2 H) 3,36 - 3,54 (m, 4 H) 4,67 (s, 2 H) 7,45 - 7,61 (m, 2 H) 7,67 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 10,00 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 389[M-H]$^-$.</p>	Na

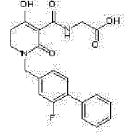
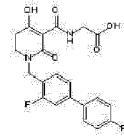
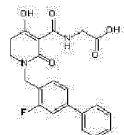
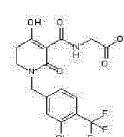
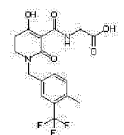
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-117		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,02 - 1,23 (m, 2 H) 1,26 - 1,54 (m, 4 H) 1,62 - 1,99 (m, 8 H) 3,22 - 3,41 (m, 2H) 3,51 (s, 2 H) 3,56 - 3,81 (m, 4 H) 3,96 - 4,05 (m, 2 H) 7,05 - 7,36 (m, 5 H) 10,19 - 10,31 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 479[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 455[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-118		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 2,68 - 2,79 (m, 2 H) 3,95 - 4,08 (m, 2 H) 4,63 - 4,80 (m, 2 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,64 - 7,74 (m, 2 H) 7,76 - 7,84 (m, 2 H) 7,84 - 7,92 (m, 2 H) 9,98 - 10,29 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 497[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 475[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-119		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 - 1,43 (m, 2 H) 1,65 - 1,94 (m, 2 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H) 3,44 - 3,54 (m, 2 H) 3,54 - 3,69 (m, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 2 H) 7,44 - 7,53 (m, 2 H) 7,70 - 7,78 (m, 2 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 7,85 - 7,93 (m, 2 H) 10,05 - 10,39 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 541[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 517[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-120		<p>RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,53 - 2,80 (m, 2 H) 3,30 - 3,48 (m, 2 H) 4,09 - 4,30 (m, 2 H) 4,72 (s, 2 H) 7,60 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,74 (s, 1 H) 7,78 - 7,93 (m, 1 H) 9,75 - 10,65 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+Na]⁺.</p> <p>US ESI/APCI Dual nega: 439[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-121		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,57 - 1,90 (m, 4 H) 2,21 - 2,45 (m, 5 H) 2,74 - 3,01 (m, 2 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 4,73 - 4,88 (m, 2 H) 7,08 - 7,23 (m, 4 H) 9,92 - 10,24 (m, 1 H) 12,78 - 12,97 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 359[M+H]⁺, 381[M+Na]⁺.</p>	
Ejemplo 1-122		<p>RMN H¹ (300 MHz, DEUTERIUM OXIDE) δ ppm 1,60 - 2,09 (m, 4 H) 2,25 - 2,50 (m, 2 H) 2,82 - 3,02 (m, 2 H) 3,85 - 4,01 (m, 2 H) 4,81 - 5,04 (m, 2 H) 7,38 - 7,58 (m, 2 H) 7,63 - 7,82 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H]⁺.</p>	Na

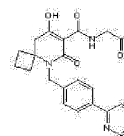
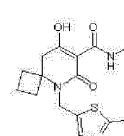
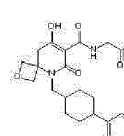
[Tabla 21-18]

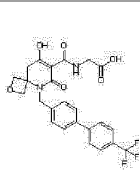
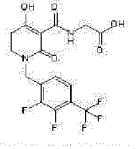
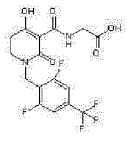
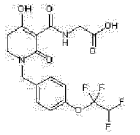
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-123		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,16 - 3,28 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 4,35 - 4,57 (m, 2 H) 4,78 - 4,93 (m, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 7,38 - 7,56 (m, 3 H) 7,81 - 8,02 (m, 3 H) 9,68 - 9,93 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H]⁺, 452[M+Na]⁺.</p>	
Ejemplo 1-124		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 3,01 - 3,32 (m, 2 H) 3,92 - 4,11 (m, 2 H) 4,36 - 4,52 (m, 2 H) 4,62 - 4,74 (m, 2 H) 5,06 - 5,21 (m, 2 H) 7,41 - 7,75 (m, 4 H) 9,72 - 10,36 (m, 1 H).</p> <p>US ESI/APCI Dual posi: 415[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H]⁻.</p>	

ES 2 674 813 T3

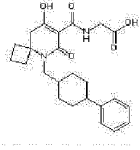
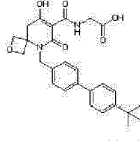
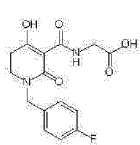
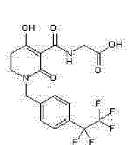
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-125		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,73 (m, 2 H) 3,34 - 3,46 (m, 2 H) 4,14 - 4,26 (m, 2 H) 4,59 - 4,69 (m, 2 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 7,33 - 7,48 (m, 4 H) 7,49 - 7,56 (m, 2 H) 10,11 - 10,50 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-126		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,53 - 2,75 (m, 2 H) 3,37 - 3,53 (m, 2 H) 4,09 - 4,23 (m, 2 H) 4,63 - 4,77 (m, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H) 7,20 - 7,34 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 2 H) 10,10 - 10,47 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ , 439[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-127		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,71 (m, 2 H) 3,41 - 3,52 (m, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,66 - 4,74 (m, 2 H) 7,23 - 7,49 (m, 6 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 10,12 - 10,45 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ , 421[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-128		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,45 - 2,84 (m, 2 H) 3,25 - 3,50 (m, 2 H) 4,10 - 4,28 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,10 - 7,35 (m, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 7,57 - 7,81 (m, 1 H) 9,84 - 10,63 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 407[M+H] ⁺ , 429[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 405[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-129		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 2,53 - 2,73 (m, 2 H) 3,27 - 3,42 (m, 2 H) 4,09 - 4,26 (m, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,18 - 7,39 (m, 2 H) 7,48 (s, 1 H) 9,95 - 10,56 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	

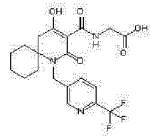
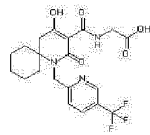
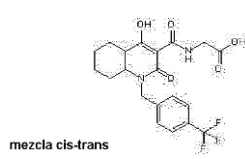
[Tabla 21-19]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-130		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,58 - 1,94 (m, 4 H) 2,29 - 2,46 (m, 2 H) 2,79 - 3,06 (m, 2 H) 3,95 - 4,12 (m, 2 H) 4,85 - 5,01 (m, 2 H) 7,30 - 7,46 (m, 3 H) 7,82 - 8,11 (m, 4 H) 8,62 - 8,70 (m, 1 H) 9,90 - 10,26 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H] ⁺ , 444[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 420[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-131		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,63 - 2,02 (m, 4 H) 2,21 - 2,50 (m, 2 H) 2,74 - 3,03 (m, 2 H) 3,93 - 4,11 (m, 2 H) 4,95 - 5,10 (m, 2 H) 7,42 - 7,53 (m, 3 H) 7,82 - 7,99 (m, 3 H) 9,79 - 10,28 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi : 428[M+H] ⁺ , 450[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo 1-132		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 - 1,68 (m, 5 H) 1,73 - 1,93 (m, 4 H) 2,38 - 2,49 (m, 1 H) 2,96 - 3,27 (m, 2 H) 3,52 - 3,74 (m, 2 H) 3,92 - 4,11 (m, 2 H) 4,33 - 4,53 (m, 2 H) 4,68 - 4,94 (m, 2 H) 7,06 - 7,33 (m, 5 H) 9,89 - 10,24 (m, 1 H) 12,67 - 13,09 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] ⁺ , 451[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] ⁻ .	

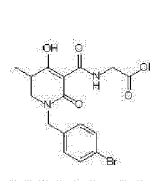
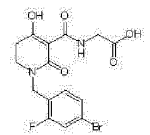
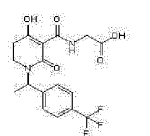
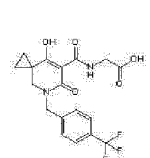
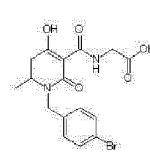
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-133		RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 3,06 - 3,42 (m, 2 H) 3,95 - 4,10 (m, 2H) 4,38 - 4,51 (m, 2 H) 4,68 - 4,81 (m, 2 H) 5,04 - 5,19 (m, 2 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,77 - 7,92 (m, 4 H) 9,79 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] $^+$.	
Ejemplo 1-134		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,74 (m, 2 H) 3,45 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,65 - 4,78 (m, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 1 H) 7,31 - 7,40 (m, 1 H) 9,85 - 10,57 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-135		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 3,46 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 4,11 - 4,19 (m, 2 H) 4,68 - 4,76 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 9,90 - 10,52 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-136		RMN ^1H (600 MHz, METHANOL- d_4) δ ppm 2,56 - 2,63 (m, 2 H) 3,37 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 6,14 - 6,42 (m, 1 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+Na] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] $^-$.	Na

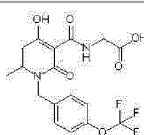
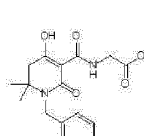
[Tabla 21-20]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-137		RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,01 - 1,62 (m, 5 H) 1,64 - 2,02 (m, 8 H) 2,28 - 2,48 (m, 3 H) 2,66 - 2,98 (m, 2 H) 3,35 - 3,54 (m, 2 H) 3,91 - 4,08 (m, 2 H) 7,06 - 7,34 (m, 5 H) 9,99 - 10,18 (m, 1 H) 12,66 - 13,03 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] $^+$, 449[M+Na] $^+$.	
Ejemplo 1-138		RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,31 (s, 9 H) 3,29 - 3,34 (m, 2 H) 3,95 - 4,11 (m, 2 H) 4,36 - 4,49 (m, 2 H) 4,69 - 4,81 (m, 2 H) 5,00 - 5,15 (m, 2 H) 7,30 - 7,42 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,66 (m, 4 H) 9,84 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 479[M+H] $^+$, 501[M+Na] $^+$.	
Ejemplo 1-139		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,51 - 2,68 (m, 2 H) 3,27 - 3,38 (m, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,53 - 4,65 (m, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,18 - 7,31 (m, 2 H) 10,08 - 10,53 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 345[M+Na] $^+$. US ESI/APCI Dual nega: 321[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-140		RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,46 - 2,63 (m, 2 H) 3,31 - 3,40 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 7,52 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=8,3 Hz, 2 H). US ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] $^-$.	Na
Ejemplo 1-141		RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,07 - 1,21 (m, 1 H) 1,29 - 1,43 (m, 2 H) 1,48 - 1,61 (m, 5 H) 1,61 - 1,71 (m, 2 H) 2,79 (s ancho, 2 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 4,84 (s ancho, 2 H)	Na

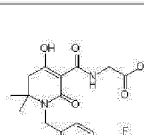
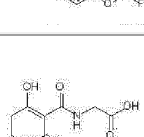
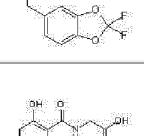
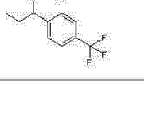
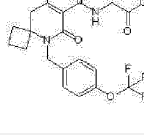
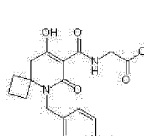
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		7,82 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,95 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 440[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-142		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,08 - 1,21 (m, 1 H) 1,31 - 1,45 (m, 2 H) 1,48 - 1,63 (m, 5 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 2,66 - 3,09 (m, 2 H) 3,95 - 4,08 (m, 2 H) 4,84 - 4,96 (m, 2 H) 7,39 - 7,73 (m, 1 H) 7,98 - 8,22 (m, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 9,79 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 440[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-143	 mezcla cis-trans	RMN H ¹ (600 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,05 - 1,86 (m, 7 H) 2,03 - 2,46 (m, 2 H) 3,36 - 3,44 (m, 1 H) 3,78 - 3,84 (m, 2 H) 4,15 - 4,30 (m, 1 H) 5,14 - 5,26 (m, 1 H) 7,32 - 7,73 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-21]

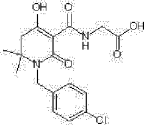
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-144		RMN H ¹ (600 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,09 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 2,55 - 2,69 (m, 1 H) 3,04 (dd, J=12,6, 8,1 Hz, 1 H) 3,41 (dd, J=12,6, 5,6 Hz, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,52 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,64 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 7,24 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,48 (d, J=8,5 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 419[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 395[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-145		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 3,30 - 3,41 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,28 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1 H) 7,54 (dd, J=9,5, 1,7 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-146		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,52 - 1,64 (m, 3 H) 2,43 - 2,58 (m, 2 H) 2,91 - 3,01 (m, 1 H) 3,23 - 3,35 (m, 1 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 5,83 - 6,09 (m, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 2 H) 7,56 - 7,67 (m, 2 H) 10,08 - 10,52 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 409[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-147		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,62 - 0,96 (m, 2 H) 1,03 - 1,31 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 2 H) 4,62 - 4,76 (m, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 2 H) 7,68 - 7,80 (m, 2 H) 10,01 - 10,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ , 421[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-148		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 - 1,16 (m, 3 H) 2,13 - 2,28 (m, 1 H) 2,77 - 2,97 (m, 1 H) 3,45 - 3,64 (m, 3 H) 4,03 - 4,18 (m, 1 H) 4,88 - 5,01 (m, 1 H) 7,22 - 7,31 (m, 2 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 9,90 - 10,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 397[M+H] ⁺ , 419[M+Na] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-149		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 - 1,16 (m, 3 H) 2,15 -	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		2,30 (m, 1 H) 2,84 - 3,04 (m, 1 H) 3,52 - 3,68 (m, 3 H) 4,17 (d, J=15,5 Hz, 1 H) 5,00 (d, J=15,5 Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 2 H) 7,38 - 7,48 (m, 2 H) 9,96 - 10,15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-150		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 2,52 - 2,77 (m, 2 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 4,54 - 4,71 (m, 2 H) 7,20 - 7,33 (m, 2 H) 7,42 - 7,58 (m, 2 H) 9,96 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ .	

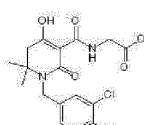
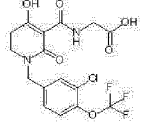
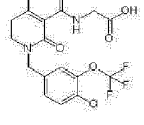
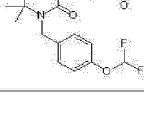
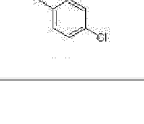
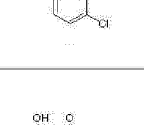

[Tabla 21-22]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-151		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,22 (s, 6 H) 2,54 - 2,78 (m, 2 H) 3,92 - 4,09 (m, 2 H) 4,59 - 4,77 (m, 2 H) 7,23 - 7,36 (m, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 9,95 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-152		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,49 - 2,60 (m, 2 H) 3,27 - 3,33 (m, 2 H) 3,50 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,05 - 7,22 (m, 1 H) 7,26 - 7,46 (m, 2 H) 9,91 - 10,24 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 385[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 383[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-153		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,82 - 2,16 (m, 2 H) 2,22 - 2,47 (m, 1 H) 2,79 - 2,95 (m, 1 H) 3,14 - 3,35 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 5,67 (dd, J=10,1, 5,9 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,70 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 10,10 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-154		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-D) δ ppm 1,63 - 1,87 (m, 2 H) 1,88 - 2,07 (m, 2 H) 2,24 - 2,46 (m, 2 H) 2,76 - 2,98 (m, 2 H) 4,10 - 4,26 (m, 2 H) 4,78 - 4,91 (m, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 10,02 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-155		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,61 - 1,82 (m, 2 H) 1,87 - 2,02 (m, 2 H) 2,24 - 2,44 (m, 2 H) 2,77 - 2,91 (m, 2 H) 4,14 - 4,21 (m, 2 H) 4,74 - 4,86 (m, 2 H) 7,04 - 7,20 (m, 2 H) 7,38 - 7,50 (m, 2 H) 10,04 - 10,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-156		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,53 - 1,93 (m, 8 H) 2,59 - 2,75 (m, 2 H) 4,08 - 4,27 (m, 2 H) 4,58 - 4,75 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 2 H) 9,98 - 10,49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-157		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (s, 6 H) 2,52 - 2,76 (m, 2 H) 3,95 - 4,10 (m, 2 H) 4,56 - 4,74 (m, 2 H) 7,25 - 7,43 (m, 4 H) 9,98 - 10,27 (m, 1 H) 12,86 (s ancho, 1 H).	

ES 2 674 813 T3

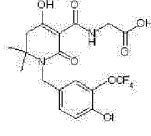
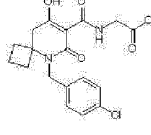
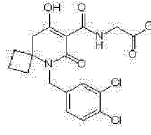
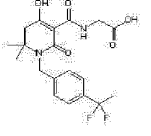
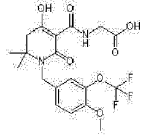
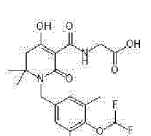
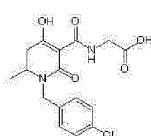
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 367[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 365[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-23]

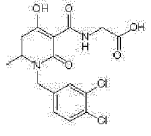
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-158		RMN H ¹ (300 MHz, DUSO-d ₆) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 2,50 - 2,68 (m, 2 H) 3,48 - 3,58 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 1 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 9,92 - 10,24 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-159		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,57 - 2,71 (m, 2 H) 3,34 - 3,41 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,57 - 4,63 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 10,01 - 10,58 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-160		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 4,57 - 4,63 (m, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 9,92 - 10,55 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-161		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 3,29 - 3,36 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 4,60 (s ancho, 2 H) 7,00 - 7,40 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-162		RMN H ¹ (600 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,03 - 1,18 (m, 3 H) 2,58 - 2,69 (m, 1 H) 3,00 - 3,07 (m, 1 H) 3,38 - 3,44 (m, 1 H) 3,88 (s, 2 H) 4,53 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,66 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 7,25 - 7,38 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 375[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 351[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-163		RMN H ¹ (600 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,05 - 1,18 (m, 3 H) 2,60 - 2,68 (m, 1 H) 3,06 (dd, J=12,6, 7,6 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J=12,6, 5,4 Hz, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,50 - 4,58 (m, 1 H) 4,61 - 4,68 (m, 1 H) 7,26 (dd, J=8,3, 2,1 Hz, 1 H) 7,44 - 7,52 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-164		RMN H ¹ (300 MHz, DUSO-d ₆) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 3,47 - 3,55 (m, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,38 (dd, J=8,5, 2,0 Hz, 1 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 7,56 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,99 - 10,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	Na

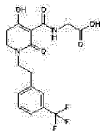
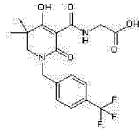
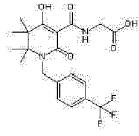
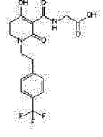
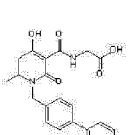
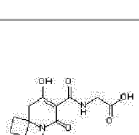
[Tabla 21-24]

ES 2 674 813 T3

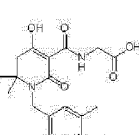
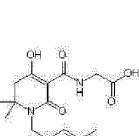
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-165		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 2,50 - 2,59 (m, 2 H) 3,46 - 3,56 (m, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 7,37 (dd, J=8,4, 1,9 Hz, 1 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-166		RMN ¹ H (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,59 - 1,77 (m, 2 H) 1,78 - 1,94 (m, 2 H) 2,22 - 2,39 (m, 2 H) 2,56 - 2,76 (m, 2 H) 3,87 (s, 2 H) 4,85 (s, 2 H) 7,28 (s, 4 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 377[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-167		RMN ¹ H (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,66 - 1,83 (m, 2 H) 1,83 - 1,99 (m, 2 H) 2,29 - 2,46 (m, 2 H) 2,86 (s, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,86 (s, 2 H) 7,23 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 7,40 - 7,49 (m, 2 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-168		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,32 (m, 6 H) 1,84 - 1,96 (m, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,64 - 4,77 (m, 2 H) 7,27 - 7,38 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 10,12 - 10,50 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 391[M+H] ⁺ , 419[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 395[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-169		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,31 (m, 6 H) 2,48 - 2,64 (m, 2 H) 3,82 - 3,89 (m, 3 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 4,55 - 4,68 (m, 2 H) 6,90 - 6,98 (m, 1 H) 7,11 - 7,22 (m, 2 H) 10,12 - 10,50 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 447[M+H] ⁺ , 469[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 445[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-170		RMN ¹ H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,37 (m, 6 H) 2,17 - 2,35 (m, 6 H) 2,48 - 2,69 (m, 2 H) 4,07 - 4,25 (m, 2 H) 4,48 - 4,67 (m, 2 H) 6,09 - 6,48 (m, 1 H) 6,84 - 7,00 (m, 2 H) 10,11 - 10,48 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] ⁺ , 449[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-171		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 - 1,14 (m, 3 H) 2,13 - 2,25 (m, 1 H) 2,80 - 2,98 (m, 1 H) 3,47 - 3,63 (m, 3 H) 4,05 - 4,21 (m, 1 H) 4,92 - 5,01 (m, 1 H) 7,27 - 7,43 (m, 4 H) 10,05 (s ancho, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 353[M+H] ⁺ .	

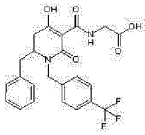
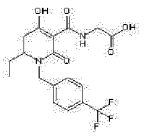
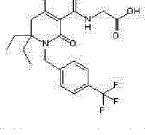
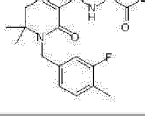
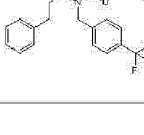
[Tabla 21-25]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-172		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,15 - 1,30 (m, 3 H) 2,09 - 2,44 (m, 1 H) 2,76 - 3,01 (m, 1 H) 3,46 - 3,66 (m, 1 H) 3,82 - 4,05 (m, 1 H) 4,07 - 4,25 (m, 2 H) 5,04 - 5,26 (m, 1 H) 7,04 - 7,20 (m, 1 H) 7,31 - 7,49 (m, 2 H) 9,97 - 10,33 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	

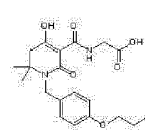
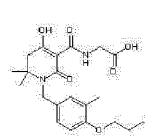
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-173		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,29 - 2,50 (m, 2 H) 2,90 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,29 - 3,35 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,57 (s ancho, 2 H) 7,46 - 7,70 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-174		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,99 - 1,22 (m, 6 H) 2,98 - 3,12 (m, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 2 H) 4,60 - 4,73 (m, 2 H) 7,33 - 7,50 (m, 2 H) 7,54 - 7,68 (m, 2 H) 10,19 - 10,65 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ , 423[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-175		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,02 - 1,27 (m, 12 H) 3,82 - 3,93 (m, 2 H) 4,80 - 4,87 (m, 2 H) 7,43 - 7,67 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] ⁺ , 451[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-176		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 - 2,53 (m, 2 H) 2,84 - 2,97 (m, 2 H) 3,29 - 3,36 (m, 2 H) 3,44 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 3,57 (s ancho, 2 H) 7,50 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,66 (d, J=8,0 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-177		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,10 - 2,34 (m, 1 H) 2,76 - 3,03 (m, 1 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,62 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 4,00 - 4,28 (m, 1 H) 5,05 (d, J=15,3 Hz, 1 H) 7,24 - 7,32 (m, 2 H) 7,39 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,61 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,66 - 7,73 (m, 2 H). MS ESI posi: 413[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 411[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-178		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,70 - 1,82 (m, 2 H) 1,93 - 2,01 (m, 2 H) 2,36 - 2,46 (m, 2 H) 2,82 - 2,94 (m, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,81 - 4,97 (m, 2 H) 7,08 - 7,15 (m, 2 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,46 - 7,55 (m, 4 H) 10,03 - 10,46 (m, 1 H). MS ESI posi: 439[M+H] ⁺ , 461[M+Na] ⁺ . MS ESI nega: 437[M-H] ⁻ .	

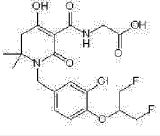
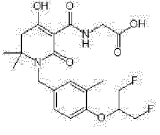
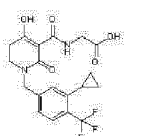
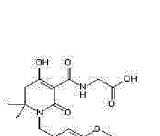
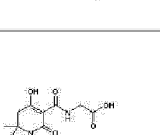
[Tabla 21-26]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-179		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,39 (m, 6 H) 2,12 - 2,33 (m, 3 H) 2,48 - 2,68 (m, 2 H) 4,10 - 4,25 (m, 2 H) 4,50 - 4,67 (m, 2 H) 6,88 - 7,12 (m, 3 H) 10,17 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 365[M+H] ⁺ , 387[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 363[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-180		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,18 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 2,39 - 2,62 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,58 (s ancho, 2 H) 7,13 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,32 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 10,02 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	Na

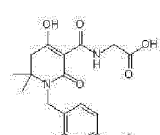
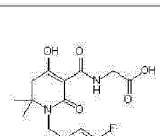
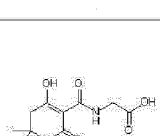
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-181		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,33 - 2,48 (m, 1 H) 2,60 - 2,87 (m, 2 H) 2,91 - 3,04 (m, 1 H) 3,46 - 3,61 (m, 1 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 4,18 - 4,26 (m, 2 H) 5,16 - 5,45 (m, 1 H) 7,02 - 7,16 (m, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 5 H) 7,55 - 7,64 (m, 2 H) 9,98 - 10,47 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H]⁺, 485[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 461[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-182		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,92 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,62 - 1,75 (m, 2 H) 2,42 - 2,54 (m, 1 H) 2,74 - 2,94 (m, 1 H) 3,22 - 3,33 (m, 1 H) 3,90 - 4,10 (m, H) 4,14 - 4,25 (m, 2 H) 5,28 - 5,47 (m, 1 H) 7,35 - 7,43 (m, 2 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 10,01 - 10,38 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H]⁺, 423[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-183		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,74 - 0,94 (m, 6 H) 1,57 - 1,81 (m, 4 H) 2,56 - 2,72 (m, 2 H) 4,10 - 4,24 (m, 2 H) 4,64 - 4,79 (m, 2 H) 7,30 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 - 7,67 (m, 2 H) 10,09 - 10,34 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H]⁺, 451[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-184		<p>RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 2,16 - 2,22 (m, 3 H) 2,49 - 2,59 (m, 2 H) 3,43 - 3,53 (m, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 1 H) 9,97 - 10,24 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 365[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 363[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-185		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,79 - 2,13 (m, 2 H) 2,39 - 2,56 (m, 2 H) 2,68 - 2,92 (m, 2 H) 3,21 - 3,35 (m, 1 H) 3,71 - 3,93 (m, 1 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 5,17 - 5,37 (m, 1 H) 7,06 - 7,35 (m, 7 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 10,05 - 10,13 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H]⁺, 499[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 475[M-H]⁻.</p>	

[Tabla 21-27]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-186		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,30 (m, 6 H) 1,95 - 2,11 (m, 2 H) 2,20 - 2,42 (m, 2 H) 2,45 - 2,63 (m, 2 H) 3,90 - 4,08 (m, 2 H) 4,12 - 4,26 (m, 2 H) 4,55 - 4,71 (m, 2 H) 6,78 - 6,88 (m, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 10,21 - 10,47 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 481[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 457[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-187		<p>RMN H^1 (200 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,35 (m, 6 H) 1,97 - 2,13 (m, 2 H) 2,17 - 2,24 (m, 3 H) 2,23 - 2,44 (m, 2 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 3,92 - 4,07 (m, 2 H) 4,14 - 4,24 (m, 2 H) 4,53 - 4,65 (m, 2 H) 6,65 - 6,77 (m, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H) 10,25 - 10,42 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 495[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 471[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-188		<p>RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 - 1,30 (m, 6 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 4,15 - 4,24 (m, 2 H) 4,51 - 4,68 (m, 5 H) 4,75 - 4,80 (m, 2 H) 7,00 - 7,07 (m, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,27 -</p>	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		7,33 (m, 1 H) 10,10 - 10,36 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 483[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 459[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-189		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (s, 6 H) 2,10 - 2,21 (m, 5 H) 3,43 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,40 - 4,87 (m, 7 H) 6,86 - 0,99 (m, 1 H) 6,99 - 7,11 (m, 2 H) 10,07 - 10,20 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 439[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-190		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,68 - 0,81 (m, 2 H) 0,98 - 1,09 (m, 2 H) 2,15 - 2,25 (m, 1 H) 2,54 - 2,68 (m, 2 H) 3,26 - 3,38 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 4,55 - 4,65 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,45 - 7,74 (m, 1 H) 9,98 - 10,64 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-191		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,34 (m, 6 H) 2,54 - 2,67 (m, 2 H) 3,83 - 3,92 (m, 3 H) 4,08 - 4,23 (m, 2 H) 4,61 - 4,76 (m, 2 H) 6,84 - 6,95 (m, 2 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H) 9,99 - 10,45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ , 453[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-192		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,24 - 1,34 (m, 6 H) 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,62 - 4,77 (m, 2 H) 6,36 - 6,69 (m, 1 H) 7,16 - 7,29 (m, 2 H) 7,58 - 7,67 (m, 1 H) 9,91 - 10,55 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 467[M+H] ⁺ , 489[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 465[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-28]

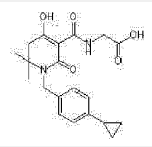
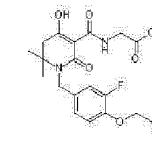
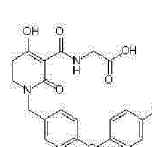
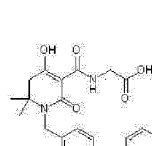
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-193		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,30 (m, 6 H) 2,47 - 2,65 (m, 2 H) 3,71 - 3,83 (m, 3 H) 4,09 - 4,25 (m, 2 H) 4,59 - 4,72 (m, 2 H) 6,54 - 6,71 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 10,17 - 10,43 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-194		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,19 - 1,33 (m, 6 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 3,82 - 3,91 (m, 3 H) 4,12 - 4,25 (m, 2 H) 4,52 - 4,65 (m, 2 H) 6,82 - 7,12 (m, 3 H) 10,17 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-195		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,36 (m, 6 H) 2,48 - 2,64 (m, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 3 H) 4,14 - 4,26 (m, 2 H) 4,52 - 4,64 (m, 2 H) 6,84 - 6,92 (m, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 1 H) 10,18 - 10,45 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 419[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 395[M-H] ⁻ .	

ES 2 674 813 T3

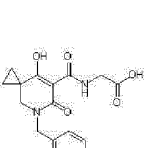
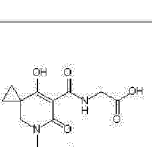
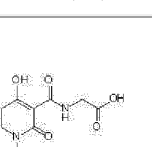
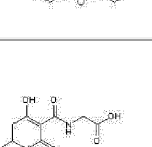
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-196		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 2,12 (s, 3 H) 2,40 - 2,60 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 4,53 (s ancho, 2 H) 6,84 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,01 - 7,12 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 375[M-H]$^-$.</p>	Na
Ejemplo 1-197		<p>RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,73 - 0,80 (m, 3 H) 0,89 - 0,08 (m, 3 H) 1,97 - 2,14 (m, 1 H) 2,15 - 2,28 (m, 1 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 4,12 - 4,27 (m, 2 H) 4,56 - 4,75 (m, 2 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,57 - 7,64 (m, 2 H) 10,11 - 10,61 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H]$^-$.</p>	
Ejemplo 1-198		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,38 (m, 2 H) 0,58 - 0,69 (m, 2 H) 1,18 - 1,32 (m, 7 H) 2,48 - 2,62 (m, 2 H) 3,73 - 3,82 (m, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 2 H) 4,57 - 4,68 (m, 2 H) 6,80 - 6,89 (m, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 10,24 - 10,41 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H]$^-$.</p>	
Ejemplo 1-199		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,27 - 0,37 (m, 2 H) 0,49 - 0,60 (m, 2 H) 1,09 - 1,29 (m, 7 H) 2,14 (s, 3 H) 2,41 - 2,64 (m, 2 H) 3,45 - 3,53 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 6,74 - 6,86 (m, 1 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H) 9,94 - 10,38 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 415[M-H]$^-$.</p>	Na

[Tabla 21-29]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-200		<p>RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,65 - 0,77 (m, 2 H) 1,06 - 1,15 (m, 2 H) 3,23 (s, 2 H) 3,52 - 3,59 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,41 - 7,51 (m, 2 H) 7,60 - 7,69 (m, 4 H) 10,27 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 407[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 405[M-H]$^-$.</p>	Na
Ejemplo 1-201		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,34 (m, 6 H) 1,96 - 2,15 (m, 2 H) 2,23 - 2,45 (m, 2 H) 2,49 - 2,68 (m, 2 H) 3,98 - 4,11 (m, 2 H) 4,14 - 4,27 (m, 2 H) 4,52 - 4,66 (m, 2 H) 6,79 - 7,11 (m, 3 H) 10,17 - 10,45 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 477[M+H]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 475[M-H]$^-$.</p>	
Ejemplo 1-202		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,21 - 1,33 (m, 6 H) 2,23 - 2,42 (m, 3 H) 2,45 - 2,68 (m, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 2 H) 4,64 - 4,67 (m, 2 H) 6,98 - 7,25 (m, 3 H) 10,17 - 10,44 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H]$^+$, 403[M+Na]$^+$.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega : 379[M-H]$^-$.</p>	
Ejemplo 1-203		<p>RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,55 - 0,74 (m, 2 H) 0,85 - 1,01 (m, 2 H) 1,21 - 1,33 (m, 6 H) 1,76 - 1,94 (m, 1 H) 2,45 - 2,66 (m, 2 H) 4,08 - 4,25 (m, 2 H) 4,54 - 4,73 (m, 2 H) 6,95 - 9,06 (m, 2 H) 7,09 - 9,20 (m, 2 H) 10,21 - 10,42 (m, 1 H).</p>	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-204		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,28 - 0,40 (m, 2 H) 0,57 - 0,70 (m, 2 H) 1,17 - 1,35 (m, 7 H) 2,50 - 2,64 (m, 2 H) 3,81 - 3,89 (m, 2 H) 4,10 - 4,23 (m, 2 H) 4,53 - 4,65 (m, 2 H) 6,80 - 7,10 (m, 3 H) 10,15 - 10,43 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-205		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 3,31 - 3,42 (m, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 4,55 - 4,62 (m, 2 H) 6,88 - 7,08 (m, 6 H) 7,19 - 7,26 (m, 2 H) 10,17 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ , 437[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-206		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,34 (m, 6 H) 2,35 (s, 3 H) 2,50 - 2,62 (m, 2 H) 4,13 - 4,22 (m, 2 H) 4,56 - 4,65 (m, 2 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 7,17-7,22 (m, 2 H) 7,60 - 7,72 (m, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 1 H) 10,16 - 10,48 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+H] ⁺ , 462[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 438[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-30]

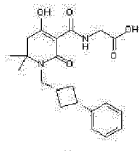
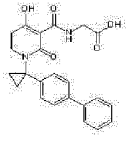
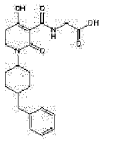
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-207		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,50 - 0,75 (m, 2 H) 1,23 - 1,45 (m, 2 H) 3,07 - 3,17 (m, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 4,54 - 4,60 (m, 2 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 10,17 - 10,56 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-208		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,52 - 0,78 (m, 2 H) 1,27 - 1,47 (m, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 2 H) 4,15 - 4,24 (m, 2 H) 4,58 - 4,66 (m, 2 H) 7,11 - 7,40 (m, 4 H) 10,17 - 10,63 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-209		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3H) 2,62 - 2,77 (m, 2 H) 3,27 - 3,41 (m, 2 H) 3,95 - 4,10 (m, 2 H) 4,46 - 4,64 (m, 2 H) 6,85 - 7,00 (m, 4 H) 7,12 - 9,21 (m, 2 H) 7,24 - 7,34 (m, 2 H) 9,97 - 10,28 (m, 1 H) 12,85 (ancho, s., 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ , 433[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-210		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,07 - 1,20 (m, 3 H) 1,20 - 1,41 (m, 2 H) 1,49 - 1,72 (m, 2 H) 2,23 - 2,40 (m, 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 1 H) 3,83 - 4,00 (m, 1 H) 4,07 - 4,25 (m, 2 H) 7,37 - 7,49 (m, 2 H) 7,49 - 7,60 (m, 2 H) 10,03 - 10,40 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	

ES 2 674 813 T3

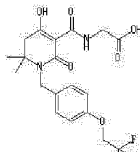
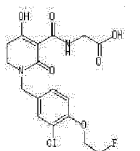
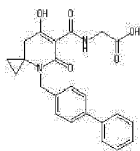
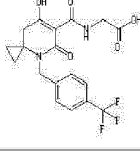
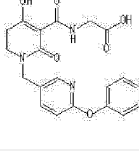
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-211		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,31 (m, 6 H) 1,79 - 1,89 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,07 - 2,17 (m, 2 H) 2,26 - 2,37 (m, 2 H) 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 3,46 - 3,56 (m, 1 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 4,60 - 4,70 (m, 2 H) 7,12 - 7,22 (m, 4 H) 10,25 - 10,41 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409 [M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 258[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-212		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,70 - 0,80 (m, 2 H) 0,99 - 1,09 (m, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,53 - 2,68 (m, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 4,16 - 4,24 (m, 2 H) 4,55 - 4,64 (m, 2 H) 7,01 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 7,45 - 7,52 (m, 1 H) 10,06 - 10,54 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-213		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,33 - 1,43 (m, 6 H) 2,51 - 2,71 (m, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 2 H) 4,67 - 4,81 (m, 2 H) 6,45 - 6,61 (m, 1 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,67 - 7,79 (m, 2 H) 9,95 - 10,55 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 434[M+H] ⁺ , 456[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 432[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-31]

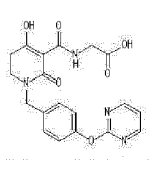
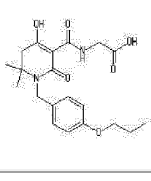
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-214		RMN H ¹ (-300 kHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,49 - 1,02 (m, 6 H) 1,25 - 1,42 (m, 2 H) 1,82 - 1,94 (m, 1 H) 3,07 - 3,16 (m, 2 H) 4,16 - 4,21 (m, 2 H) 4,55 - 4,61 (m, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 10,27 - 10,55 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 371[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 369[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-215		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,51 - 0,76 (m, 2 H) 1,27 - 1,45 (m, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 2 H) 4,17 - 4,23 (m, 2 H) 4,56 - 4,63 (m, 2 H) 7,15 - 7,38 (m, 4 H) 10,20 - 10,59 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 365[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 363[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-216		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 - 1,43 (m, 6 H) 2,47 - 2,68 (m, 2 H) 4,04 - 4,29 (m, 2 H) 4,66 - 4,84 (m, 2 H) 6,46 - 6,65 (m, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,62 - 7,77 (m, 2 H) 10,06 - 10,54 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 434[M+H] ⁺ , 456[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 432[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-217		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,30 - 1,38 (m, 6 H) 2,21 - 2,31 (m, 4 H) 2,47 - 2,57 (m, 2 H) 2,57 - 2,69 (m, 1 H) 3,63 - 3,74 (m, 3 H) 4,14 - 4,21 (m, 2 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,22 - 7,27 (m, 2 H) 7,28 - 7,34 (m, 2 H) 10,33 (s ancho, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-218		RMN H ¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,29 - 1,36 (m, 6 H) 1,83 - 1,97 (m, 2 H) 2,45 - 2,58 (m, 5 H) 3,24 - 3,36 (m, 1 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 4,17 (dd, J=10,1, 5,6 Hz, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 3 H)	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		7,27 - 7,33 (m, 2 H) 10,17 - 10,37 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-219		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 - 1,51 (m, 4 H) 2,53 - 2,76 (m, 2 H) 3,51 - 3,69 (m, 2 H) 4,04 - 4,24 (m, 2 H) 7,23 - 7,37 (m, 3 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 4 H) 10,11 - 10,46 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 407[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega : 405[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-220		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,06 - 1,27 (m, 1 H) 1,35 - 2,11 (m, 8 H) 2,44 - 2,63 (m, 3 H) 2,73 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 3,30 - 3,54 (m, 2 H) 3,82 - 3,91 (m, 2 H) 4,22 - 4,45 (m, 1 H) 7,08 - 7,33 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	Na

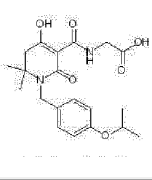
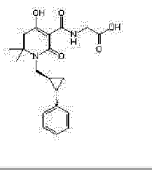
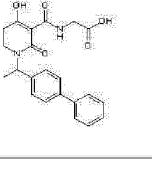
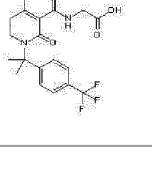
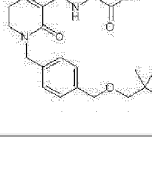
[Tabla 21-32]

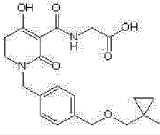
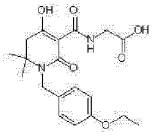
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-221		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,17 - 1,33 (m, 6 H) 2,47 - 2,65 (m, 2 H) 4,10 - 4,25 (m, 2 H) 4,25 - 4,40 (m, 2 H) 4,57 - 4,70 (m, 2 H) 6,85 - 6,94 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 10,21 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ , 453[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-222		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 3,30 - 3,40 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,50 - 4,65 (m, 4 H) 7,07 - 7,16 (m, 1 H) 7,20 - 7,32 (m, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 437[M+H] ⁺ , 459[M+Na] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-223		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,56 - 0,84 (m, 2 H) 0,84 - 1,04 (m, 2 H) 2,41 - 2,69 (m, 2 H) 3,97 - 4,13 (m, 2 H) 4,46 - 4,60 (m, 2 H) 7,31 - 7,42 (m, 3 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,58 - 7,69 (m, 4 H) 9,88 - 10,34 (m, 1 H) 12,89 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 407[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-224		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,57 - 0,77 (m, 2 H) 0,85 - 1,00 (m, 2 H) 2,40 - 2,64 (m, 2 H) 4,12 - 4,29 (m, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 7,30 - 7,40 (m, 2 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 10,00 - 10,15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ , 421[M+Na] ⁺ .	
Ejemplo 1-225		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,74 (m, 2 H) 3,31 - 3,46 (m, 2 H) 4,13 - 4,25 (m, 2 H) 4,54 - 4,65 (m, 2 H) 7,00 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,17 - 7,30 (m, 2 H) 7,62 - 7,73 (m, 2 H) 7,79 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 10,11 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	HCl

ES 2 674 813 T3

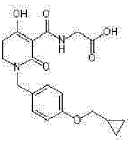
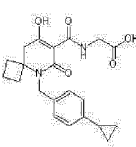
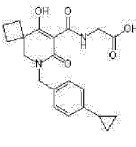
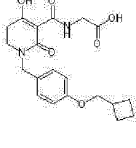
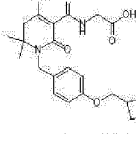
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-226		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,58 - 2,72 (m, 2 H) 3,40 (t, J=7,1 Hz, 2H) 3,13 (d, J=4,8 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,11 - 7,20 (m, 2 H) 7,26 (t, J=4,8 Hz, 1H) 7,35 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 8,64 (d, J=4,8 Hz, 2H) 9,97 - 10,14 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ .	Na
		MS ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-227		RMN ¹ H (300 MHz, CHLOROFORMO-d) δ ppm 0,98 - 1,07 (m, 3H) 1,22 - 1,29 (m, 6 H) 1,71 - 1,88 (m, 2 H) 2,50 - 2,61 (m, 2 H) 3,85 - 3,94 (m, 2 H) 4,10 - 4,22 (m, 2 H) 4,58 - 4,66 (m, 2 H) 6,79 - 6,88 (m, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 10,22 - 10,38 (m, 1H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 391[M+H] ⁺ , 413[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 389[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-33]

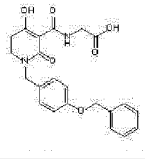
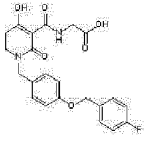
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-228		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,23 - 1,20 (m, 6 H) 1,29 - 1,35 (m, 6 H) 2,51 - 2,62 (m, 2 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 4,58 - 4,67 (m, 2 H) 6,76 - 6,88 (m, 2 H) 7,10 - 7,24 (m, 2 H) 1,0,23 - 10,40 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 391[M+H] ⁺ , 413[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 389[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-229		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 1,07 (m, 2 H) 1,24 - 1,31 (m, 6 H) 1,29 - 1,37 (m, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,43 - 2,54 (m, 2 H) 3,37 - 3,46 (m, 2 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 6,97 - 7,14 (m, 3 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H) 10,11 (s ancho, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-230		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 - 1,68 (m, 3 H) 2,41 - 2,62 (m, 2 H) 2,96 - 3,11 (m, 1 H) 3,21 - 3,37 (m, 1 H) 4,17 - 4,25 (m, 2 H) 5,84 - 6,13 (m, 1 H) 7,30 - 7,49 (m, 5 H) 7,52 - 7,64 (m, 4 H) 10,19 - 10,50 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ , 417[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-231		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,60 - 1,79 (m, 6 H) 2,55 - 2,79 (m, 2 H) 3,50 - 3,65 (m, 2 H) 3,96 - 4,16 (m, 2 H) 7,41 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,51 - 7,65 (m, 2 H) 9,77 - 10,51 (m, 1H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ , 423[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-232		RMN ¹ H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 (s, 9 H) 2,47 - 2,68 (m, 2 H) 3,06 - 3,17 (m, 2 H) 3,27 - 3,43 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 4,56 - 4,66 (m, 2 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 7,28 - 7,35 (m, 2 H) 10,19 - 10,46 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 405[N+H] ⁺ , 427[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 403[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-233		RMN ¹ H (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 0,27 - 0,34 (m, 2 H) 0,35 - 0,42 (m, 2 H) 1,13 (s, 3 H) 2,50 - 2,61 (m, 2 H) 3,23 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H).	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] ⁺ , 425[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-234		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 6 H) 1,35 - 1,44 (m, 3 H) 2,47 - 2,63 (m, 2 H) 3,96 - 4,06 (m, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,58 - 4,67 (m, 2 H) 6,78 - 6,88 (m, 2 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 10,24 - 10,38 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 377[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 375[M-H] ⁻ .	

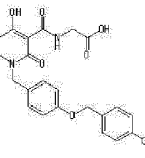
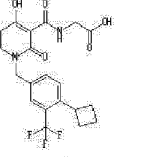
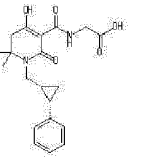
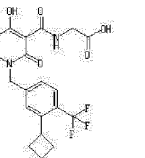
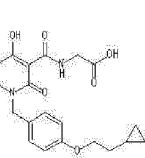
[Tabla 21-34]

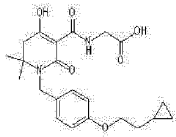
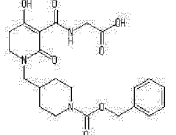
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-235		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,30 - 0,38 (m, 2 H) 0,58 - 0,70 (m, 2 H) 1,16 - 1,35 (m, 1 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 2 H) 3,74 - 3,82 (m, 2 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,50 - 4,59 (m, 2 H) 6,81 - 6,91 (m, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 2 H) 10,16 - 10,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 375[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 373[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-236		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,60 - 0,71 (m, 2 H) 0,85 - 1,01 (m, 2 H) 1,62 - 2,02 (m, 5 H) 2,27 - 2,49 (m, 2 H) 2,77 - 2,92 (m, 2 H) 4,10 - 4,22 (m, 2 H) 4,74 - 4,86 (m, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 10,12 - 10,40 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 385[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 383[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-237		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,64 - 0,72 (m, 2 H) 0,91 - 1,02 (m, 2 H) 1,51 - 2,02 (m, 5 H) 2,34 - 2,54 (m, 2 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,55 - 4,60 (m, 2 H) 7,00 - 7,09 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H) 10,29 - 10,58 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 385[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 383[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-238		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,77 - 2,22 (m, 6 H) 2,47 - 2,66 (m, 2 H) 2,69 - 2,84 (m, 1 H) 3,26 - 3,38 (m, 2 H) 3,86 - 3,96 (m, 2 H) 4,15 - 4,22 (m, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,83 - 6,92 (m, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 10,18 - 10,43 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-239		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,22 - 1,29 (m, 6 H) 1,76 - 2,03 (m, 4 H) 2,04 - 2,21 (m, 2 H) 2,47 - 2,62 (m, 2 H) 2,68 - 2,83 (m, 1 H) 3,86 - 3,93 (m, 2 H) 4,13 - 4,23 (m, 2 H) 4,53 - 4,68 (m, 2 H) 6,78 - 6,90 (m, 2 H) 7,12 - 7,24 (m, 2 H) 10,27 - 10,42 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-240		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,46 - 2,68 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 2 H) 4,09 - 4,26 (m, 2 H) 4,49 - 4,63 (m, 2 H) 5,05 (s, 2 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H) 7,28 - 7,46 (m, 5 H) 10,21 - 10,45 (m, 1 H).	

ES 2 674 813 T3

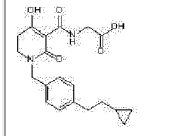
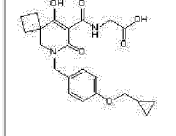
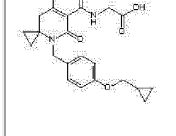
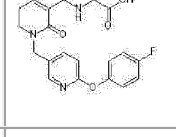
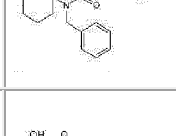
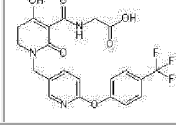
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ , 433[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-241		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 - 2,69 (m, 2 H) 3,23 - 3,40 (m, 2 H) 3,93 - 4,07 (m, 2 H) 4,43 - 4,58 (m, 2 H) 5,06 (s, 2 H) 6,89 - 7,04 (m, 2 H) 7,14 - 7,29 (m, 4 H) 7,42 - 7,56 (m, 2 H) 10,00 - 10,26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] ⁺ , 451[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-35]

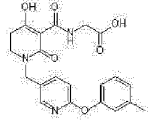
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-242		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,49 - 2,68 (m, 2 H) 3,25 - 3,40 (m, 2 H) 4,12 - 4,24 (m, 2 H) 4,50 - 4,60 (m, 2 H) 4,97 - 5,06 (m, 2 H) 6,88 - 6,96 (m, 2 H) 7,15 - 7,23 (m, 2 H) 7,36 (s, 4 H) 10,21 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+H] ⁺ , 467[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 443[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-243		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,74 - 2,45 (m, 6 H) 2,64 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,77 - 3,98 (m, 1 H) 4,14 - 4,27 (m, 2 H) 4,56 - 4,68 (m, 2 H) 7,37 - 7,50 (m, 2 H) 7,50 - 7,64 (m, 1 H) 10,06 - 10,55 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-244		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 - 1,26 (m, 8 H) 1,27 - 1,46 (m, 1 H) 2,13 - 2,28 (m, 1 H) 2,30 - 2,49 (m, 2 H) 2,83 - 3,00 (m, 1 H) 3,08 - 3,25 (m, 1 H) 3,54 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 7,13 - 7,41 (m, 5 H) 10,15 (s ancho, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-245		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,69 - 2,37 (m, 6 H) 2,48 - 2,53 (m, 2 H) 3,32 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 3,54 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,78 (quin, J=8,5 Hz, 1 H) 4,59 - 4,74 (m, 2 H) 7,27 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,46 - 7,75 (m, 2 H) 10,11 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-246		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,06 - 0,16 (m, 2 H) 0,37 - 0,47 (m, 2 H) 0,74 - 0,92 (m, 1 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 2 H) 3,49 - 3,57 (m, 2 H) 3,93 - 4,05 (m, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,83 - 6,94 (m, 2 H) 7,11 - 7,25 (m, 2 H) 10,11 (s ancho, 1H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-247		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,06 - 0,15 (m, 2 H) 0,36 - 0,48 (m, 2 H) 0,73 - 0,91 (m, 1 H) 1,16 (s, 6 H) 1,52 - 1,67 (m, 2 H) 2,43 - 2,59 (m, 2 H) 3,43 - 3,54 (m, 2 H) 3,92 - 4,03 (m, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,79 - 6,93 (m, 2 H) 7,14 - 7,27 (m, 2 H) 9,96 - 10,26	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		(m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-248		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,06 - 1,26 (m, 2 H) 1,61 - 1,75 (m, 2 H) 1,81 - 2,00 (m, 1 H) 2,61 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 2,72 - 2,94 (m, 2 H) 3,30 - 3,34 (m, 2 H) 3,45 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,94 (s, 2 H) 4,08 - 4,21 (m, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 7,24 - 7,38 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] ⁺ , 468[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] ⁻ .	Na

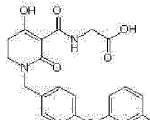
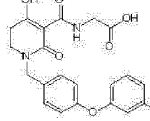
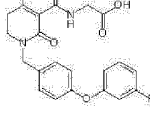
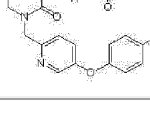
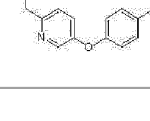
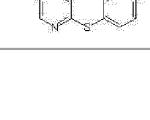
[Tabla 21-36]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-249		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm -0,02 - 0,06 (m, 2 H) 0,38 - 0,44 (m, 2 H) 0,59 - 0,79 (m, 1 H) 1,39 - 1,54 (m, 2 H) 2,55 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 2,62 - 2,74 (m, 2 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-250		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,26 - 0,36 (m, 2 H) 0,48 - 0,61 (m, 2 H) 1,11 - 1,32 (m, 1 H) 1,48 - 1,95 (m, 4 H) 2,18 - 2,34 (m, 2 H) 3,32 (s, 2 H) 3,47 - 3,55 (m, 2 H) 3,73 - 3,82 (m, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 6,89 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-251		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,27 - 0,34 (m, 2 H) 0,51 - 0,63 (m, 4 H) 0,81 - 0,92 (m, 2 H) 1,12 - 1,27 (m, 1 H) 2,39 - 2,58 (m, 2 H) 3,42 - 3,49 (m, 2 H) 3,73 - 3,81 (m, 2 H) 4,39 (s, 2 H) 6,81 - 6,88 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-252		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,59 - 2,74 (m, 2 H) 3,41 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 4 H) 7,78 (dd, J=8,5, 2,3 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,3 Hz, 1 H) 10,00 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-253		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,95 - 1,81 (m, 10 H) 2,69 - 2,83 (m, 2 H) 4,09 - 4,24 (m, 2 H) 4,70 - 4,82 (m, 2 H) 7,14 - 7,38 (m, 5 H) 10,17 - 10,38 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ , 395[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-254		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,36 - 2,48 (m, 2 H) 3,20 - 3,37 (m, 2 H) 3,51 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,67 - 7,90 (m, 3 H) 8,13 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 10,11 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ .	Na

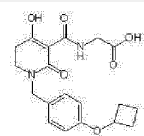
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-255		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,42 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 6,77 - 7,07 (m, 4 H) 7,19 - 7,35 (m, 1 H) 7,77 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 10,00 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	HCl

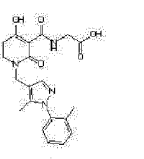
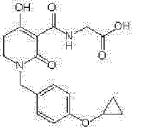
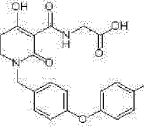
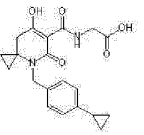
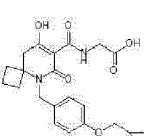
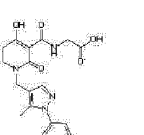
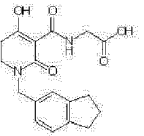
[Tabla 21-37]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-256		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 - 2,63 (m, 2 H) 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,49 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,89 - 7,13 (m, 4 H) 7,34 - 7,54 (m, 1 H) 7,80 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 10,05 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-257		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 (s, 3 H) 2,53 - 2,56 (m, 2 H) 3,31 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 3,50 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 6,70 - 6,85 (m, 2 H) 6,88 - 7,02 (m, 3 H) 7,17 - 7,36 (m, 3 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-258		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 3,25 - 3,35 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,77 - 7,00 (m, 3 H) 7,01 - 7,07 (m, 2 H) 7,27 - 7,47 (m, 3 H) 10,08 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-259		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 3,36 - 3,54 (m, 4 H) 4,63 (s, 2 H) 7,07 - 7,16 (m, 2 H) 7,20 - 7,43 (m, 4 H) 8,30 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 10,04 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-260		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,54 - 2,57 (m, 2 H) 3,28 - 3,49 (m, 4 H) 4,62 (s, 2 H) 6,88 - 7,01 (m, 2 H) 7,21 (dd, J=8,7, 0,6 Hz, 2 H) 7,24 - 7,39 (m, 2 H) 8,27 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 10,03 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-261		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,47 - 2,54 (m, 2 H) 3,27 - 3,35 (m, 2 H) 3,42 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,05 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,50 - 7,63 (m, 5 H) 8,32 - 8,39 (m, 1 H), MS ESI/APCI Dual posi: 448[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 446[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-262		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,52 - 1,82 (m, 2 H) 1,90 - 2,11 (m, 2 H) 2,34 - 2,50 (m, 4 H) 3,17 - 3,47 (m, 4 H) 4,47 (s, 2 H) 4,58 - 4,73 (m, 1 H) 6,71 - 6,84 (m, 2 H) 7,10 - 7,25 (m, 2 H).	Na

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 375[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 373[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-38]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-263		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,93 (s, 3 H) 2,03 (s, 3 H) 2,49 - 2,52 (m, 2 H) 3,29 - 3,36 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 7,23 - 7,45 (m, 4 H) 7,57 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-264		RMN H ¹ (300 MHz, METHAHOL-d ₄) δ ppm 0,62 - 0,71 (m, 2 H) 0,71 - 0,81 (m, 2 H) 2,55 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 3,31 - 3,35 (m, 2 H) 3,72 - 3,80 (m, 1 H) 3,89 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 7,17 - 7,28 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 361[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 359[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-265		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 3,31 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,50 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 6,96 - 7,06 (m, 4 H) 7,27 - 7,34 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-266		RMN H ¹ , (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,53 - 0,70 (m, 4 H) 0,80 - 0,98 (m, 4 H) 1,81 - 1,94 (m, 1 H) 2,38 - 2,47 (m, 2 H) 3,42 - 3,50 (m, 2 H) 4,41 (s, 2 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 7,08 - 7,17 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 371[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 369[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-267		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,25 - 0,34 (m, 2 H) 0,48 - 0,60 (m, 2 H) 1,12 - 1,29 (m, 1 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 2,21 - 2,39 (m, 2 H) 2,72 - 2,82 (m, 2 H) 3,38 - 3,47 (m, 2 H) 3,77 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 6,85 (d, J=8,9 Hz, 2 H) 7,17 (d, J=8,9 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-268		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,49 - 2,51 (m, 2 H) 3,31 - 3,37 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 4 H) 7,59 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 385[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 383[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-269		RMN H ¹ (300 MHz, METHAHOL-d ₄) δ ppm 2,05 (quin, J=7,5 Hz, 2 H) 2,45 - 2,60 (m, 2 H) 2,84 - 2,92 (m, 4 H) 3,30 - 3,31 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 345[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 343[M-H] ⁻ .	Na

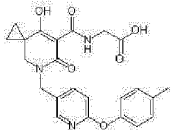
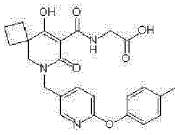
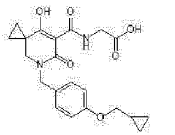
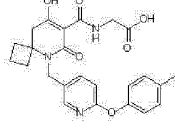
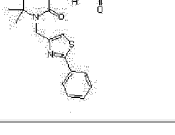
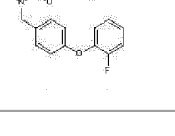
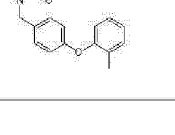
[Tabla 21-39]

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-270		<p>RMN H¹ (300 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 2,43 - 2,63 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 3,90 (s, 2 H) 4,74 (s, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 2 H) 7,52 - 7,58 (m, 1 H) 7,75 - 7,79 (m, 1 H) 7,82 - 7,89 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 361[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 359[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-271		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,47 - 1,76 (m, 6 H) 1,80 - 1,98 (m, 2 H) 2,44 - 2,51 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 2 H) 3,46 - 3,54 (m, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,71 - 4,83 (m, 1 H) 6,80 - 6,89 (m, 2 H) 7,11 - 7,23 (m, 2 H) 10,11 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-272		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 1,48 - 1,76 (m, 6 H) 1,80 - 1,97 (m, 2 H) 2,43 - 2,62 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 4,72 - 4,80 (m, 1 H) 6,77 - 6,88 (m, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-273		<p>¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,45 (s, 3 H) 2,56 - 2,71 (m, 2 H) 3,31 - 3,50 (m, 2 H) 3,95 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,99 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,19 - 7,41 (m, 4 H) 8,24 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 10,08 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-274		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,50 - 2,59 (m, 2 H) 3,27 - 3,38 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 7,10 (dd, J=8,5, 0,6 Hz, 1 H) 7,18 - 7,42 (m, 4 H) 7,79 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 10,03 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-275		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,08 (s, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,99 (dd, J=16,6, 8,5 Hz, 2 H) 7,08 - 7,38 (m, 3 H) 7,75 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,04 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 10,06 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-276		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,05 (s, 6 H) 2,31 (s, 3 H) 3,10 (s, 2 H) 3,41 - 3,48 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 6,90 - 7,05 (m, 3 H) 7,20 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,77 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,6 Hz, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 438[M-H]⁻.</p>	Na

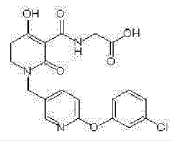
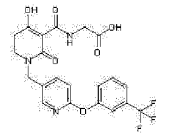
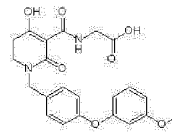
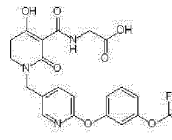
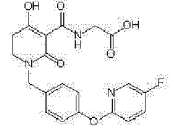
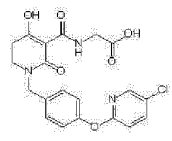
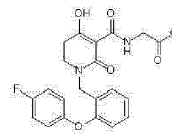
[Tabla 21-40]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-277		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,58 - 0,78 (m, 2 H) 0,99 - 1,15 (m, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 3,20 (s, 2 H) 3,49 (s, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,87 - 7,06 (m, 3 H) 7,20 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,73 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,4 Hz, 1 H) 10,08 - 10,35 (m, 1 H).</p>	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 438[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 436[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-278		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,46 - 1,64 (m, 2 H) 1,69 - 1,97 (m, 2 H) 2,14 - 2,38 (m, 5 H) 3,20 - 3,40 (m, 2 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,89 - 7,03 (m, 3 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H) 7,76 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, -1 H) 8,10 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 10,13 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-279		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,24 - 0,36 (m, 2 H) 0,49 - 0,75 (m, 4 H) 1,02 - 1,12 (m, 2 H) 1,13 - 1,29 (m, 1 H) 3,13 (s, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,81 - 6,93 (m, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H) 10,12 - 10,34 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 399[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-280		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 - 1,90 (m, 4 H) 2,19 - 2,37 (m, 5 H) 2,70 (s, 2 H) 3,46 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,76 (s, 2 H) 6,85 - 7,04 (m, 3 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 7,71 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,05 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 9,93 - 10,07 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega= 450[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-281		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,37 (s, 6 H) 2,64 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,82 (s, 2 H) 7,38 (s, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 3 H) 7,88 - 7,98 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-282		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,53 - 2,58 (m, 2 H) 3,30 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,90 - 6,98 (m, 2 H) 7,11 - 7,32 (m, 5 H) 7,33 - 7,43 (m, 1 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-283		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,53 - 2,57 (m, 2 H) 3,26 - 3,34 (m, 2 H) 3,50 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 6,81 - 6,93 (m, 3 H) 7,05 - 7,13 (m, 1 H) 7,16-7,34 (m, 4 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-41]

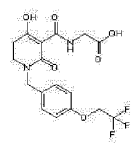
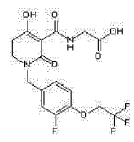
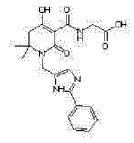
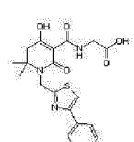
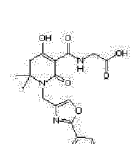
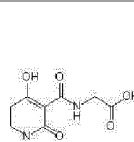

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-284		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,53 - 2,60 (m, 2 H) 3,35 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 6,98 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,36 - 7,50 (m, 1 H) 7,80 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,07 - 8,17 (m, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H).	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
			
		MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-285		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,54 - 2,64 (m, 2 H) 3,37 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,63 (d, J=4,8 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,11 (dd, J=8,4, 0,6 Hz, 1 H) 7,38 - 7,71 (m, 4 H) 7,76 - 7,89 (m, 1 H) 8,11 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 10,06 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-286		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,29 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,54 (s, 2 H) 6,44 - 6,61 (m, 2 H) 6,70 (ddd, J=8,3, 2,4, 0,9 Hz, 1 H) 6,91 - 7,05 (m, 2 H) 7,18 - 7,34 (m, 3 H) 10,10 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-287		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,50 - 2,57 (m, 2 H) 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 7,07 (d, J=0,6 Hz, 1 H) 7,14 - 7,28 (m, 3 H) 7,46 - 7,60 (m, 1 H) 7,81 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,12 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 482[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 480[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-288		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,50 - 2,58 (m, 2 H) 3,33 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,02 - 7,16 (m, 3 H) 7,27 - 7,36 (m, 2 H) 7,75 - 7,88 (m, 1 H) 8,11 - 8,18 (m, 1 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI. Dual posi: 416[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-289		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,42 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,03 - 7,18 (m, 3 H) 7,28 - 7,28 (m, 2 H) 7,95 (dd, J=8,8, 2,8 Hz, 1 H) 8,19 (dd, J=2,8, 0,6 Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-290		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,50 - 2,59 (m, 2 H) 3,36 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,50 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 6,86 (dd, J=8,1, 1,1 Hz, 1 H) 6,94 - 7,07 (m, 2 H) 7,10 - 7,37 (m, 5 H) 10,04 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .	Na

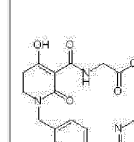
[Tabla 21-42]

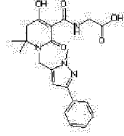
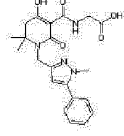
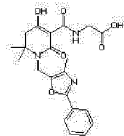
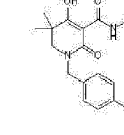
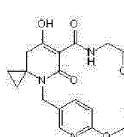
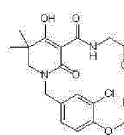
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-291		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,44 - 2,56 (m, 2 H) 3,20 - 3,31 (m, 2 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 4,65 - 4,80 (m, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,19 - 7,30 (m, 2 H) 9,94 - 10,24 (m, 1 H).	Na

ES 2 674 813 T3

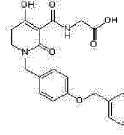
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 403[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-292		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,50 - 2,59 (m, 2 H) 3,25 - 3,35 (m, 2 H) 3,45 - 3,53 (m, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 4,75 - 4,88 (m, 2 H) 7,04 - 7,30 (m, 3 H) 9,93 - 10,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-293		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,38 (s, 6 H) 2,65 (s, 2 H) 4,06 (s, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 7,15 (s, 1 H) 7,38 - 7,54 (m, 3 H) 7,79 - 7,89 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 397[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-294		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 2,54 - 2,65 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,90 (s, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 1 H) 7,39 - 7,49 (m, 2 H) 7,90 - 7,98 (m, 2 H) 8,00 (s, 1 H) 9,89 - 10,12 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 416[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-295		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,40 (s, 6 H) 2,62 (s, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,45 - 7,52 (m, 3 H) 7,86 (s, 1 H) 7,97 - 8,04 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi:: 400[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 398[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-296		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,54 - 0,73 (m, 2 H) 0,87 - 1,01 (m, 2 H) 1,82 - 2,00 (m, 1 H) 2,50 - 2,58 (m, 2 H) 3,22 - 3,39 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,86 - 7,03 (m, 3 H) 7,04 - 7,19 (m, 2 H) 7,74 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1 H) 8,06 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 9,90 - 10,20 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 436[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-297		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,24 (s, 3 H) 2,54 - 2,66 (m, 2 H) 3,37 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,72 (d, J=5,0 Hz, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 6,92 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 - 7,34 (m, 2 H) 7,67 (ddd, J=8,4, 2,5, 0,6 Hz, 1 H) 7,97 (dt, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H) 10,01 - 10,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-43]

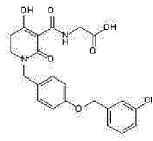
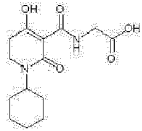
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-298		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,58 - 2,81 (m, 2 H) 3,44 (t, J=7,3 Hz, 2 H) 4,03 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,15 - 7,21 (m, 2 H) 7,24 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 8,12 - 8,28 (m, 1 H) 8,56 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ .	HCl

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-299		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (s, 6 H) 2,78 - 2,89 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,01 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,65 (s ancho, 2 H) 6,60 (s ancho, 1 H) 7,20 - 7,29 (m, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 2 H) 7,72 - 7,80 (m, 2 H) 9,93 - 10,06 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-300		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 2,64 - 2,76 (m, 2 H) 3,81 (s, 3 H) 3,96 - 4,06 (m, 2 H) 4,49 - 4,65 (m, 2 H) 6,28 (s ancho, 1 H) 7,36 - 7,56 (m, 5 H) 10,02 - 10,20 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-301		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,36 (s, 6 H) 2,22 (s, 3 H) 2,50 - 2,80 (m, 2 H) 4,04 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,70 (s ancho, 2 H) 7,44 - 7,57 (m, 3 H) 7,85 - 7,94 (m, 2 H) 10,00 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 414[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 412[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-302		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,26 - 0,35 (m, 2 H) 0,51 - 0,60 (m, 2 H) 0,95 (s, 6 H) 1,12 - -1,30 (m, 1 H) 2,96 - 3,07 (m, 2 H) 3,40 - 3,48 (m, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,87 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=8,5 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-303		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,64 (s, 2 H) 0,89 (s, 2 H) 2,31 (s, 3 H) 2,45 (s, 2 H) 3,66 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,43 (s, 2 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 7,15 - 7,25 (m, 2 H) 7,66 - 7,77 (m, 1 H) 8,02 - 9,10 (m, 1 H) 9,93 - 10,30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 438[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 436[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-304		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,01 (s, 6 H) 3,15 (s, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,36 - 7,45 (m, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 1 H) 7,60 - 7,64 (m, 1 H) 9,95 - 10,48 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	

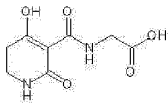
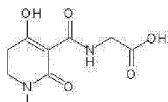
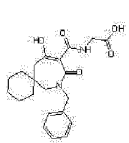
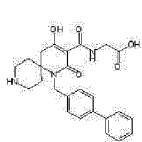
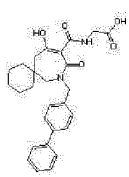
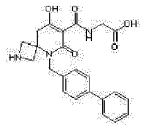
[Tabla 21-44]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-305		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,41 - 2,63 (m, 2 H) 3,27 - 3,33 (m, 2 H) 3,88 (s, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 5,01 (s, 2 H) 6,94 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 4 H) 7,30 (d, J=8,1 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-306		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,44 - 2,63 (m, 2 H) 3,29 - 3,33 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,93 - 6,99 (m, 2 H) 7,24 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,27 - 7,33 (m, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 2 H) 7,45 (s, 1 H).	

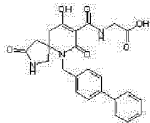
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		US ESI/APCI Dual posi: 445[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 443[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-307		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,20 (m, 1 H) 1,25 - 1,56 (m, 4 H) 1,61 - 1,92 (m, 5 H) 2,47 - 2,67 (m, 2 H) 3,25 - 3,45 (m, 2 H) 4,12 - 4,22 (m, 2 H) 4,21 - 4,53 (m, 1 H) 10,20 - 10,47 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 297[M+H] ⁺ , 319[M+Na] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 295[M-H] ⁻ .	

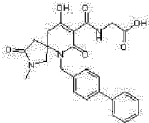
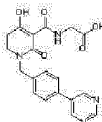
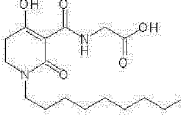
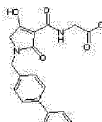
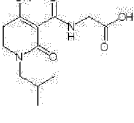
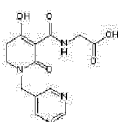
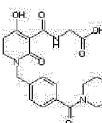
[Tabla 21-45]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-308		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,35 - 2,66 (m, 2 H) 3,18 - 3,40 (m, 2 H) 3,99 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 9,91 - 10,02 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 213[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-309		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,62 - 2,75 (m, 2 H) 2,84 - 2,98 (m, 3 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,95 - 4,03 (m, 2 H) 10,02 - 10,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 251[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 227[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-310		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,16 - 1,47 (m, 10 H) 2,31 (s, 2 H) 3,08 (s, 2 H) 3,96 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,22 - 7,39 (m, 5 H) 8,86 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 12,78 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 387[M+H] ⁺ , 409[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 385[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-311		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,55 - 1,68 (m, 2 H) 2,03 - 2,18 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 2,94 - 3,07 (m, 4 H) 3,63 - 3,77 (m, 2 H) 4,56 - 4,81 (m, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 3 H) 7,41 (t, J=7,8 Hz, 2 H) 7,54 - 7,61 (m, 4 H) 10,03 - 10,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 450[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 448[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-312		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,11 - 1,53 (m, 10 H) 2,34 (s, 2 H) 3,11 (s, 2 H) 3,97 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,71 (s, 2 H) 7,31 - 7,41 (m, 3 H) 7,42 - 7,51 (m, 2 H) 7,60 - 7,70 (m, 4 H) 8,88 (t, J=5,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H] ⁺ , 485[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 461[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-313		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 - 2,46 (m, 2 H) 3,82 - 3,93 (m, 2 H) 3,95 - 4,04 (m, 2 H) 4,22 - 4,30 (m, 2 H) 4,95 - 5,07 (m, 2 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,40 - 7,46 (m, 2 H) 7,57 - 7,66 (m, 4 H) 9,73 - 9,85 (m, 1 H).	HCL
Ejemplo 1-314		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,30 - 2,44 (m, 1 H) 2,79 - 3,04 (m, 3 H) 3,40 - 3,47 (m, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 4,03 (s, 2 H) 4,69 - 4,81 (m, 1 H) 4,94 - 5,06 (m, 1 H) 7,28 - 7,45 (m, 5 H) 7,55 - 7,65 (m, 4 H).	

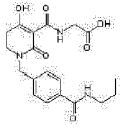
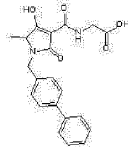
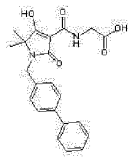
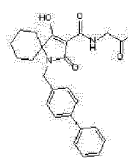
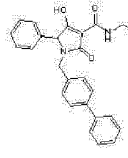
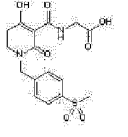
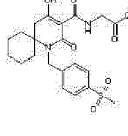
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 448[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-46]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-315		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 - 2,46 (m, 1 H) 2,61 - 2,75 (m, 4 H) 2,90 - 3,04 (m, 1 H) 3,04 - 3,19 (m, 1 H) 3,38 - 3,57 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,57 - 4,88 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,42 - 7,50 (m, 2 H) 7,58 - 7,68 (m, 4 H) 9,89 - 10,30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 486[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 462[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-316		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,66 - 2,76 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 3,94 - 4,04 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,46 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 7,80 (d, J=8,0 Hz, 2 H) 9,14 (s, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 9,99 - 10,08 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] ⁺ , 405[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-317		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,79 - 0,98 (m, 3 H) 1,16 - 1,38 (m, 12 H) 1,44 - 1,65 (m, 2 H) 2,52 - 2,72 (m, 2 H) 3,31 - 3,48 (m, 4 H) 4,11 - 4,21 (m, 2 H) 10,16 - 10,39 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H] ⁺ , 363[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 339[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-318		RMN H ¹ (500 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 3,96 (s, 2 H) 4,11 (s, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 3 H) 7,39 - 7,45 (m, 2 H) 7,57 - 7,63 (m, 4 H). MS ESI posi: 367[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 365[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-319		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,88 - 1,00 (m, 6 H) 1,78 - 2,16 (m, 1 H) 2,49 - 2,80 (m, 2 H) 3,10 - 3,33 (m, 2 H) 3,33 - 3,60 (m, 2 H) 4,07 - 4,27 (m, 2 H) 10,04 - 10,44 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 271[M+H] ⁺ , 293[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 269[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-320		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,68 - 2,78 (m, 2 H) 3,51 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 3,97 - 4,04 (m, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 8,77 (s, 2 H) 9,11 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 307[M+H] ⁺ , 329[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 305[M-H] ⁻ .	HCL
Ejemplo 1-321		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm ppm 1,36 - 1,61 (m, 6 H) 2,63 - 2,70 (m, 2 H) 3,24 - 3,27 (m, 2 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 2 H) 3,91 - 4,03 (m, 2 H) 4,53 - 4,64 (m, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 4 H) 9,92 - 10,02 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ , 438[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 414[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-47]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-322		RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,84 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,44 - 1,53 (m, 2 H) 2,61 - 2,68 (m, 2 H) 3,13 - 3,20 (m, 2 H) 3,32 - 3,41 (m, 2 H) 3,93 - 4,03 (m, 2 H) 4,55 - 4,64 (m, 2 H) 7,27 - 7,35 (m, 2 H) 7,74 - 7,80 (m, 2 H) 8,33 - 8,41 (m, 1 H) 9,94 - 10,22 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+H] $^+$, 412[M+Na] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 388[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-323		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 4,14 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 4,21 (m, 2 H) 5,13 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 7,30 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 4 H) 8,22 (t, J=5,8 Hz, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-324		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 (s, 6 H) 4,21 (d, J=6,2 Hz, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,32 - 7,39 (m, 3 H) 7,43 (m, 2 H) 7,53 - 7,60 (m, 4 H) 8,27 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-325		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,06 - 1,19 (m, 1 H) 1,56 - 1,81 (m, 7 H) 1,87 - 2,00 (m, 2 H) 4,16 - 4,25 (m, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 3 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,50 - 7,61 (m, 4 H) 8,26 - 8,31 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 435 [M+H] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 433[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-326		RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 3,68 (d, J=15,3 Hz, 1 H) 4,21 - 4,27 (m, 2 H) 4,87 (s, 1 H) 5,23 (d, J=15,3 Hz, 1 H) 7,14 - 7,22 (m, 4 H) 7,32 - 7,39 (m, 1 H) 7,39 - 7,48 (m, 5 H) 7,50 - 7,61 (m, 4 H) 8,23 - 8,32 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-327		RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,64 - 2,72 (m, 2 H) 3,16 (s, 3 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H) 3,93 - 4,04 (m, 2 H) 4,59 - 4,72 (m, 2 H) 7,47 - 7,56 (m, 2 H) 7,78 - 7,92 (m, 2 H) 9,80 - 10,29 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 383[M+H] $^+$, 405[M+Na] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 381[M-H] $^-$.	
Ejemplo 1-328		RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 - 1,79 (m, 10 H) 2,67 - 3,00 (m, 2 H) 3,14 - 3,23 (m, 3 H) 3,93 - 4,10 (m, 2 H) 4,77 - 4,92 (m, 2 H) 7,48 - 7,62 (m, 2 H) 7,80 - 7,94 (m, 2 H) 9,87 - 10,26 (m, 1 H) 12,84 (s ancho, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+Na] $^+$.	
		MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] $^-$.	

[Tabla 21-48]

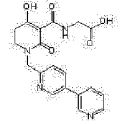
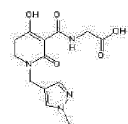
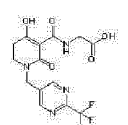
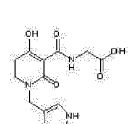
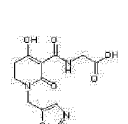
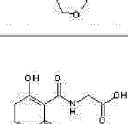
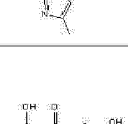
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
-------------------	------------	------------------	-----------------------

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-329		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,01 - 1,24 (m, 1 H) 1,54 - 2,07 (m, 9 H) 4,20 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,59 - 7,73 (m, 4 H) 8,16 - 8,33 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 503[M+H] ⁺ , 525[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 501[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-330		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,02 - 1,24 (m, 1 H) 1,29 - 2,10 (m, 18 H) 4,19 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 7,20 - 7,36 (m, 2 H) 7,36 - 7,58 (m, 6 H) 8,20 - 8,34 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 491[M+H] ⁺ , 513[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 489[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-331		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,93 - 1,14 (m, 2 H) 1,15 - 1,63 (m, 6 H) 1,71 - 1,89 (m, 2 H) 3,02 - 3,08 (m, 3 H) 3,24 (s, 2 H) 4,14 - 4,23 (m, 2 H) 4,66 - 4,75 (m, 2 H) 7,45 - 7,56 (m, 2 H) 7,85 - 8,01 (m, 2 H) 10,14 - 10,69 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ , 473[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-332		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,95 - 2,16 (m, 19 H) 2,37 - 2,58 (m, 1 H) 3,00 - 3,19 (m, 2 H) 4,08 - 4,26 (m, 2 H) 7,10 - 7,37 (m, 5 H) 8,18 - 8,34 (m, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 441 [M+H] ⁺ , 463[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 439[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-333		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,47 (s, 3 H) 2,51 - 2,54 (m, 2 H) 3,30 - 3,35 (m, 2 H) 3,43 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 7,26 - 7,32 (m, 1 H) 7,48 (dd, J=8,4, 2,8 Hz, 1 H) 7,61 - 7,65 (m, 1 H) 7,83 - 7,88 (m, 1 H) 8,27 (dd, J=2,8, 0,5 Hz, 1 H) 9,89 - 10,03 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 425[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-334		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,49 - 3,74 (m, 2 H) 3,87 (d, J=5,3 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 7,33 - 7,54 (m, 2 H) 7,60 - 7,74 (m, 2 H) 9,99 - 10,20 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-335		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,64 - 2,79 (m, 2 H) 3,35 - 3,49 (m, 2 H) 3,94 - 4,13 (m, 2 H) 4,57 - 4,76 (m, 2 H) 7,29 - 7,49 (m, 2 H) 7,83 - 8,01 (m, 2 H) 9,93 - 10,30 (m, 1 H).	

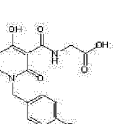
[Tabla 21-49]

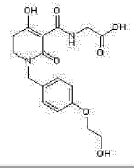
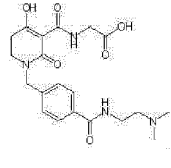
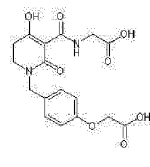
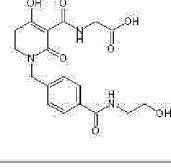
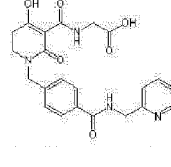
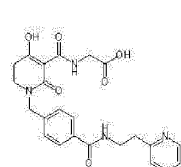
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-336		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,73 - 2,86 (m, 2 H) 3,63 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,01 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 4,83 (s, 2 H) 7,68 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,11 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,83 - 8,97 (m, 2 H) 9,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,35 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 9,90 (s ancho, 1 H).	HCl

ES 2 674 813 T3

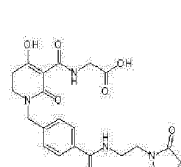
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi : 383[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-337		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,62 (s ancho, 2 H) 3,37 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,02 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,38 (s, 2 H) 7,39 (s, 1 H) 7,66 (s, 1 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 309[M+H] ⁺ .	HCl
Ejemplo 1-338		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,76 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 2 H) 4,01 (s ancho, 2 H) 4,69 (s, 2 H) 9,02 (s, 2 H) 9,86 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 373[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-339		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,53 (s, 3 H) 2,73 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,31 - 3,52 (m, 4 H) 4,00 - 4,09 (m, 2 H) 4,49 - 4,66 (m, 2 H) 7,39 - 7,54 (m, 1 H) 9,82 - 10,3,9 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 309[M+H] ⁺ .	HCl
Ejemplo 1-340		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,63 - 2,75 (m, 2 H) 3,33 - 3,49 (m, 6 H) 3,66 - 3,76 (m, 4 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,30 (s, 1 H) 9,91 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 397[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 395[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-341		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,34 (d, J=0,9 Hz, 3 H) 2,61 - 2,79 (m, 2 H) 3,42 - 3,62 (m, 2 H) 4,02 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,81 (s, 2 H) 7,22 (s, 1 H) 8,06 - 8,39 (m, 1 H) 9,75 - 10,04 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 326[M+H] ⁺ .	HCl
Ejemplo 1-342		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,64 (s ancho, 2 H) 2,98 - 3,20 (m, 4 H) 3,27 - 3,38 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 3,57 (s, 3 H) 3,79 (d, J=11,3 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,48 (s ancho, 2 H) 6,97 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 9,94 - 10,84 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H] ⁻ .	HCl

[Tabla 21-50]

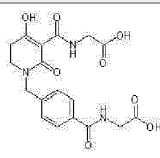
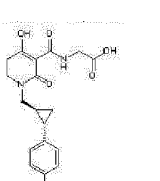
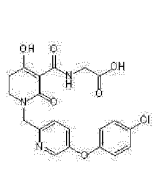
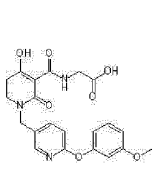
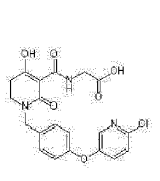
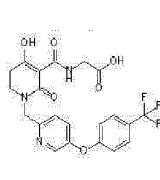
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-343		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,95 - 2,08 (m, 2 H) 2,62 (s, 6 H) 2,97 (s ancho, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 4 H) 3,93 - 4,05 (m, 4 H) 4,50 (s, 2 H) 6,90 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 10,08 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi : 406[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 404[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-344		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 3,20 - 3,33 (m, 4 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,69 (t, J=5,1 Hz, 2 H) 3,91 - 4,00 (m, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,85 - 6,94 (m, 2 H) 7,15 - 7,24 (m, 2 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 365[M+H] ⁺ .	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
			
Ejemplo 1-345		<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 2,82 (d, J=4,8 Hz, 6 H) 3,18 - 3,32 (m, 2 H) 3,39 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,56 - 3,68 (m, 2 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,57 - 4,71 (m, 2 H) 7,38 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,89 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,72 - 8,87 (m, 1 H) 9,90 - 10,28 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 419[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 417[M-H]⁻.</p>	HCl
Ejemplo 1-346		<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,65 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,29 - 3,39 (m, 2 H) 4,02 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,43 - 4,57 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,21 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 10,01 - 10,27 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 379[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 377[M-H]⁻.</p>	
Ejemplo 1-347		<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,52 - 2,60 (m, 2 H) 3,25 - 3,39 (m, 4 H) 3,45 - 3,54 (m, 2 H) 3,58 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,34 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,47 (t, J=5,7 Hz, 1 H) 10,12 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 392[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 390[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-348		<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,70 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,40 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 4,78 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,2 Hz, 2H) 7,73 - 7,87 (m, 2 H) 7,93 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,36 (td, J=7,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,77 (dd, J=5,5, 0,9 Hz, 1 H) 9,33 - 9,48 (m, 1 H) 9,95 - 10,29 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 437[M-H]⁻.</p>	HCl
Ejemplo 1-349		<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,69 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,29 (t, J=6,4 Hz, 2 H) 3,38 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,72 (q, J=6,3 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 4,53 - 4,71 (m, 2 H) 7,34 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,75 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,81 - 7,93 (m, 2 H) 8,41 (td, J=7,8, 1,6 Hz, 1 H) 8,68 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 8,79 (d, J=5,8 Hz, 1 H) 9,92 - 10,27 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi : 453[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 451[M-H]⁻.</p>	HCl

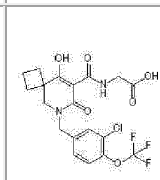
[Tabla 21-51]

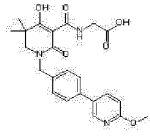
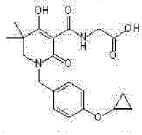
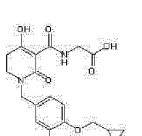
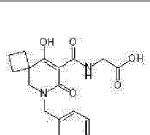
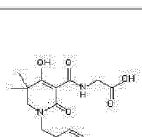
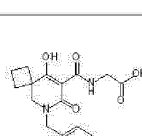
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-350		<p>RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,83 - 1,97 (m, 2 H) 2,11 - 2,22 (m, 2 H) 2,61 - 2,77 (m, 2 H) 3,29 - 3,46 (m, 8 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,36 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,77 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,44 - 8,58 (m, 1 H) 10,02 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 457[M-H]⁻.</p>	HCl
Ejemplo 1-351		¹ H HMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,63 - 2,79 (m, 2 H) 3,31 -	

ES 2 674 813 T3

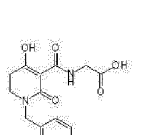
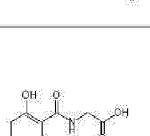
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		3,47 (m, 2 H) 3,91 (d, J=5,9 Hz, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 4,56 - 4,73 (m, 2 H) 7,28 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,84 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,80 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 9,92 - 10,29 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 406[M+H] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 404[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-352		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,79 - 1,02 (m, 2 H) 1,14 - 1,35 (m, 1 H) 1,80 - 1,97 (m, 1 H) 3,04 - 3,71 (m, 8 H) 6,85 - 7,26 (m, 4 H) 9,84 - 10,28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 363[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 361[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-353		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,52 - 2,61 (m, 2 H) 3,38 - 3,53 (m, 4 H) 4,64 (s, 2 H) 7,03 - 7,14 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 3 H) 8,34 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 9,92 - 10,23 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-354		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,66 (s ancho, 2 H) 3,42 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,02 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 6,64 - 6,74 (m, 2 H) 6,75 - 6,83 (m, 1 H) 6,99 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,30 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 7,78 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,13 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 10,02 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 428[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 426[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 1-355		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 - 2,49 (m, 2 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 7,32 - 7,35 (m, 2 H) 7,51 (d, J=1,9 Hz, 2 H) 8,20 - 8,22 (m, 1 H) 10,08 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-356		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51 - 2,59 (m, 2 H) 3,39 - 3,52 (m, 4 H) 4,67 (s, 2 H) 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,58 (dd, J=8,5, 2,8 Hz, 1 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 8,41 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 9,94 - 10,12 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	Na

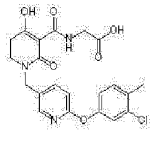
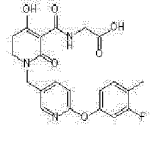
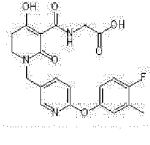
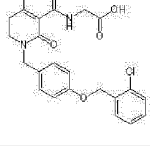
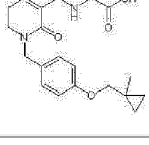
[Tabla 21-52]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-357		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,54 - 2,03 (m, 4 H) 2,18 - 2,37 (m, 2 H) 3,37 - 3,48 (m, 4 H) 4,61 (s, 2 H) 7,35 - 7,44 (m, 1 H) 7,51 - 7,62 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 463[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 461[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-358		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 (s, 6 H) 3,01 - 3,17 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,8B (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,85 - 6,95 (m, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 7,58 - 7,69 (m, 2 H) 7,95 - 8,05 (m, 1 H) 8,43 - 8,51 (m, 1 H).	Na

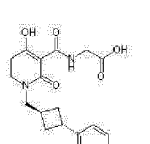
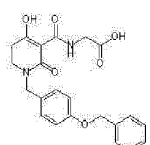
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 438[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-359		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,57 - 0,82 (m, 4 H) 0,97 (s, 6 H) 3,05 (s, 2 H) 3,45 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 1 H) 4,50 (s, 2 H) 6,95 - 7,06 (m, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-360		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,31 - 0,36 (m, 2 H) 0,54 - 0,60 (m, 2 H) 1,19 - 1,27 (m, 1 H) 3,22 - 3,38 (m, 4 H) 3,45 - 3,52 (n, 2 H) 3,89 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 7,05 - 7,10 (m, 1 H) 7,17 - 7,21 (m, 1 H) 7,31 - 9,35 (m, 1 H). MS ESI posi: 409[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 407[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-361		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,59 - 2,01 (m, 4 H) 2,19 - 2,38 (m, 2 H) 3,42 - 3,48 (m, 2 H) 3,70 - 3,79 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,64 (s, 2 H) 6,90 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,95 - 8,07 (m, 1 H) 8,42 - 8,53 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-362		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,57 - 0,69 (m, 2 H) 0,82 - 1,08 (m, 8 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 2,91 - 3,09 (m, 2 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,12 - 7,20 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-363		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,56 - 0,83 (m, 4 H) 1,47 - 1,96 (m, 4 H) 2,13 - 2,34 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,75 - 3,87 (m, 1 H) 4,51 (s, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,18 - 7,29 (m, 2 H).	Na

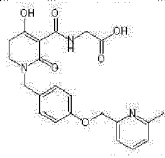
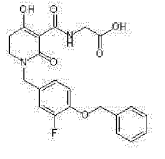
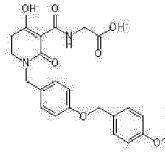
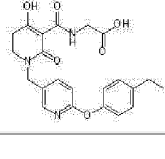
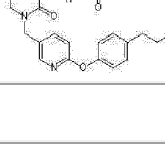
[Tabla 21-53]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-364		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,34 (s, 3 H) 2,46-2,59 (m, 2 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,90 - 6,99 (m, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 1 H) 7,17 - 7,27 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-365		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 3,26 - 3,35 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 7,33 - 7,44 (m, 2 H) 7,48 - 7,57 (m, 1 H) 7,88 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,55 (d, J=3,0 Hz, 1 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-366		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,42 - 2,48 (m, 2 H) 3,27 - 3,37 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 6,98 - 7,07 (m, 2 H) 7,24 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,5 Hz, 1	Na

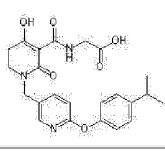
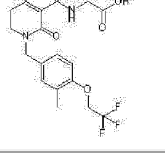
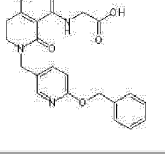
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		H) 7,77 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 10,06 (d, J=1,2 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-367		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,9 Hz, 3 H) 2,52 - 2,57 (m, 2 H) 3,28 - 3,37 (m, 2 H) 3,47 - 3,53 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 6,88 (dd, J=8,2, 2,5 Hz, 1 H) 6,96 - 7,05 (m, 2 H) 7,29 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,77 (dd, J=8,7, 2,5 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 10,06 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 428[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-368		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,23 (d, J=1,9 Hz, 3 H) 2,53 - 2,59 (m, 2 H) 3,28 - 3,48 (m, 4 H) 4,51 (s, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 2 H) 7,04 - 7,10 (m, 1 H) 7,16 (t, J=9,2 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 10,04 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 428[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-369		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,49 - 2,61 (m, 2 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 6,93 - 7,01 (m, 2 H) 7,21 - 7,29 (m, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,39 - 7,48 (m, 1 H) 7,51 - 7,59 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 443[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-370		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,34 - 0,39 (m, 2 H) 0,47 - 0,52 (m, 2 H) 1,16 (s, 3 H) 2,43 - 2,54 (m, 2 H) 2,99 - 3,18 (m, 2 H) 3,42 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 3,71 (s, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 6,84 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,16 (d, J=8,3 Hz, 2 H). MS ESI posi: 389[M+H] ⁺ , 411[M+Na] ⁺ . MS ESI nega: 387[M-H] ⁻ .	Na

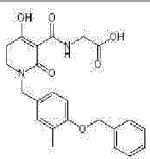
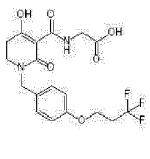
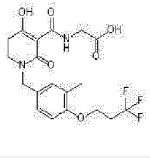
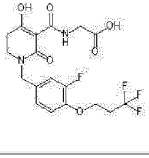
[Tabla 21-54]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-371		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,03 - 2,21 (m, 4 H) 2,46 - 2,64 (m, 3 H) 3,28 - 3,29 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 2 H) 3,50 - 3,71 (m, 3 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 7,24 - 7,36 (m, 2 H) 9,74 - 10,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 377[M+H] ⁺ , 399[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 375[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-372		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 - 2,46 (m, 2 H) 3,33 - 3,35 (m, 2 H) 3,38 - 3,44 (m, 2 H) 4,46 - 4,50 (m, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,97 - 7,03 (m, 2 H) 7,20 - 7,25 (m, 2 H) 7,39 - 7,45 (m, 1 H) 7,84 - 7,90 (m, 1 H) 8,52 - 8,56 (m, 1 H) 8,65 - 8,68 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-373		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 2,46 - 2,61 (m, 5 H) 3,32 - 3,34 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 6,93 - 7,01 (m, 2 H) 7,18 - 7,28 (m, 3 H) 7,34 - 7,40 (m, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 1 H).	Na

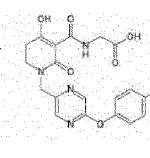
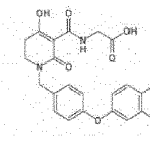
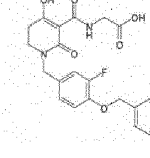
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 424[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-374		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 - 2,49 (m, 2 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 5,15 (s, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 1 H) 7,09 - 7,17 (m, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 1 H) 7,29 - 7,50 (m, 5 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-375		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 6,94 - 7,02 (m, 2 H) 7,16 - 7,26 (m, 2 H) 7,34 - 7,43 (m, 2 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 495[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 493[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-376		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 2,54 - 2,67 (m, 2 H) 3,23 - 3,35 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,90 - 7,07 (m, 3 H) 7,17 - 7,29 (m, 2 H) 7,75 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H).	Na
Ejemplo 1-377		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,91 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,50 - 1,69 (m, 2 H) 2,49 - 2,62 (m, 4 H) 3,21 - 3,42 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,89 - 7,07 (m, 3 H) 7,21 (m, J=8,5 Hz, 2 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 8,03 - 8,12 (m, 1 H).	Na

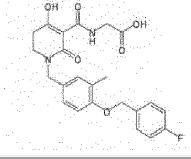
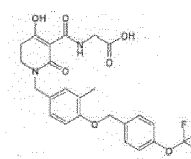
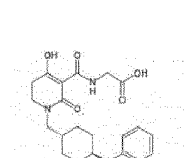
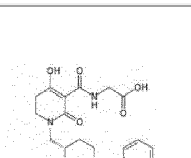
[Tabla 21-55]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-378		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 (d, J=7,0 Hz, 6 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 2,82 - 2,98 (m, 1 H) 3,19 - 3,41 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,51 (s, 2 H) 6,85 - 7,16 (m, 3 H) 7,18 - 7,36 (m, 2 H) 7,63 - 7,85 (m, 1 H) 7,97 - 8,19 (m, 1 H).	Na
Ejemplo 1-379		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (s, 3 H) 2,41 - 2,55 (m, 2 H) 3,27 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,52 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 4,72 (q, J=9,0 Hz, 2 H) 6,96 - 7,04 (m, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 2 H) 10,10 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M ⁺ H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-380		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 2 H) 3,43 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,82 - 6,89 (m, 1 H) 7,22 - 7,50 (m, 5 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 8,09 - 8,15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-381		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,18 (s, 3 H) 2,36 - 2,47 (m, 2 H) 3,15 - 3,25 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,45 (s, 2 H)	Na

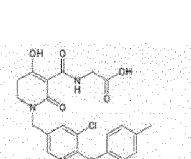
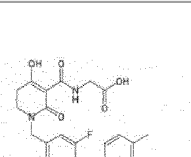
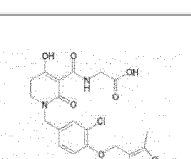
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		5,09 (s, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H) 7,01 - 7,11 (m, 2 H) 7,21 - 7,53 (m, 5 H) 9,94 - 10,22 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-382		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,33 - 2,50 (m, 2 H) 2,66 - 2,86 (m, 2 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,39 - 3,48 (m, 2 H) 4,18 (t, J=5,9 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,85 - 6,96 (m, 2 H) 7,22 (m, 2 H) 10,06 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[N-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-383		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,12 (s, 3 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 2,78 (qt, J=11,3, 5,7 Hz, 2 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,18 (t, J=5,7 Hz, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 6,86 - 6,96 (m, 1 H) 7,03 - 7,11 (m, 2 H) 10,08 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 422[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-384		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,45 - 2,54 (m, 2 H) 2,71 - 2,91 (m, 2 H) 3,23 - 3,32 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,21 - 4,29 (m, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 7,01 - 7,24 (m, 3 H) 10,06 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 433[M-H] ⁻ .	Na

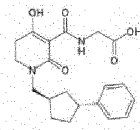
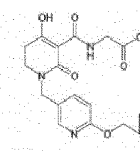
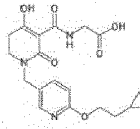
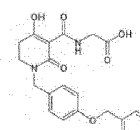
[Tabla 21-56]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-385		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,32 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (s, 2 H) 3,18 - 3,42 (m, 2 H) 3,42 - 3,53 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,02 - 7,13 (m, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 8,08 - 8,16 (m, 1 H) 8,39 - 8,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 413[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-386		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 6 H) 3,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,23 - 3,36 (m, 2 H) 3,44 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 6,68 - 6,77 (m, 1 H) 6,80 - 6,86 (m, 1 H) 6,86 - 6,96 (m, 2 H) 7,07 - 7,18 (m, 1 H) 7,21 - 7,32 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-387		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,49 - 2,54 (m, 2 H) 3,24 - 3,30 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 5,10 (s, 2 H) 6,99 - 7,07 (m, 1 H) 7,08 - 7,24 (m, 4 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 9,89 - 10,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-388		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 5,08 (s, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H) 7,02 - 7,11 (m, 2 H) 7,16 - 7,28 (m, 2 H) 7,45 - 7,55 (m, 2 H) 9,93 - 10,17 (m, 1 H).	Na

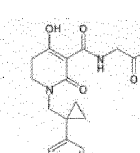
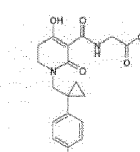
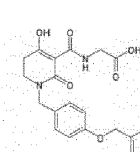
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 411[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-389		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,19 (s, 3 H) 2,44 - 2,49 (m, 2 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,46 (s, 2 H) 5,13 (s, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 7,34 - 7,47 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 9,92 - 10,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 509[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 507[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-390		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,03 - 1,41 (m, 4 H) 1,58 1,79 (m, 3 H) 2,00 - 2,13 (m, 2 H) 2,46 - 2,55 (m, 2 H) 3,19 - 3,51 (m, 6 H) 4,17 - 4,33 (m, 1 H) 6,83 - 6,98 (m, 3 H) 7,19 - 7,32 (m, 2 H) 9,91 - 10,14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-391		¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 - 1,64 (m, 6H) 1,66 - 1,96 (m, 3 H) 2,47 - 2,56 (m, 2 H) 3,19 - 3,45 (m, 6 H) 4,52 - 4,60 (m, 1 H) 6,85 - 6,99 (m, 3 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 9,92 - 10,08 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 403[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 401[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-57]

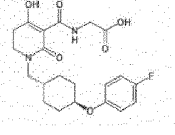
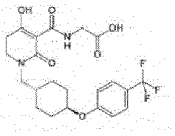
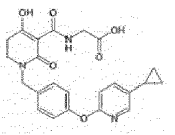
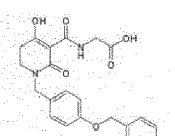
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	información
Ejemplo 1-392		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,16 - 3,44 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 6,94 - 7,09 (m, 2 H) 7,16 - 7,19 (m, 2 H) 7,92 - 7,95 (m, 1 H) 7,98 - 8,01 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-393		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,26 - 3,42 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 1,52 (s, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H) 7,69 - 7,79 (m, 1 H) 7,86 - 7,92 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 428[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-394		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,31 (s, 3 H) 2,35 (s, 3 H) 2,51 - 2,53 (m, 2 H) 3,26 - 3,30 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 4,95 (s, 2 H) 7,21 - 7,25 (m, 2 H) 7,32 - 7,35 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 464[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 462[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-395		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,30 - 1,40 (m, 1 H) 1,52 - 1,62 (m, 1 H) 1,65 - 1,73 (m, 1 H) 1,74 - 1,82 (m, 1 H) 1,85 - 1,94 (m, 1 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 2,44 - 2,57 (m, 3 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 3,26 - 3,48 (m, 6 H) 7,13 - 7,18 (m, H) 7,22 - 7,32 (m, 4 H) 9,93 - 10,27 (m, 1 H).	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	información
		MS ESI/APCI Dual posi: 373[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 371[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-396		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,29 - 0,41 (m, 2 H) 0,47 - 0,55 (m, 2 H) 1,15 (s, 3 H) 2,39 - 2,54 (m, 2 H) 3,19 - 3,32 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,02 (s, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 6,75 - 6,84 (m, 1 H) 7,56 - 7,66 (m, 1 H) 8,01 - 8,08 (m, 1 H) 10,04 (hr. s., 1 H) MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 388[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-397		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,04 0,14 (m, 2 H) 0,36 - 0,47 (m, 2 H) 0,69 - 0,86 (m, 1 H) 1,55 - 1,66 (m, 2 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,22 - 3,32 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,21 - 4,32 (m, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 6,72 - 6,81 (m, 1 H) 7,58 - 7,65 (m, 1 H) 8,06 - 8,11 (m, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 388[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-398		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,47 (s, 3 H) 2,48 - 2,54 (m, 2 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,49 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,95 - 7,01 (m, 2 H) 7,17 - 7,24 (m, 2 H) 7,27 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 7,74 (dd, J=7,8, 2,2 Hz, 1 H) 8,51 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 9,91 - 10,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 424[M-H] ⁻ .	Na

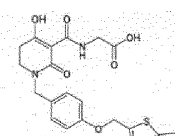
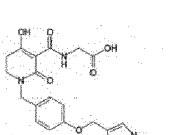
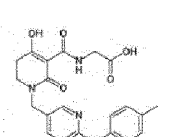
[Tabla 21-58]

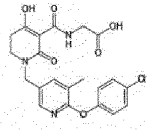
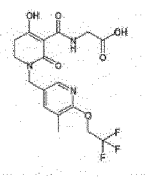
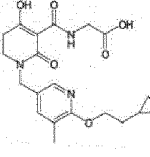
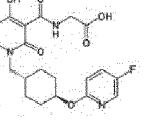
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-399		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,74 - 0,83 (m, 2 H) 0,87 - 0,99 (m, 2 H) 2,19 - 2,35 (m, 2 H) 3,04 - 3,19 (3, 2 H) 3,45 - 3,64 (m, 4 H) 7,13 - 7,41 (m, 5 H) 9,78 - 10,84 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 345[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 343[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-400		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,73 - 0,83 (m, 2 H) 0,88 - 0,97 (m, 2 H) 2,20 - 2,41 (m, 2 H) 3,07 - 3,25 (m, 2 H) 3,41 - 3,65 (m, 4 H) 7,28 - 7,41 (m, 4 H) 9,75 - 10,21 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 379[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 377[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-401		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 - 2,48 (m, 2 H) 2,48 - 2,51 (m, 3 H) 3,21 - 3,29 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,11 (s, 2 H) 6,96 - 7,05 (m, 2 H) 7,18 - 7,28 (m, 3 H) 7,78 (dd, J=7,6, 1,7 Hz, 1 H) 8,40 (dd, J=4,8, 1,7 Hz, 1 H) 9,98 - 10,15 (m, 1 H) MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 424[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-402		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,99 - 1,42 (m, 4 H) 1,54 - 1,80 (m, 3 H) 1,97 - 2,14 (m, 2 H) 2,40 - 2,63 (m, 2 H) 3,16 - 3,52	Na

ES 2 674 813 T3

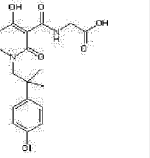
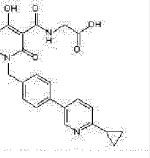
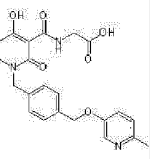
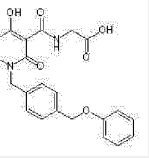
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		(m, 6 H) 4,08 - 4,30 (m, 1 H) 6,84 - 7,16 (m, 4 H) 9,90 - 10,31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 42[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-403		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,06 - 1,44 (m, 4 H) 1,58 - 1,83 (m, 3 H) 2,00 - 2,18 (m, 2 H) 2,40 - 2,63 (m, 2 H) 3,17 - 3,52 (m, 6 H) 4,30 - 4,48 (m, 1 H) 7,06 - 7,20 (m, 2 H) 7,51 - 7,73 (m, 2 H) 9,91 - 10,14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 471[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 469[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-404		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,61 - 0,73 (m, 2 H) 0,89 - 1,00 (m, 2 H) 1,83 - 1,99 (m, 1 H) 2,45 - 2,61 (m, 2 H) 3,26 - 3,58 (m, 4 H) 4,55 (s, 2 H) 6,85 - 6,94 (m, 1 H) 7,00 - 7,08 (m, 2 H) 7,23 - 7,35 (m, 2 H) 7,43 - 7,53 (m, 1 H) 7,93 - 8,01 (m, 1 H) 10,01 - 10,19 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 438[M+H] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-405		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,49 - 2,53 (m, 2 H) 3,27 (1, J=7,1 Hz, 2 H) 3,50 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,16 (s, 2 H) 6,94 - 7,03 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 7 H) 7,56 (dd, J=8,4, 0,6 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=8,4, 2,5 Hz, 1 H) 8,63 (dd, J=2,5, 0,6 Hz, 1 H) 9,97 - 10,17 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-59]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-406		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,43 (d, J=1,1 Hz, 3 H) 2,46 - 2,52 (m, 2 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,48 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,32 (s, 2 H) 6,96 - 7,06 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 7,49 (q, J=1,2 Hz, 1 H) 9,96 - 10,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-407		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 - 2,49 (m, 2 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,44 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 5,02 (s, 2 H) 6,95 - 7,03 (m, 2 H) 7,16 - 7,23 (m, 2 H) 7,24 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,89 (d, J=4,4 Hz, 1 H) 9,94 - 10,12 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 455[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-408		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) ppm 2,32 (s, 3 H) 2,51 - 2,62 (m, 2 H) 3,32 - 3,40 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 7,02 - 7,10 (m, 2 H) 7,18 - 7,26 (m, 2 H) 8,56 (s, 2 H).	Na
Ejemplo 1-409		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,16 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 2,26 (s, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,08 (t, J=6,8 Hz, 2 H) 3,43 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 7,07 - 7,15 (m, 2 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,62 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=1,7 Hz, 1 H) 10,08 (t, J=4,5 Hz, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] ⁺ .	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-410		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,17 (s, 3 H) 2,45 - 2,58 (m, 2 H) 3,26 - 3,36 (m, 2 H) 3,48 - 3,55 (m, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 4,89 - 5,06 (m, 2 H) 7,52 - 7,60 (m, 1 H) 7,91 - 8,01 (m, 1 H) 10,06 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 418[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 416[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-411		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,05 - 0,16 (m, 2 H) 0,36 - 0,48 (m, 2 H) 0,73 - 0,89 (m, 1 H) 1,55 - 1,67 (m, 2 H) 2,12 (s, 3 H) 2,42 - 2,54 (m, 2 H) 3,23 - 3,34 (m, 2 H) 3,43 - 3,52 (m, 2 H) 4,23 - 4,35 (m, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 7,41 - 7,47 (m, 1 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 10,04 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 402[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-412		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,96 - 1,45 (m, 4 H) 1,55 - 1,82 (m, 3 H) 1,99 - 2,17 (m, 2 H) 2,42 - 2,63 (m, 2 H) 3,11 - 3,53 (m, 6 H) 4,71 - 4,93 (m, 1 H) 6,72 - 6,86 (m, 1 H) 7,56 - 7,73 (m, 1 H) 8,03 - 8,20 (m, 1 H) 9,90 - 10,31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 420[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-60]

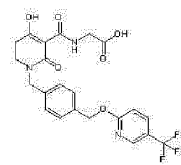
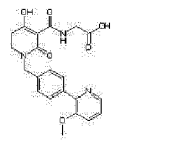
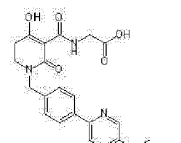
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-413		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,29 (s, 6 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,75 - 2,89 (m, 2 H) 3,39 - 3,52 (m, 4 H) 7,33 - 7,42 (m, 2 H) 7,44 - 7,54 (m, 2 H) 9,89 - 10,14 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-414		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,89 - 1,04 (m, 4 H) 2,05 - 2,21 (m, 1 H) 2,42 - 2,61 (m, 2 H) 3,20 - 3,58 (m, 4 H) 4,61 (s, 2 H) 7,32 - 7,45 (m, 3 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,85 - 7,96 (m, 1 H) 8,64 - 8,76 (m, 1 H) 10,00 - 10,23 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-415		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 2,47 - 2,53 (m, 2 H) 3,31 - 3,38 (m, 2 H) 3,76 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 5,12 (s, 2 H) 7,16 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,27 - 7,37 (m, 3 H) 7,39 - 7,46 (m, 2 H) 8,20 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 9,95 - 10,10 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 424[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-416		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51 - 2,56 (m, 2 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,43 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,07 (s, 2 H) 6,88 - 7,05 (m, 3 H) 7,23 - 7,35 (m, 4 H) 7,42 (d, J=8,2 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .	Na

ES 2 674 813 T3

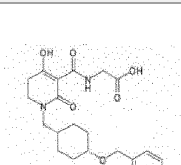
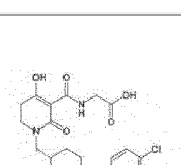
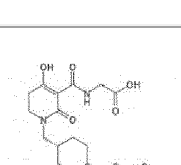
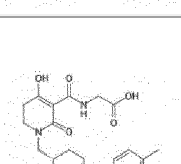
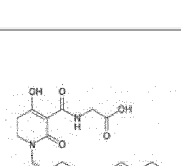
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-417		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,22 (s, 3 H) 2,43 - 2,49 (m, 2 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,43 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,03 (s, 2 H) 6,84 - 6,93 (m, 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 2 H) 7,23 - 7,32 (m, 2 H) 7,35 - 7,45 (m, 2 H) 9,87 - 10,07 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-418		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,30 (s, 3 H) 2,45 - 2,51 (m, 2 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 6,83 (dd, J=8,5, 0,5 Hz, 1 H) 7,14 - 7,20 (m, 2 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,64 (dd, J=8,5, 2,4 Hz, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 1 H) 9,96 - 10,14 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 424[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-419		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,45 - 2,50 (m, 2 H) 3,29 - 3,38 (m, 2 H) 3,55 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 5,33 (s, 2 H) 6,78 - 6,92 (m, 1 H) 7,38 - 7,51 (m, 4 H) 7,66 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,08 - 8,14 (m, 1 H) 9,88 - 10,07 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 446[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 444[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-61]

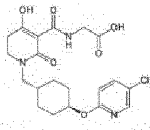
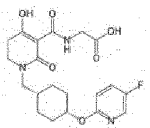
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-420		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,07 - 0,16 (m, 2 H) 0,34 - 0,49 (m, 2 H) 0,72 - 0,91 (m, 1 H) 1,55 - 1,70 (m, 2 H) 2,43 - 2,57 (m, 2 H) 3,27 - 3,39 (m, 2 H) 3,53 - 3,60 (m, 2 H) 4,32 - 4,42 (m, 2 H) 4,48 (s, 2 H) 7,77 - 7,82 (m, 1 H) 8,05 - 8,09 (m, 1 H) 10,10 (s ancho, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 424[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 422[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-421		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,46 - 2,58 (m, 2 H) 3,33 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,50 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,95 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 6,73 - 6,81 (m, 1 H) 7,34 - 7,44 (m, 2 H) 7,50 - 7,58 (m, 1 H) 7,71 - 7,83 (m, 1 H) 8,00 - 8,11 (m, 2 H) 10,02 - 10,20 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-422		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,10 - 2,31 (m, 2 H) 3,12 (t, J=6,3 Hz, 2 H) 3,47 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,59 (s, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 2 H) 7,91 - 8,08 (m, 4 H) 8,62 - 8,73 (m, 1 H) 10,14 - 10,25 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ .	
Ejemplo 1-423		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51 - 2,59 (m, 2 H) 3,26 - 3,33 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 5,27 (s, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,68 (dd, J=8,5, 2,7 Hz, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 1 H) 8,49 - 8,54 (m, 1 H) 9,89 - 10,11 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 478[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-424		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 - 2,49 (m, 2 H) 3,23 - 3,30 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 5,41 (s, 2 H) 7,03 - 7,12 (m, 1 H) 7,29 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,43 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 8,04 - 8,14 (m, 1 H) 8,57 - 8,64 (m, 1 H) 9,98 - 10,15 (m, 1 H).	Na

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 478[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 1-425		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,46 - 2,60 (m, 2 H) 3,33 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,54 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 7,27 - 7,40 (m, 2 H) 7,42 - 7,53 (m, 1 H) 7,83 8,04 (m, 3 H) 8,31 - 8,44 (m, 1 H) 10,03 - 10,25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ .	Na
Ejemplo 1-426		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,48 - 2,62 (m, 2 H) 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,58 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,84 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 7,29 - 7,42 (m, 3 H) 7,50 - 7,61 (m, 1 H) 7,81 7,89 (m, 2 H) 8,21 - 8,31 (m, 1 H) 10,08 - 10,23 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ .	Na

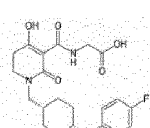
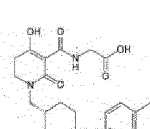
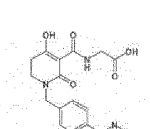
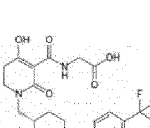
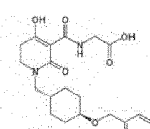
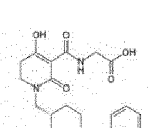
[Tabla 21-62]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-427		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 - 1,52 (m, 6 H) 1,60 - 1,77 (m, 1 H) 1,78 - 1,93 (m, 2 H) 2,38 - 2,51 (m, 2 H) 3,14 - 3,48 (m, 6 H) 3,58 - 3,63 (m, 1 H) 4,45 (s, 2 H) 7,31 - 7,45 (m, 4 H) 9,87 - 10,22 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-428		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,01 - 1,40 (m, 4 H) 1,55 - 1,99 (m, 3 H) 1,99 - 2,13 (m, 2 H) 2,43 - 2,61 (m, 2 H) 3,15 - 3,50 (m, 6 H) 4,17 - 4,33 (m, 1 H) 6,91 - 7,00 (m, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 9,92 - 10,30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 437[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 435[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-429		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,85 - 1,27 (m, 4 H) 1,49 - 1,74 (m, 3 H) 1,95 - 2,10 (m, 2 H) 2,42 - 2,61 (m, 2 H) 3,10 - 3,48 (m, 7 H) 4,49 (s, 2 H) 7,29 - 7,43 (m, 4 H) 9,88 - 10,31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-430		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 - 1,40 (m, 4 H) 1,55 - 1,79 (m, 3 H) 1,97 - 2,12 (m, 2 H) 2,21 (s, 3 H) 2,44 - 2,63 (m, 2 H) 3,16 - 3,50 (m, 6 H) 4,07 - 4,27 (m, 1 H) 6,76 - 6,85 (m, 2 H) 6,99 - 7,10 (m, 2 H) 9,88 - 10,28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-431		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 - 1,19 (m, 5 H) 1,20 - 1,38 (m, 2 H) 1,55 - 1,79 (m, 3 H) 1,97 - 2,13 (m, 2 H) 2,44 - 2,63 (m, 4 H) 3,15 - 3,50 (m, 6 H) 4,10 - 4,25 (m, 1 H) 6,76 - 6,87 (m, 2 H) 7,01 - 7,15 (m, 2 H) 9,85 - 10,16 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] ⁻ .	Na

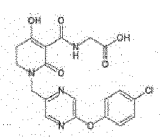
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-432		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 - 1,21 (m, 2 H) 1,25-1,47 (m, 2 H) 1,57 - 1,83 (m, 3 H) 1,98 - 2,17 (m, 2 H) 2,43 - 2,62 (m, 2 H) 3,14 - 3,48 (m, 6 H) 4,75 - 4,95 (m, 1 H) 6,81 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,76 (dd, J=8,9, 2,6 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 9,88 - 10,27 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 438[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 436[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-433		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 - 1,97 (m, 9 H) 2,43 - 2,70 (m, 2 H) 3,18 - 3,51 (m, 4 H) 3,70 - 3,86 (m, 2 H) 5,04 - 5,18 (m, 1 H) 6,81 - 6,93 (m, 1 H) 7,57 - 7,72 (m, 1 H) 8,06 - 8,15 (m, 1 H) 9,98 - 10,25 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H]⁺.</p>	Na

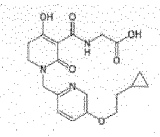
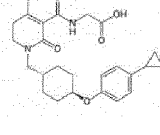
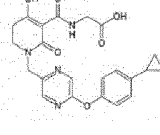
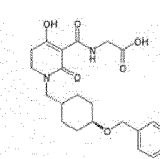
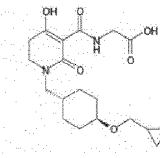
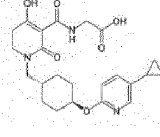
[Tabla 21-63]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-434		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,22 - 1,62 (m, 6 H) 1,66 - 1,95 (m, 3 H) 2,25 - 2,49 (m, 2 H) 3,16 - 3,47 (m, 6 H) 4,44 - 4,57 (m, 1 H) 6,90 - 7,00 (m, 2 H) 7,03 - 7,15 (m, 2 H) 9,94 - 10,17 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H]⁺.</p>	Na
Ejemplo 1-435		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 - 1,20 (m, 2 H) 1,23-1,43 (m, 2 H) 1,56 - 1,80 (m, 3 H) 1,98 - 2,13 (m, 2 H) 2,18 (s, 3 H) 2,45 - 2,67 (m, 2 H) 3,15 - 3,50 (m, 6 H) 4,74-4,96 (m, 1 H) 6,64 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,48 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 9,86 - 10,31 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 418[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 416[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-436		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,43 - 2,62 (m, 2 H) 3,31 (1, J=6,9 Hz, 2 H) 3,53 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 6,89 - 7,01 (m, 1 H) 7,29 - 7,54 (3 H) 7,99 - 8,14 (m, 2 H) 8,41 - 8,55 (m, 1 H) 10,06 - 10,24 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p>	Na
Ejemplo 1-437		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,00 - 1,24 (m, 2 H) 1,30 - 1,52 (m, 2 H) 1,58 - 1,85 (m, 3 H) 2,04 - 2,18 (m, 2 H) 2,44 - 2,60 (m, 2 H) 3,16 - 3,56 (m, 6 H) 4,91 - 5,12 (m, 1 H) 6,89 - 7,00 (m, 1 H) 7,95 - 8,11 (m, 1 H) 8,50 - 8,67 (m, 1 H) 9,99 - 10,21 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 472[M+H]⁺.</p>	Na
Ejemplo 1-438		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,85 - 1,26 (m, 4 H) 1,49-1,76 (m, H) 1,94 - 2,11 (m, 2 H) 2,42 - 2,60 (m, 2 H) 3,12 - 3,48 (m, 7 H) 4,47 (s, 2 H) 7,08 - 7,21 (m, 2 H) 7,29 - 7,41 (m, 2 H) 9,87 - 10,23 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 435[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 433[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-439		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,98 - 1,21 (m, 2 H) 1,26 - 1,45 (m, 2 H) 1,58 - 1,82 (m, 3 H) 2,03 - 2,17 (m, 2 H) 2,44 - 2,66 (m, 2 H) 3,14 - 3,55 (m, 6 H) 4,83 - 5,00 (m, 1 H) 6,67 - 6,79 (m, 1 H) 6,87 - 7,03 (m, 1 H) 7,59 - 7,73 (m, 1 H) 8,08 - 8,20 (m, 1 H) 9,88 - 10,33 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H]⁺.</p>	Na

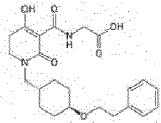
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-440		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,51 - 2,67 (m, 2 H) 3,41 - 3,59 (m, 4 H) 4,57 - 4,74 (m, 2 H) 7,18 - 7,34 (m, 2 H) 7,40 - 7,57 (m, 2 H) 8,14 (s, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 10,00 (s ancho, 1 H)</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 433[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 431[M-H]⁻.</p>	Na

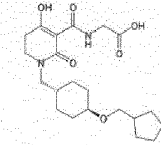
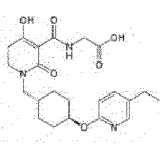
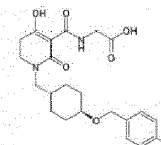
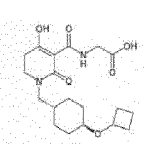
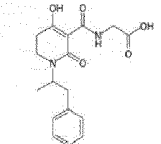
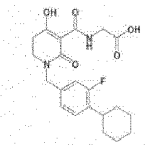
[Tabla 21-64]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-441		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,06 - 0,16 (m, 2 H) 0,38 - 0,50 (m, 2 H) 0,72 - 0,90 (m, 1 H) 1,62 (q, J=6,6 Hz, 2 H) 2,51 - 2,62 (m, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,07 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 7,22 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J=8,5, 3,0 Hz, 1 H) 8,21 (d, J=3,0 Hz, 1 H) 9,90 - 10,10 (m, 1 H)</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 388[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-442		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,46 - 0,63 (m, 2 H) 0,78 - 0,93 (m, 2 H) 1,00 - 1,39 (m, 4 H) 1,55 - 1,76 (m, 3 H) 1,76 - 1,90 (m, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 2 H) 2,44 - 2,60 (m, 2 H) 3,16 - 3,49 (m, 6 H) 4,08 - 4,25 (m, 1 H) 6,74 - 6,85 (m, 2 H) 6,91 - 7,01 (m, 2 H) 9,89 - 10,29 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-443		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,60 - 0,73 (m, 2 H) 0,88 - 1,01 (m, 2 H) 1,85 - 2,02 (m, 1 H) 2,50 - 2,66 (m, 2 H) 3,40 - 3,59 (m, 4 H) 4,64 (s, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 4 H) 8,12 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 8,44 (d, J=1,4 Hz, 1 H) 9,84 - 10,18 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 437[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-444		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 - 1,05 (m, 2 H) 1,07 - 1,26 (m, 2 H) 1,50 - 1,75 (m, 3 H) 1,97 - 2,11 (m, 2 H) 2,46 - 2,54 (m, 2 H) 3,13 - 3,48 (m, 7 H) 4,49 (s, 2 H) 7,21 - 7,39 (m, 5 H) 9,90 - 10,24 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-445		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,07 - 0,17 (m, 2 H) 0,31 - 0,48 (m, 2 H) 0,85 - 1,16 (m, 5 H) 1,46 - 1,72 (m, 3 H) 1,88 - 2,03 (m, 2 H) 2,43 - 2,59 (m, 2 H) 3,09 - 3,48 (m, 9 H) 9,84 - 10,21 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 381 [M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 379 [M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 1-446		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,51 - 0,69 (m, 2 H) 0,81 - 0,96 (m, 2 H) 0,99 - 1,43 (m, 4 H) 1,55 - 1,94 (m, 4 H) 1,98 - 2,15 (m, 2 H) 2,37 - 2,52 (m, 2 H) 3,15 - 3,56 (m, 6 H) 4,74 - 4,95 (m, 1 H) 6,57 - 6,72 (m, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 10,02 - 10,21 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+H]⁺.</p>	Na
Ejemplo 1-447		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,86 - 0,99 (m, 2 H) 1,01-1,13 (m, 2 H) 1,50 - 1,69 (m, 3 H) 1,91 - 2,00 (m, 2 H) 2,45 - 2,59 (m, 2 H) 2,76 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 3,10 - 3,22 (m, 3 H) 3,25 - 3,47 (m, 4 H)</p>	Na

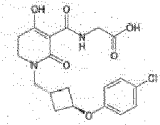
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		3,60 (t, J=7,2 Hz, 2 H) 7,14 - 7,32 (m, 5 H) 9,89 - 10,26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] ⁻ .	

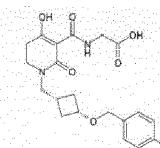
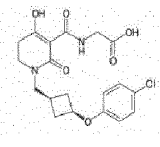
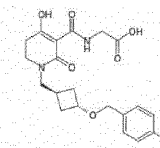
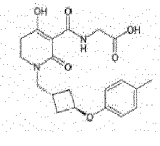
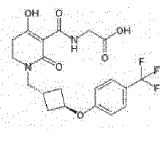
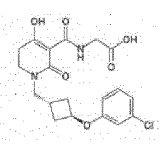
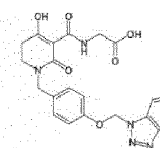
[Tabla 21-65]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-448		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 1,00 (m, 2 H) 1,02 - 1,12 (m, 2 H) 1,13 - 1,22 (m, 2 H) 1,41 - 1,70 (m, 9 H) 1,90 - 2,06 (m, 3 H) 2,47 - 2,58 (m, 2 H) 3,07 - 3,21 (m, 3 H) 3,25 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,27 - 3,48 (m, 4 H) 9,91 - 10,25 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-449		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,04 - 1,18 (m, 5 H) 1,27 - 1,38 (m, 2 H) 1,61 - 1,77 (m, 3 H) 2,02 - 2,12 (m, 2 H) 2,45 - 2,60 (m, 4 H) 3,14 - 3,49 (m, 6 H) 4,81 - 4,90 (m, 1 H) 6,66 (d, J=8,3 Hz, 1 H) 7,52 (dd, J=8,3, 2,5 Hz 1 H) 7,96 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 9,91 - 10,28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-450		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,86 - 1,01 (m, 2 H) 1,08 - 1,21 (m, 2 H) 1,58 - 1,74 (m, 3 H) 1,97 - 2,06 (m, 2 H) 2,28 (s, 3 H) 2,45 - 2,59 (m, 2 H) 3,11 - 3,48 (m, 7 H) 4,44 (s, 2 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 1,17 - 7,22 (m, 2 H) 9,89 - 10,29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 431[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-451		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,87 - 0,99 (m, 2 H) 1,03 - 1,14 (m, 2 H) 1,33 - 1,47 (m, 1 H) 1,49 - 1,61 (m, 4 H) 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 1,85 - 1,93 (m, 2 H) 2,06 - 2,17 (m, 2 H) 2,46 - 2,56 (m, 2 H) 3,09 - 3,21 (m, 3 H) 3,25 - 3,50 (m, 4 H) 3,93 - 4,02 (m, 1 H) 9,89 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 381[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 379[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-452		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,07 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 2,15 - 2,30 (m, 2 H) 2,68 - 2,85 (m, 2 H) 3,10 - 3,26 (m, 2 H) 3,35 - 3,46 (m, 2 H) 4,74 - 4,91 (m, 1 H) 7,19 - 7,27 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 9,91 - 10,09 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 367[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 365[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-453		RMN H ¹ (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 1,24 - 1,56 (m, 5 H) 1,70 - 1,91 (m, 5 H) 2,51 - 2,62 (m, 2 H) 2,76 - 2,91 (m, 1 H) 3,33 - 3,40 (m, 2 H) 3,89 (s, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 6,92 - 7,01 (m, 1 H) 7,02 - 7,09 (m, 1 H) 7,18 - 7,28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 405[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 403[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-454		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 - 2,19 (m, 2 H) 2,20 - 2,33 (m, 2 H) 2,40 - 2,78 (m, 3 H) 3,04 - 3,67 (m, 6 H) 4,62 - 5,03 (m, 1 H) 4,84 (quin, J=6,3 Hz, 1 H) 6,61 - 7,03 (m, 2 H) 7,16 - 7,46 (m, 2 H) 9,87 - 10,27 (m, 1 H).	Na

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁻ .	

[Tabla 21-66]

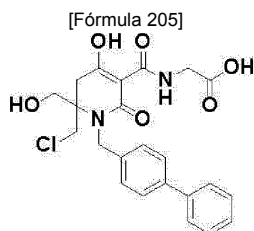
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-455		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,53 - 1,69 (m, 2 H) 1,95 - 2,11 (m, 1 H) 2,20 - 2,37 (m, 2 H) 2,44 - 2,58 (m, 2 H) 3,26 - 3,44 (m, 4 H) 3,46 - 3,56 (m, 2 H) 3,76 - 3,92 (m, 1 H) 4,34 (s, 2 H) 7,24 - 7,50 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H] ⁺ MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-456		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,66 - 1,88 (m, 2 H) 2,10 - 2,32 (m, 1 H) 2,47 - 2,65 (m, 2 H) 3,29 - 3,52 (m, 8 H) 4,43 - 4,65 (m, 1 H) 6,78 - 6,95 (m, 2 H) 7,23 - 7,37 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-457		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,92 - 2,08 (m, 4 H) 2,44 - 2,59 (m, 3 H) 3,33 - 3,51 (m, 6 H) 4,10 - 4,25 (m, 1 H) 4,35 (s, 2 H) 7,22 - 7,54 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-458		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,04 - 2,16 (m, 2 H) 2,18 - 2,29 (m, 5 H) 2,47 - 2,66 (m, 3 H) 3,34 - 3,57 (m, 6 H) 4,75 - 4,84 (m, 1 H) 6,65 - 6,74 (m, 2 H) 7,02 - 7,09 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-459		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,10 - 2,23 (m, 2 H) 2,25 - 2,37 (m, 2 H) 2,48 - 2,71 (m, 2 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 3,47 - 3,61 (m, 4 H) 4,89 - 5,00 (m, 1 H) 7,00 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,63 (d, J=8,7 Hz, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-460		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,06 - 2,20 (m, 2 H) 2,20 - 2,35 (m, 2 H) 2,40 - 2,72 (m, 3 H) 3,33 - 3,58 (m, 6 H) 4,83 - 4,97 (m, 1 H) 6,77 - 6,85 (m, 1 H) 6,86 - 6,92 (m, 1 H) 6,94 - 7,02 (m, 1 H) 7,24 - 7,35 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 409[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 407[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-461		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,42 - 2,49 (m, 2 H) 3,19 - 3,27 (m, 2 H) 3,43 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,47 (s, 2 H) 6,75 (s, 2 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 1 H) 7,57 - 7,66 (m, 1 H) 7,87 - 7,96 (m, 1 H) 8,05 - 8,12 (m, 1 H) 9,91 - 10,09 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] ⁺ , 474[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H] ⁻ .	Na

[Tabla 21-67]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 1-462		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,10 (s, 3 H) 2,21 - 2,23 (m, 3 H) 2,48 - 2,54 (m, 2 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 3,44 (d. J=4,4 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 5,88 (s, 2 H) 5,90 (s, 1 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 9,91 - 10,09 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] ⁺ , MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-463		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,41 - 2,48 (m, 2 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,18 (s, 3 H) 4,49 (s, 2 H) 5,57 (s, 2 H) 7,02 - 7,13 (m, 3 H) 7,18 - 7,28 (m, 3 H) 7,52 - 7,63 (m, 1 H) 7,77 - 7,87 (m, 1 H) 9,96 - 10,15 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 463[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 1-464		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,86 - 1,30 (m, 4 H) 1,49 - 1,78 (m, 3 H) 1,97 - 2,13 (m, 2 H) 2,43 - 2,58 (m, 2 H) 3,13 - 3,48 (m, 7 H) 4,57 (s, 2 H) 7,40 - 7,52 (m, 1 H) 7,86 - 7,97 (m, 1 H) 8,48 - 8,61 (m, 1 H) 9,88 - 10,26 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H] ⁻ .	Na

Ejemplo 1-465

- 5 **N-[[1-(4-Bifenililmetil)-6-(clorometil)-4-hidroxi-6-(hidroximetil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina**

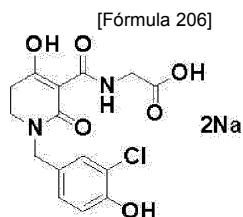


- 10 El compuesto (1,70 g) obtenido en el Ejemplo 1-2 (1) se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-1(4) para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa amorfa de color pardo pálido (363 mg).

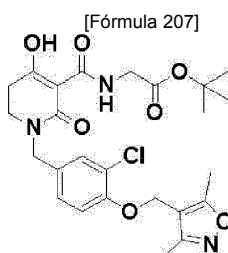
- 15 RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,61 - 3,08 (m, 2 H) 3,45 - 3,66 (m, 2 H) 3,70 - 3,93 (m, 2 H) 3,96 - 4,10 (m, 2 H) 4,69 - 4,90 (m, 2 H) 5,46 (s ancho, 1 H) 7,28 - 7,51 (m, 5 H) 7,54 - 7,70 (m, 4 H) 9,89 - 10,31 (m, 1 H) 12,73 - 13,04 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H]⁺.

Ejemplo 1-466

- 20 **N-[[1-(3-Cloro-4-hidroxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo**



- 25 **(1) Síntesis de N-[[1-(3-cloro-4-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]bencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo**



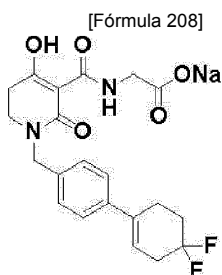
- En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (1,36 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-301 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-[(1-(3-cloro-4-[(3,5-dimetil-1,2-oxazol-4-il)metoxi]encil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de una goma de color amarillo pálido (1,07 g).
 5 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,32 (s, 3 H) 2,41 (s, 3 H) 2,51 - 2,66 (m, 2 H) 3,27 - 3,39 (m, 2 H) 4,01 - 4,06 (m, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 4,84 - 4,88 (m, 2 H) 6,90 - 6,97 (m, 1 H) 7,16 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 7,29 - 7,34 (m, 1 H) 10,13 - 10,51 (m, 1 H).
 10 MS ESI/APCI Dual posi: 520[M+H]⁺, 542[M+Na]⁺.
 MS ESI/APCI Dual nega: 518[M-H].

(2) Síntesis del compuesto del título

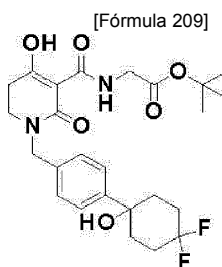
- 15 El compuesto (1,07 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató mediante las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(4) y los Ejemplos 1-3(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (454 mg).
 RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,12 - 2,22 (m, 2 H) 3,02 - 3,10 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,37 (s, 2 H) 6,85 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=8,4, 2,0 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 10,04 - 10,16 (m, 1 H).
 20 MS ESI/APCI Dual posi: 355[M+H]⁺.
 MS ESI/APCI Dual nega: 353[M-H].

Ejemplo 1-467

- 25 **Sal de sodio de N-((1-[4-(4,4-difluoro-1-ciclohexen-1-il)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicina**



- 30 **(1) Síntesis de N-((1-[4-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo**



- 35 En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (583 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia B-18 y se trató por medio de las mismas técnicas que en los Ejemplos 1-1(1) a (3) para proporcionar N-((1-[4-(4,4-difluoro-1-hidroxiciclohexil)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un sólido incoloro (226 mg).
 40 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 1,82 - 1,94 (m, 2 H) 2,07 - 2,42 (m, 6 H) 2,62 (s, 2 H) 3,30 - 3,39 (m, 2 H) 4,01 - 4,06 (m, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,25 - 7,30 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 517[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 493[M-H]⁻, 529[M+Cl]⁻.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (226 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató mediante las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(4) y los Ejemplos 1-3(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (129 mg)

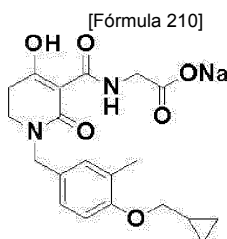
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,04 - 2,30 (m, 4 H) 2,59 - 2,80 (m, 4 H) 3,24 - 3,32 (m, 2 H) 3,47 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,55 (s, 2 H) 5,95 - 6,04 (m, 1 H) 7,25 (d, J=8,3 Hz, 2 H) 7,41 (d, J=8,3 Hz, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H]⁺.

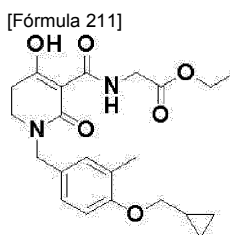
MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H]⁻.

Ejemplo 1-468

Sal de sodio de N-({1-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicina



(1) Síntesis de N-({1-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de etilo



En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1 e hidrocloreto de éster terc-butílico de glicina, el compuesto (2,10 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-302 e hidrocloreto de éster etílico de glicina (956 mg) se utilizaron y trataron respectivamente con las mismas técnicas que en Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-({1-[4-(ciclopropilmetoxi)-3-metilbencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de etilo en forma de un aceite de color amarillo (2,01 g).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,29 - 0,40 (m, 2 H) 0,54 - 0,68 (m, 2 H) 1,19 - 1,37 (m, 4 H) 2,16 - 2,26 (m, 3 H) 2,44 - 2,64 (m, 2 H) 3,23 - 3,35 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 2 H) 4,05 - 4,17 (m, 2 H) 4,24 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,47 - 4,54 (m, 2 H) 6,67 - 6,79 (m, 1 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 10,11 - 10,60 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H]⁺.

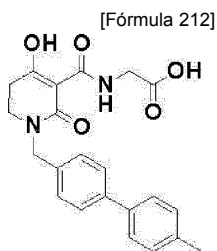
(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en etanol (37,8 mL) del compuesto (1,97 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadieron 0,5 moles/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (18,9 mL) enfriando con hielo y la mezcla se llevó temperatura ambiente a la que se agitó durante 15 minutos. Después de que la mezcla de reacción se concentró a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna HP20 DIAION (marca registrada) (con elución con metanol). La fracción eluida se concentró a presión reducida y a una solución del compuesto resultante en agua (2 mL), se le añadió acetona (100 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. El precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,60 g).

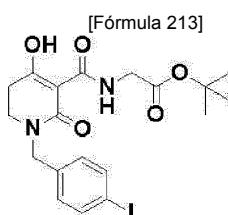
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,25 - 0,38 (m, 2 H) 0,47 - 0,61 (m, 2 H) 1,11 - 1,28 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,34 - 2,50 (m, 2 H) 3,15 - 3,29 (m, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,73 - 3,86 (m, 2 H) 4,44 (s, 2 H) 6,84 (d, J=9,0 Hz, 1 H) 7,00 - 7,06 (m, 2 H) 10,12 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H]⁻.

Ejemplo 2-1

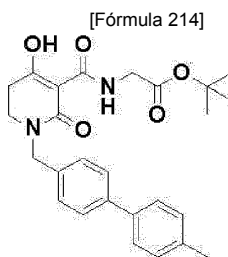
N-({4-Hidroxi-1-[(4'-metilbifenil-4-il)metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicina

- 5 **(1) Síntesis de N-1[4-hidroxi-1-(4-yodobencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicinato de terc-butilo**



- 10 En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (6,50 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-4 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-{{4-hidroxi-1-(4-yodobencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil]glicinato de terc-butilo en forma de un sólido incoloro (7,01 g).
- 15 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,49 - 2,65 (m, 2 H) 3,24 - 3,42 (m, 2 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 6,98 - 7,08 (m, 2 H) 7,57 - 7,75 (m, 2 H) 10,13 - 10,51 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 487[M+H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 485[M-H]⁻.

- 20 **(2) Síntesis de N-({4-hidroxi-1-[(4'-metilbifenil-4-il)metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicinato de terc-butilo**



- 25 Una mezcla del compuesto (300 mg) obtenido en la etapa (1) anterior, ácido 4-metilfenilborónico (168 mg), acetato de paladio (II) (6,93 mg), tri(2-metilfenil)fosfina (18,8 mg), fosfato de tripotasio (393 mg), etanol (8,00 mL) y tolueno (4,00 mL) se agitó a 90°C durante una hora. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y la mezcla resultante se concentró a presión reducida. Se añadió agua y se realizaron tres extracciones con cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se pasaron a través de un separador de fases y después se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-50:50, a continuación cloroformo:metanol = 100:0-90:10) para proporcionar N-{{4-hidroxi-1-[(4'-metilbifenil-4-il)metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil]glicinato de terc-butilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (485 mg).
- 30 RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,39 (s, 3 H) 2,53 - 2,65 (m, 2 H) 3,37 (m, 2 H) 4,00 - 4,08 (m, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 7,25 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,32 (d, J=7,8 Hz, 2 H) 7,44 - 7,50 (m, 2 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 10,22 - 10,49 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 473[M+Na]⁺.

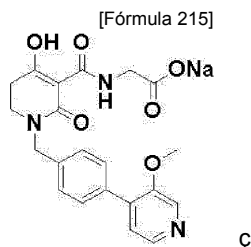
- 40 **(3) Síntesis del compuesto del título**

El compuesto (147 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-1(4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (111 mg).
RMN H^1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,33 (s, 3 H) 2,46 - 2,72 (m, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,98 - 4,07 (m, 2 H) 4,57 -

4,67 (m, 2 H) 7,23 - 7,29 (m, 2 H) 7,32 - 7,40 (m, 2 H) 7,50 - 7,57 (m, 2 H) 7,58 - 7,65 (m, 2 H) 10,01 - 10,25 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+1]⁺, 417[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-1]⁻.

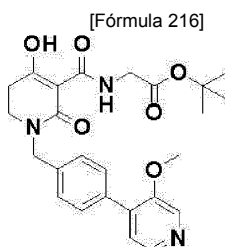
5 Ejemplo 2-2

Sal de sodio N-({4-Hidroxi-1-[4-(3-metoxi-4-piridinil)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicina



10

(1) Síntesis de N-({4-hidroxi-1-[4-(3-metoxi-4-piridinil)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo



15

Una mezcla del compuesto (1,50 g) obtenido en el Ejemplo 2-1(1), éster de pinacol del ácido 3-metoxi-4-piridinaborónico (870 mg), complejo de dicloruro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II)-diclorometano (1:1) (126 mg), 2 moles/L de carbonato de sodio en solución acuosa (3,4 mL) y N,N-dimetilformamida (12,3 mL) se agitó a 120°C durante 20 minutos bajo irradiación con microondas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo y el precipitado se recuperó mediante filtración a través de Celite (marca registrada). La extracción se realizó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 20:80-0:100, a continuación cloroformo:metanol = 100:0-80:20) para proporcionar N-({4-hidroxi-1-[4-(3-metoxi-4-piridinil)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato 2-metil-2-propanilo como una masa amorfa amarilla (1,24 g).

20

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,52 - 2,69 (m, 2 H) 3,32 - 3,45 (m, 2 H) 3,92 (s, 3 H) 4,00 - 4,07 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,22 - 7,26 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 2 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 8,28 - 8,35 (m, 1 H) 10,18 - 10,50 (m, 1 H).

25

MS ESI/APCI Dual posi: 468[M+H]⁺.

30

(2) Síntesis del compuesto del título

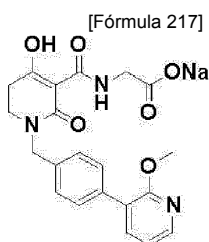
El compuesto (1,24 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató mediante las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-2 (2) y los Ejemplos 1-3(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (730 mg).

35

RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,46 - 2,61 (m, 2 H) 3,35 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,56 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 7,29 - 7,44 (m, 3 H) 7,50 - 7,60 (m, 2 H) 8,22 - 8,33 (m, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 10,08 - 10,21 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.

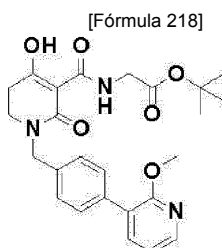
40 Ejemplo 2-3

Sal de sodio de N-({4-hidroxi-1-[4-(2-metoxi-3-piridinil)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicina



(1) Síntesis de N-((4-hidroxi-1-[4-(2-metoxi-3-piridinil)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo

5



Una mezcla del compuesto (1,00 g) obtenido en el Ejemplo 2-1(1), ácido 2-metoxipiridin-3-borónico (426 mg), acetato de paladio (II) (25,0 mg), fosfato de tripotasio (987 mg) y etileno glicol (12 mL) se agitó en un tubo sellado a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadieron agua y acetato de etilo y el precipitado se recuperó mediante filtración a través de Celite (marca registrada). La extracción se realizó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-20:80) para proporcionar N-((4-hidroxi-1-[4-(2)-metoxi-3-piridinil)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un aceite de color amarillo (1,10 g).

10

15

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 3,33 - 3,42 (m, 2 H) 3,97 (s, 3 H) 4,00 - 4,08 (m, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 6,93 - 7,01 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 7,46 - 7,65 (m, 3 H) 8,09 - 8,21 (m, 1 H) 10,15 - 10,53 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 490[M+Na] $^+$.

20

MS ESI/APCI Dual nega: 466[M-H] $^-$.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (1,10 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató mediante las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-2(2) y los Ejemplos 1-3(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (461 mg).

25

RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d $_6$) δ ppm 2,41 - 2,61 (m, 2 H) 3,40 - 3,49 (m, 2 H) 3,87 (s, 3 H) 4,60 (s, 2 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 7,29 - 7,39 (m, 2 H) 7,48 - 7,57 (m, 2 H) 7,70 - 7,77 (m, 1 H) 8,13 - 8,20 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] $^+$.

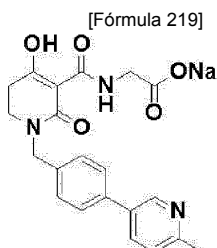
30

MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] $^-$.

Ejemplo 2-4

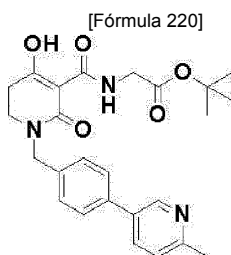
Sal de sodio de N-((4-hidroxi-1-[4-(6-metil-3-piridinil)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicina

35



(1) Síntesis de N-((4-hidroxi-1-[4-(6-metil-3-piridinil)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo

40



Una mezcla del compuesto (1.00 g) obtenido en el Ejemplo 2-1(1), éster de pinacol de ácido 2-picolin-5-borónico (541 mg), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (238 mg), carbonato de potasio (569 mg), tolueno (10 mL), etanol (2 mL) y agua (2 mL) se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, el precipitado se eliminó mediante paso a través de Celite (marca registrada) y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0-30:70) para proporcionar N-((4-hidroxi-1-[4-(6)-metil-3-piridinil]bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonyl)glicinato de 2-metil-2-propanilo (560 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,51 - 2,69 (m, 5 H) 3,31 - 3,44 (m, 2 H) 4,00 - 4,07 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 1 H) 7,37 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,72 - 7,81 (m, 1 H) 8,67 - 8,77 (m, 1 H) 10,15 - 10,53 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H]⁺, 474[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H]⁻.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (560 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató mediante las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-2(2) y los Ejemplos 1-3(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (254 mg).

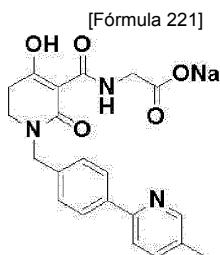
RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,36 - 2,55 (m, 5 H) 3,21 - 3,34 (m, 2 H) 3,50 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,26 - 7,45 (m, 3 H) 7,59 - 7,71 (m, 2 H) 7,89 - 7,99 (m, 1 H) 8,73 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 10,01 - 10,22 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 396[M+H]⁺.

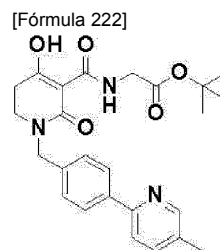
MS ESI/APCI Dual nega: 394[M-H]⁻.

Ejemplo 2-5

Sal de sodio de N-((4-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)benzyl]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonyl)glicina



(1) Síntesis de N-((4-hidroxi-1-[4-(5-metil-2-piridinil)benzyl]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonyl)glicinato de 2-metil-2-propanilo



Una mezcla del compuesto (2.00 g) obtenido en el Ejemplo 2-1(1), éster de N-fenildietanolamina de ácido 5-metilpiridin-2-borónico (2.32 g), carbonato de potasio (1.14 g), yoduro de cobre(I) (313 mg), tri(2-metilfenil)fosfina (250 mg), acetato de paladio(II) (46 mg) y tetrahidrofurano (28,8 mL) se agitó a 95°C durante 4 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y el precipitado se eliminó mediante

paso a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 80:20-0:100) para proporcionar N-((4-hidroxi)-1-[4-(5-metil-2-piridinil)bencil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicinato de 2-metil-2-propanilo como una masa amorfa incolora (1,00 g).

- 5 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 2,37 (s, 3 H) 2,47 - 2,68 (m, 2 H) 3,25 - 3,40 (m, 2 H) 4,00 - 4,07 (m, 2 H) 4,67 (s, 2 H) 7,31 - 7,42 (m, 2 H) 7,52 - 7,66 (m, 2 H) 7,87 - 7,99 (m, 2 H) 8,45 - 8,59 (m, 1 H) 10,14 - 10,53 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H]⁺.

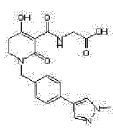
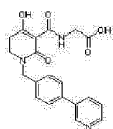
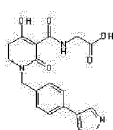
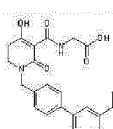
10 (2) Síntesis del compuesto del título

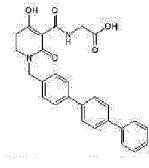
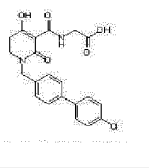
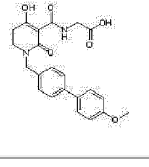
El compuesto (1,00 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató mediante las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-2(2) y los Ejemplos 1-3(3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (505 mg).

- 15 RMN H^1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,29 (s, 3 H) 2,43 - 2,59 (m, 2 H) 3,22 - 3,56 (m, 4 H) 4,58 (s, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,60 - 7,69 (m, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 7,94 - 8,04 (m, 2 H) 8,45 (s, 1 H) 9,87 - 10,31 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 396[M+H]⁺.

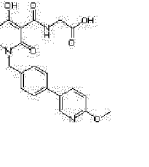
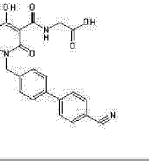
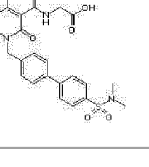
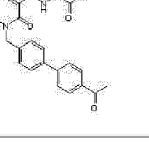
- 20 En los siguientes Ejemplos 2-6 a 2-54, el compuesto obtenido en los Ejemplos de Referencia A-4, A-5, A-303, A-304 o A-305 se utilizó como sustancia de partida que, junto con una calidad comercial de los correspondientes ácidos borónicos o ésteres de ácido borónico, se trató mediante los métodos descritos en el Ejemplo 2-1(1) y (2) o en la etapa (1) de cada uno de los Ejemplos 2-2 a 2-5 o modificaciones de los mismos, y los compuestos así obtenidos se trataron adicionalmente mediante el método descrito en el Ejemplo 1-1(4), 1-2(2) o 1-3(3) o modificaciones de los mismos para sintetizar los compuestos deseados. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de
25 RMN y EM se muestran en las Tablas 22-1 a 22-8. Los números citados en la columna "Ejemplo" de cada tabla indican cuál de los Ejemplos 2-1 a 2-5 mencionados anteriormente se repitió o modificó para sintetizar el compuesto de interés.

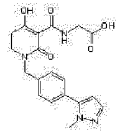
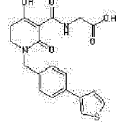
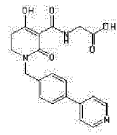
[Tabla 22-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-6		RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,54 - 2,77 (m, 2 H) 3,38 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,86 (s, 3 H) 4,03 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,56 (s, 2 H) 7,27 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,53 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,83 (s, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 285[M+H] ⁺ , 407[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 383[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-7		RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,76 (m, 1 H) 3,35 - 3,53 (m, 2 H) 3,98 - 4,10 (m, 3 H) 4,60 - 4,75 (m, 2 H) 7,40 - 7,56 (m, 2 H) 7,76 - 7,87 (m, 2 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,58 - 8,69 (m, 1 H) 8,75 - 8,83 (m, 1 H) 9,08 - 9,18 (m, 1 H) 9,94 - 10,31 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 382[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 380[M-H] ⁻ .	HCl	2 - 1
Ejemplo 2-8		RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,69 (m, 2 H) 3,37 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,16 - 4,24 (m, 2 H) 4,59 - 4,68 (m, 2 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 8,52 - 8,57 (m, 1 H) 8,65 - 8,70 (m, 1 H) 10,15 - 10,47 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 372[M+H] ⁺ , 394[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 370[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-9		RMN H^1 (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 - 1,29 (m, 6 H) 2,47 - 2,73 (m, 2 H) 2,90 - 3,01 (m, 1 H) 3,37 - 3,47 (m, 2 H) 4,00 - 4,09 (m, 2 H) 4,57 - 4,69 (m, 2 H) 7,19 - 1,27 (m, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 5 H) 7,58 - 7,67 (m, 2 H) 10,02 - 10,27 (m, 1 H) 12,79 - 12,90 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 423[M+H] ⁺ , 445[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 421[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-10		RMN H^1 (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,74 (m, 2 H)		2 - 1

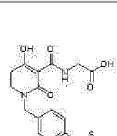
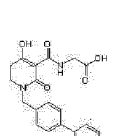
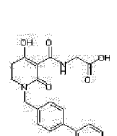
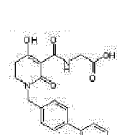
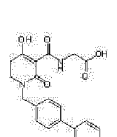
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
		3,39 - 3,49 (m, 2 H) 4,00 - 4,10 (m, 2 H) 4,58 - 4,71 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 3 H) 7,46 - 7,51 (m, 2 H) 7,68 - 7,74 (m, 4 H) 7,76 (s, 4 H) 9,98 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] ⁺ , 479[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 455[M-H] ⁻ .		
Ejemplo 2-11		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,54 - 2,69 (m, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 2 H) 4,15 - 4,23 (m, 2 H) 4,61 - 4,69 (m, 2 H) 7,29 - 7,44 (m, 4 H) 7,45 - 7,57 (m, 4 H) 10,15 - 10,46 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ , 437[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-12		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,46 - 2,76 (m, 2 H) 3,30 - 3,51 (m, 2 H) 3,74 - 3,83 (m, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 2 H) 4,53 - 4,69 (m, 2 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,29 - 7,40 (m, 2 H) 7,52 - 7,66 (m, 4 H) 10,00 - 10,29 (m, 1 H) 12,62 - 13,06 MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ , 433[N+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .		2 - 1

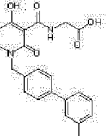
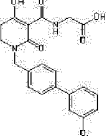
[Tabla 22-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-13		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,47 - 2,74 (m, 2 H) 3,38 - 3,45 (m, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,01 - 4,06 (m, 2 H) 4,59 - 4,65 (m, 2 H) 6,90 - 6,94 (m, 1 H) 7,36 - 7,40 (m, 2 H) 7,62 - 7,66 (m, 2 H) 7,99 - 8,03 (m, 1 H) 8,46 - 8,49 (m, 1 H) 9,95 - 10,29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ , 434[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	HCl	2 - 1
Ejemplo 2-14		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,47 - 2,76 (m, 2 H) 3,37 - 3,75 (m, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,58 - 4,72 (m, 2 H) 7,43 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,74 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,83 - 7,98 (m, 4 H) 9,96 - 10,29 (m, 1 H). MS ESI posi: 406[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 404[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-15		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,44 - 2,76 (m, 8 H) 3,34 - 3,49 (m, 2 H) 3,95 - 4,09 (m, 2 H) 4,58 - 4,72 (m, 2 H) 7,36 - 7,48 (m, 2 H) 7,68 - 7,86 (m, 4 H) 7,87 - 7,97 (m, 2 H) 9,98 - 10,27 (m, 1 H). MS ESI posi: 488[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 486[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-16		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,59 (s, 3H) 2,47 - 2,77 (m, 2 H) 3,31 - 3,77 (m, 2 H) 3,93 - 4,11 (m, 2 H) 4,56 - 4,73 (m, 2 H) 7,35 - 7,49 (m, 2 H) 7,65 - 7,88 (m, 4 H) 7,96 - 8,09 (m, 2 H) 9,98 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI posi: 423[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 421[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-17		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,62 - 2,79 (m, 2 H) 3,38 - 3,50 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 3,98 - 4,08 (m, 2 H) 4,56 - 4,72 (m, 2 H) 6,39 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 7,35 - 7,57 (m, 5 H) 9,93 - 10,32 (m, 1 H).		2 - 1

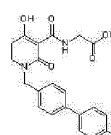
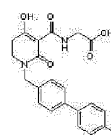
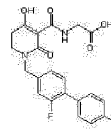
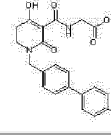
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
		MS ESI posi: 385[M+H] ⁺ .		
Ejemplo 2-18		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,60 - 2,76 (m, 2 H) 3,31 - 3,48 (m, 2 H) 3,95 - 4,10 (m, 2 H) 4,53 - 4,69 (m, 2 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,49 - 7,58 (m, 1 H) 7,59 - 7,75 (m, 3 H) 7,80 - 7,90 (m, 1 H) 9,99 - 10,31 (m, 1 H). MS ESI posi: 387[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 385[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-19		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,79 (m, 2 H) 3,40 - 3,76 (m, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 4,61 - 4,77 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,91 - 8,04 (m, 2 H) 8,21 - 8,32 (m, 2 H) 8,83 - 8,94 (m, 2 H) 9,96 - 10,31 (m, 1 H). MS ESI posi: 382[M+N] ⁺ . MS ESI nega: 380[M-H] ⁻ .	HCl	2 - 1

[Tabla 22-3]

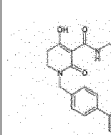
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-20		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,57 - 2,78 (m, 5 H) 3,36 - 3,52 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,55 - 4,71 (m, 2 H) 7,30 - 7,49 (m, 4 H) 9,95 - 10,11 (m, 1 H). MS ESI posi: 416[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 414[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-21		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,45 - 2,77 (m, 2 H) 3,34 - 3,50 (m, 2 H) 3,94 - 4,11 (m, 2 H) 4,58 - 4,77 (m, 2 H) 7,38 - 7,54 (m, 2 H) 7,73 - 7,87 (m, 2 H) 7,94 - 8,04 (m, 1 H) 8,28 - 8,42 (m, 1 H) 9,04 - 9,13 (m, 1 H) 9,94 - 10,32 (m, 1 H). MS ESI posi: 450[M+H] ⁺ . MS ESI nega: 448[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-22		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,46 - 2,75 (m, 2 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,57 - 4,71 (m, 2 H) 7,32 - 7,54 (m, 4 H) 7,58 - 7,74 (m, 4 H) 9,97 - 10,28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 415[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 413[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-23		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,49 - 2,76 (m, 2 H) 3,33 - 3,51 (m, 2 H) 3,98 - 4,08 (m, 2 H) 4,58 - 4,60 (m, 2 H) 7,35 - 7,44 (m, 2 H) 7,64 - 7,75 (m, 4 H) 7,90 - 7,96 (m, 1 H) 9,99 - 10,27 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 449[M+H] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 447[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-24		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,51 - 2,76 (m, 2 H) 3,37 - 3,51 (m, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,59 - 4,74 (m, 2 H) 7,38 - 7,49 (m, 2 H) 7,67 - 7,95 (m, 6 H) 10,00 - 10,28 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 449[M+H] ⁺ . US ESI/APCI Dual nega: 447[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-25		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,37 (s, 3 H) 2,48 - 2,75		2 - 1

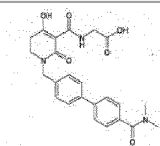
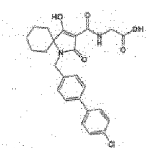
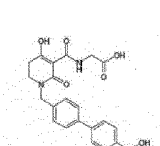
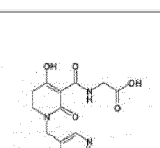
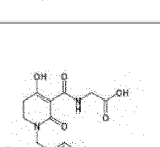
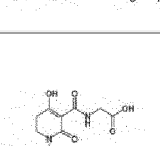
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
		(m, 2 H) 3,34 - 3,48 (m, 2 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 4,53 - 4,73 (m, 2 H) 7,10 - 7,23 (m, 1 H) 7,28 - 7,50 (m, 5 H) 7,53 - 7,71 (m, 2 H) 9,95 - 10,30 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ .		
Ejemplo 2-26		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,48 - 2,76 (m, 2 H) 3,33 - 3,47 (m, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 3,97 - 4,10 (m, 2 H) 4,56 - 4,69 (m, 2 H) 6,89 - 6,97 (m, 1 H) 7,13 - 7,25 (m, 2 H) 7,31 - 7,43 (m, 3 H) 7,58 - 7,70 (m, 2 H) 9,98 - 10,29 (m, 1 H). US ESI/APCI Dual posi: 411[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 409[M-H] ⁻ .		2 - 1

[Tabla 22-4]

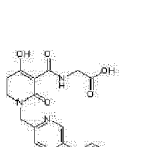
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-27		¹ H NHR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,65 - 2,76 (m, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 2 H) 3,98 - 4,09 (m, 2 H) 4,61 - 4,75 (m, 2 H) 7,43 - 7,53 (m, 2 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,80 - 7,91 (m, 2 H) 8,11 - 8,25 (m, 2 H) 8,37 - 8,43 (m, 1 H) 8,60 - 8,70 (m, 1 H) 8,99 - 9,07 (m, 1 H) 10,01 - 10,29 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 432 [M+H] ⁺ .	TFA	2 - 1
Ejemplo 2-28		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,62 - 2,75 (m, 2 H) 3,34 - 3,52 (m, 2 H) 3,94 - 4,13 (m, 2 H) 4,53 - 4,73 (m, 2 H) 7,19 - 7,46 (m, 4 H) 7,54 - 7,77 (m, 4 H) 9,99 - 10,30 (m, 1 H) 12,69 - 13,01 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 399[M+H] ⁺ , 421[M+Na] ⁺ .		2 - 1
Ejemplo 2-29		¹ H HMR (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,72 (m, 2 H) 3,35 - 3,47 (m, 2 H) 4,15 - 4,25 (m, 2 H) 4,60 - 4,68 (m, 2 H) 7,04 - 7,17 (m, 4 H) 7,32 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 2 H) 10,08 - 10,50 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 439[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .		2 - 1
Ejemplo 2-30		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,68 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,32 - 3,47 (m, 2 H) 3,91 - 4,14 (m, 2 H) 4,52 - 4,70 (m, 2 H) 6,84 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 9,32 (d, J=7,9 Hz, 2 H) 7,39 - 7,64 (m, 4 H) 9,53 (s ancho, 1 H) 9,93 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI posi: 397[M+H] ⁺ , 419[M+Na] ⁺ .		2 - 1

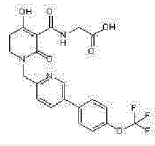
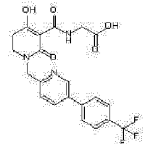
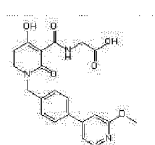
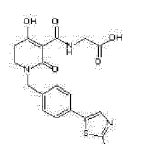
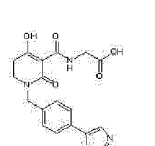
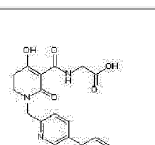
[Tabla 22-5]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-31		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₅) δ ppm 2,56 - 2,79 (m, 2 H) 3,07 - 3,29 (m, 3 H) 3,36 - 3,52 (m, 2 H) 3,81 - 4,21 (m, 2 H) 4,57 - 4,73 (m, 2 H) 7,37 - 7,53 (m, 2 H) 7,65 - 7,82 (m, 2 H) 7,89 - 8,05 (m, 4 H) 9,94 - 10,33 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 459[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 457[M-H] ⁺ .		2 - 1
Ejemplo 2-32		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,63 - 2,76 (m, 2 H) 2,89 - 3,05 (m, 6 H) 3,36 - 3,48 (m, 2 H) 3,97 - 4,08 (m, 2 H) 4,56 - 4,71 (m, 2 H) 7,36 - 7,42 (m, 2 H) 7,49 (d, J=8,1 Hz, 2 H) 7,70 (t, J=8,1 Hz, 4 H) 9,96 - 10,31		2 - 1

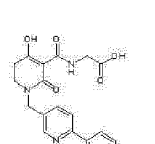
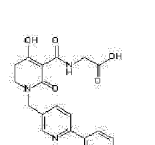
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
		(m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H] ⁻ .		
Ejemplo 2-33		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,00 - 1,26 (m, 1 H) 1,50 - MS (m, 9 H) 4,20 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 7,27 - 7,57 (m, 8 H) 8,17 - 8,39 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 469[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 467[M-H] ⁻ .		2 - 2
Ejemplo 2-34		RMN H ¹ (300 MHz, DYSO-d ₆) δ ppm 2,70 (1, J=7,2 Hz, 2 H) 3,36 - 3,55 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,54 - 4,71 (m, 2 H) 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,64 - 7,86 (m, 4 H) 8,01 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 9,94 - 10,32 (m, 1 H) 12,91 (s ancho, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 423[M-H] ⁻ .		2 - 2
Ejemplo 2-35		RMN H ¹ (300 MHz, DNSO-d ₆) δ ppm 2,55 - 2,73 (m, 2 H) 3,39 - 3,49 (m, 2 H) 3,75 - 3,91 (m, 5 H) 4,61 (s, 2 H) 6,96 - 7,10 (m, 2 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,82 - 7,91 (m, 1 H) 7,98 - 8,08 (m, 2 H) 8,52 - 8,60 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	Na	2 - 3
Ejemplo 2-36		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,54 - 2,71 (m, 2 B) 3,38 - 3,48 (m, 2 H) 3,58 - 3,70 (m, 2 H) 4,64 (s, 2 H) 7,42 - 7,52 (m, 2 H) 7,77 - 7,85 (m, 1 H) 7,94 - 8,03 (m, 1 H) 8,15 - 8,26 (m, 2 H) 8,59 - 8,66 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	Na	2 - 3
Ejemplo 2-37		RMN H ¹ (300 MHz, DNSO-d ₆) δ ppm 2,38 - 2,60 (m, 2 H) 3,44 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,61 (s, 2 H) 7,23 - 7,40 (m, 2 H) 7,74 - 7,83 (m, 1 H) 7,89 - 7,97 (m, 1 H) 8,07 - 8,18 (m, 2 H) 8,56 - 8,63 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 400[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 398[M-H] ⁻ .	Na	2 - 3

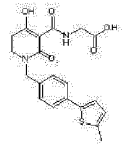
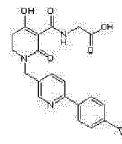
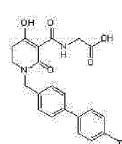
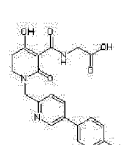
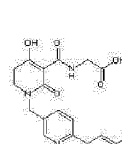
[Tabla 22-6]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-38		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 - 2,61 (m, 2 H) 3,40 - 3,50 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,67 (s, 2 H) 6,98 - 7,11 (m, 2 H) 7,28 - 7,38 (m, 1 H) 7,59 - 7,72 (m, 2 H) 7,94 - 8,03 (m, 1 H) 8,74 - 8,81 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 410[M-H] ⁻ .	Na	2 - 3
Ejemplo 2-39		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,56 - 2,77 (m, 2 H) 3,45 - 3,71 (m, 4 H) 4,71 (s, 2 H) 7,34 - 7,55 (m, 3 H) 7,79 - 7,92 (m, 2 H) 8,02 - 8,12 (m, 1 H) 8,81 - 8,89 (m, 1 H).	Na	2 - 3

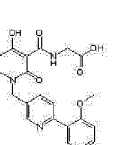
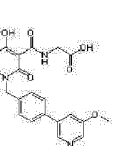
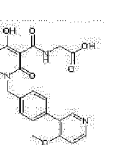
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
				
Ejemplo 2-40		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,48 - 2,76 (m, 2 H) 3,37 - 3,61 (m, 4 H) 4,72 (s, 2 H) 7,38 - 7,47 (m, 1 H) 7,79 - 7,90 (m, 2 H) 7,91 - 8,03 (m, 2 H) 8,08 - 8,18 (m, 1 H) 8,86 - 8,94 (m, 1 H).	Na	2 - 3
Ejemplo 2-41		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,48 - 2,65 (m, 2 H) 3,28 - 3,52 (m, 4 H) 3,89 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 7,06 - 7,12 (m, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 2 H) 7,70 - 7,81 (m, 2 H) 8,17 - 8,25 (m, 1 H).	Na	2 - 3
Ejemplo 2-42		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,41 - 2,53 (m, 2 H) 3,22 - 3,40 (m, 7 H) 4,51 (s, 2 H) 7,24 - 7,29 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 2 H) 7,54 (s, 1 H) 9,85 - 9,99 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 418[M+H] ⁺ .	Na	2 - 2
Ejemplo 2-43		RMN ¹ H (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,45 - 2,56 (m, 2 H) 3,21 - 3,47 (m, 4 H) 4,52 (s, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 3 H) 8,54 (s, 1 H) 9,81 - 10,16 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H] ⁺ .	Na	2 - 2
Ejemplo 2-44		RMN ¹ H (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,28 - 2,42 (m, 5 H) 3,21 - 3,54 (m, 4 H) 4,66 (s, 2 H) 7,25 - 7,36 (m, 3 H) 7,55 - 7,63 (m, 2 H) 7,93 - 8,04 (m, 1 H) 8,73 - 8,80 (m, 1 H) 10,08 - 10,20 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 396[M+H] ⁺ .	Na	2 - 3

[Tabla 22-7]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-45		¹ H HMR (300 MHz DMSO-d ₆) δ ppm 2,36 (s, 3 H) 2,44 - 2,62 (m, 2 H) 3,26 - 3,56 (m, 4 H) 4,61 (s, 2 H) 7,24 - 7,35 (m, 2 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,86 - 8,03 (n, 3 H) 8,55 - 8,61 (m, 1 H) 9,99 - 10,16 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 396[M+H] ⁺ .	Na	2 - 3
Ejemplo 2-46		¹ H HMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,45 - 2,61 (m, 2 H) 3,25 - 3,59 (m, 4 H) 4,62 (s, 2 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,74 - 7,84 (m, 1 H) 7,90 - 8,01 (m, 1 H) 8,05 - 8,16 (m, 2 H) 8,61 (s, 1 H) 9,99 - 10,17 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 416[M+H] ⁺ .	Na	2 - 3
Ejemplo 2-47		¹ H HMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,40 - 2,58 (m, 5 H) 3,21 - 3,58 (m, 4 H) 4,56 (s, 2 H) 6,77 - 6,84 (m, 1 H) 7,22 - 7,34 (m, 3 H) 7,49 - 7,59 (m, 2 H) 9,98 - 10,21 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 401[M+H] ⁺ .	Na	2 - 2

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
				
Ejemplo 2-48		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,67 - 0,78 (m, 2 H) 0,94 - 1,05 (m, 2 H) 1,88 - 2,04 (m, 1 H) 2,47 - 2,61 (m, 2 H) 3,37 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,51 - 3,59 (m, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,13 - 7,22 (m, 2 H) 7,70 - 7,79 (m, 1 H) 7,84 - 8,00 (m, 3 H) 8,54 - 8,61 (m, 1 H) 10,06 - 10,18 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 3
Ejemplo 2-49		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,66 - 0,75 (m, 2 H) 0,91 - 1,03 (m, 2 H) 1,88 - 2,03 (m, 1 H) 2,48 - 2,62 (m, 2 H) 3,34 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,60 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,60 (s, 2 H) 7,08 - 7,20 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 2 H) 7,48 - 7,65 (m, 4 H) 10,06 - 10,21 (m, 1 H).</p> <p>US ESI/APCI Dual posi: 421[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 3
Ejemplo 2-50		<p>¹H HMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,67 - 0,78 (m, 2 H) 0,88 - 1,07 (m, 2 H) 1,90 - 2,05 (m, 1 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 3,38 - 3,56 (m, 4 H) 4,68 (s, 2 H) 7,13 - 7,26 (m, 2 H) 7,29 - 7,39 (m, 1 H) 7,53 - 7,64 (m, 2 H) 7,92 - 8,06 (m, 1 H) 8,72 - 8,84 (m, 1 H) 9,96 - 10,16 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 3
Ejemplo 2-51		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,40 - 2,54 (m, 2 H) 3,34 (t, J=6,9 Hz, 2 H) 3,53 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,83 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 6,93 - 7,06 (m, 1 H) 7,32 - 7,46 (m, 1 H) 7,58 - 7,68 (m, 2 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,87 - 7,99 (m, 1 H) 8,55 - 8,87 (m, 1 H) 10,05 - 10,21 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 3

[Tabla 22-8]

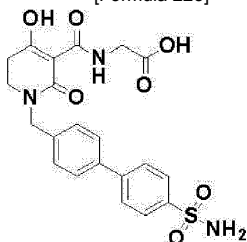
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal	Ejemplo
Ejemplo 2-52		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,53 - 2,66 (m, 2 H) 3,41 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 3,62 (d, J=4,7 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 7,01 - 7,19 (m, 2 H) 7,32 - 7,48 (m, 1 H) 7,66 - 7,85 (m, 3 H) 8,54 - 8,66 (m, 1 H) 10,02 - 10,19 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 3
Ejemplo 2-53		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,47 - 2,61 (m, 2 H) 3,34 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,57 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,90 (s, 3 H) 4,62 (s, 2 H) 7,34 - 7,47 (m, 2 H) 7,57 - 7,65 (m, 1 H) 7,69 - 7,77 (m, 2 H) 8,25 - 8,31 (m, 1 H) 8,44 - 9,50 (m, 1 H) 10,07 - 10,22 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 2
Ejemplo 2-54		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,45 - 2,61 (m, 2 H) 3,28 - 3,41 (m, 2 H) 3,49 - 3,60 (m, 2 H) 3,85 (s, 3 H) 4,61 (s, 2 H) 7,11 - 7,23 (m, 1 H) 7,27 - 7,41 (m, 2 H) 7,43 - 7,55 (m, 2 H) 3,30 - 8,52 (m, 2 H) 10,06 - 10,23 (m, 1 H).</p> <p>MS FSI/APCI Dual posi: 412[M+H]⁺.</p>	Na	2 - 2

Ejemplo 2-55

5

N-((4-Hidroxi-2-oxo-1-[(4'-sulfamoiil-4-bifenilil)metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicina

[Fórmula 223]

**(1) Síntesis de N-[[4-hidroxi-(4-yodobencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina**

5

[Fórmula 224]



Al compuesto (5,00 g) obtenido en el Ejemplo 2-1(1), se le añadió una solución (50 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a 70°C durante tres horas. La mezcla de reacción se enfrió con hielo y el precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar N-[[4-hidroxi-1-(4-yodobencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina en forma de un sólido incoloro (3,37 g).

10

RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 (s ancho, 2 H) 3,37 (t, J=7,1 Hz, 2 H) 4,02 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,53 (s, 2 H) 7,11 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,62 - 7,81 (m, 2 H) 10,03 (s ancho, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 453[M+Na] $^+$.

15

MS ESI/APCI Dual nega: 429[M-H] $^-$.

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (100 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 2-2(1) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (45,9 mg).

20

RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,65 - 2,75 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 2 H) 3,96 - 4,11 (m, 2 H) 4,59 - 4,71 (m, 2 H) 7,33 - 7,44 (m, 4 H) 7,68 - 7,76 (m, 2 H) 7,81 - 7,93 (m, 4 H) 9,88 - 10,33 (m, 1 H) 12,85 (s ancho, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 460[M+H] $^+$.

25

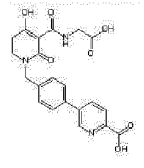
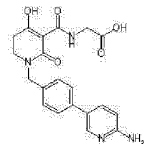
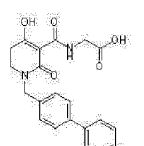
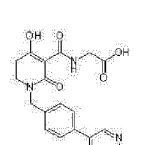
MS ESI/APCI Dual nega: 458[M-H] $^-$.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 2-56 a 2-61 se sintetizaron a partir de calidades comerciales de los correspondientes análogos de ácido borónico por medio del método descrito en el Ejemplo 2-55 o modificaciones del mismo. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 22-9.

30

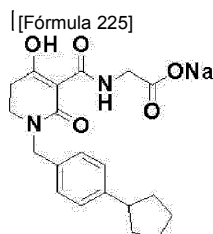
[Tabla 22-9]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 2-56		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,55 - 2,69 (m, 2 H) 3,39 (t, J=7,0 Hz, 2 H) 3,57 (d, J=4,7 Hz, 2 H) 4,65 (s, 2 H) 7,47 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,82 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,11 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,42 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1 H) 9,10 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 10,04 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 460[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 458[M-H] $^-$.	Na
Ejemplo 2-57		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,60 (s ancho, 2 H) 2,82 (q, J=6,3 Hz, 2 H) 3,28 - 3,47 (m, 6 H) 3,64 (d, J=4,7 Hz, 2 H) 4,63 (s, 2 H) 7,42 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,64 - 7,79 (m, 3 H) 7,80 - 7,96 (m, 4 H) 10,08 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 504[M+H] $^+$. MS ESI/APCI Dual nega: 502[M-H] $^-$.	Na
Ejemplo 2-58		RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,60 - 2,78 (m, 2 H) 3,43 (t,	HCl

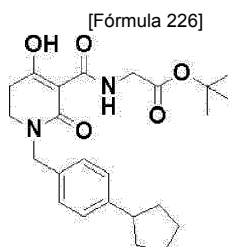
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		J=7,0 Hz, 2 H) 4,03 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,66 (s, 2 H) 7,46 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,81 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,13 (dd, J=8,2, 0,7 Hz, 1 H) 8,29 (dd, J=8,2, 2,3 Hz, 1 H) 9,02 (dd, J=2,3, 0,7 Hz, 1 H) 10,05 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 426[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 424[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 2-59		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,69 (s ancho, 2 H) 3,33 - 3,47 (m, 2 H) 4,03 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,12 (d, J=9,9 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,65 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 8,15 - 8,40 (m, 4 H) 10,05 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 397[M+H] ⁺ .	HCl
Ejemplo 2-60		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,58 - 2,75 (m, 2 H) 3,33 - 3,45 (m, 2 H) 4,03 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 6,58 (d, J=9,5 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,56 (d, J=8,2 Hz, 2 H) 7,81 (d, J=2,6 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=9,5, 2,6 Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 398[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 396[M-H] ⁻ .	HCl
Ejemplo 2-61		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 2,68 (s ancho, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 2 H) 4,03 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,62 (s, 2 H) 7,41 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 7,70 (d, J=8,4 Hz, 2 H) 8,93 (s, 2 H) 10,05 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 298[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 396[M-H] ⁻ .	HCl

Ejemplo 3-1**Sal de sodio de N-[[1-(4-ciclopentilbencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicina**

5

**(1) Síntesis de N-[[1-(4-ciclopentilbencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicinato de terc-butilo**

10



15

20

El cloruro de indio(III) (768 mg) se secó a presión reducida mientras se calentaba con una pistola térmica. Después de dejar enfriar a temperatura ambiente, el sistema de reacción se purgó internamente con argón. Al sistema de reacción, se le añadió tetrahydrofurano deshidratado (20,0 mL) y, con agitación a -80°C, se añadió gota a gota bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 moles/L, solución en éter dietílico, 5,23 mL). Después de agitarse a esa temperatura durante 30 minutos, la mezcla de reacción se llevó a la temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. Se añadieron el compuesto (1,50 g) obtenido en el Ejemplo 2-1(1) y bis(tri-terc-butilfosfina)paladio (0) (788 mg) y la mezcla se agitó a una temperatura externa de 75°C durante dos horas. Después de reposar para enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol (5,00 mL) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Después de concentrar

a presión reducida, se añadió cloroformo (30,0 mL) y la materia insoluble se eliminó mediante paso a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa y se purificó adicionalmente dos veces mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:acetato de etilo = 100:0-85:15) para proporcionar N-[[1-(4-ciclopentilbencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-

5 tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicinato de terc-butilo en forma de un aceite de color pardo pálido (600 mg).
 RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 1,51 - 1,61 (m, 2 H) 1,64 - 1,73 (m, 2 H) 1,75 - 1,84 (m, 2 H) 2,01 - 2,10 (m, 2 H) 2,48 - 2,62 (m, 2 H) 2,93 - 3,03 (m, 1 H) 3,28 - 3,38 (m, 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 4 H) 10,19 - 10,46 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+Na] $^+$.

10 (2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (590 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó como sustancia de partida y se trató por medio de las mismas técnicas que en los Ejemplos 1-3(2) y (3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (118 mg)

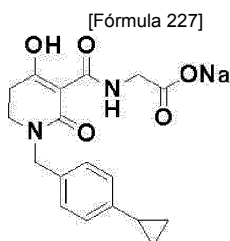
15 RMN ^1H (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,46 - 1,55 (m, 2 H) 1,58 - 1,68 (m, 2 H) 1,70 - 1,80 (m, 2 H) 1,93 - 2,03 (m, 2 H) 2,48 - 2,60 (m, 2 H) 2,89 - 2,98 (m, 1 H) 3,27 - 3,34 (m, 2 H) 3,62 - 3,68 (m, 2 H) 4,52 (s, 2 H) 7,13 - 7,25 (m, 4 H) 10,01 - 10,22 (m, 1 H).

MS ESI posi: 373[M+H] $^+$.

MS ESI nega: 371[M-H] $^-$.

Ejemplo 3-2

25 Sal de sodio N-[[1-(4-ciclopropilbencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicina



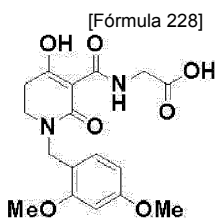
En lugar de bromuro de ciclopentilmagnesio (2,0 moles/L, solución en éter dietílico), se utilizó bromuro de ciclopropilmagnesio (aproximadamente 0,7 moles/L, solución en tetrahydrofurano) y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 3-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color gris pálido (527 mg).

30 RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,60 - 0,67 (m, 2 H) 0,88 - 0,96 (m, 2 H) 1,81 - 1,95 (m, 1 H) 2,47 - 2,54 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,47 - 3,54 (m, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 6,97 - 7,08 (m, 2 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 10,08 (s ancho, 1 H).

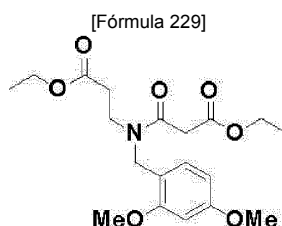
35 MS ESI posi: 345[M+H] $^+$, 367[M+Na] $^+$.

Ejemplo 4-1

40 N-[[1-(2,4-Dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicina



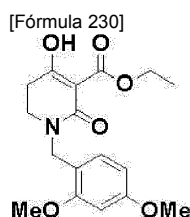
(1) Síntesis de N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(3-etoxi-3-oxopropanoil)- β -alaninato de etilo



En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-6 (8,05 g) como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-1(1) para proporcionar una mezcla (13,0 g) que contenía N-(2,4-dimetoxibencil)-N-(3-etoxi-3-oxo-propanoil)-β-alaninato de etilo.

MS ESI/APCI Dual posi: 382[M+H]⁺, 404[M+Na]⁺.

(2) Síntesis de 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo



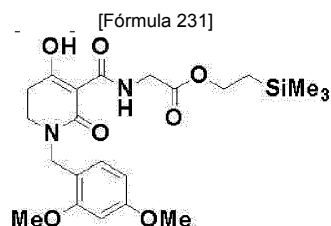
A una solución en etanol (160 mL) de la mezcla (13,0 g) obtenida en la etapa (1) anterior, se le añadió etóxido de sodio (aproximadamente 20%, solución en etanol, 20,8 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura externa de 85°C durante dos horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron acetato de etilo y 2 moles/L de ácido clorhídrico. La extracción se realizó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada. Después de secar sobre sulfato de magnesio anhidro y eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-5:95) para proporcionar 1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxilato de etilo en forma de un aceite de color pardo (8,20 g).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 2,55 (t, J=6,6 Hz, 2 H) 3,33 - 3,44 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 6 H) 4,38 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 6,37 - 6,50 (m, 2 H) 7,20 - 7,26 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 336[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 334[M-H]⁻.

(3) Síntesis de N-([1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil)glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo



A una solución en 1,2-dimetoxietano (4,60 mL) del compuesto (311 mg) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió el compuesto (195 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia E-1 y la mezcla se calentó a reflujo durante dos horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 95:5-65:35) proporcionó N-([1-(2,4-dimetoxibencil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil)glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (283 mg).

RMN ¹H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm -0,03 - 0,01 (m, 9 H) 0,97 - 1,07 (m, 2 H) 2,48-2,62 (m, 2 H) 3,33 - 3,43 (m, 2 H) 3,76 - 3,84 (m, 6 H) 4,03 - 4,13 (m, 2 H) 4,22-4,29 (m, 2 H) 4,52 - 4,59 (m, 2 H) 6,41 - 6,50 (m, 2 H) 7,11 - 7,23 (m, 1 H).

(4) Síntesis del compuesto del título

A una solución en tetrahidrofurano (3,00 mL) del compuesto (283 mg) obtenido en la etapa (3) anterior, se le añadió hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/L, solución en tetrahidrofurano, 0,609 mL) y la mezcla se agitó a

temperatura ambiente durante 12 horas. Se añadió más hidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (1 mol/L, solución en tetrahidrofurano, 0,609 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24,5 horas. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0 - 80:20). A una solución en etanol del residuo resultante, se añadió agua y la mezcla se agitó durante 60 horas. Después de enfriar a 0°C, el precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (163 mg).

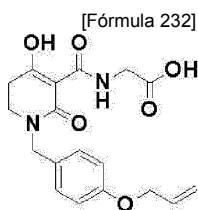
RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,36 - 2,74 (m, 2 H) 3,22 - 3,43 (m, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,99 (d, J=5,7 Hz, 2 H) 4,37 - 4,52 (m, 2 H) 6,35 - 6,63 (m, 2 H) 7,07 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 9,91 - 10,22 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 365[M+H] $^+$, 387[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 363[M-H] $^-$.

Ejemplo 4-2

N-({4-Hidroxi-2-oxo-1-[4-(prop-2-en-1-iloxi)encil]-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil)glicina



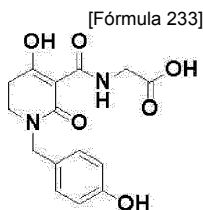
En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-6, se utilizó el compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-7 (1,34 g) como sustancia de partida y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 4-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (115 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,48 - 2,69 (m, 2 H) 3,24 - 3,40 (m, 2 H) 4,12 - 4,24 (m, 2 H) 4,47 - 4,61 (m, 4 H) 5,24 - 5,34 (m, 1 H) 5,35 - 5,47 (m, 1 H) 6,05 (ddt, J=17,3, 10,5, 5,2 Hz, 1 H) 6,84 - 6,93 (m, 2 H) 7,14 - 7,23 (m, 2 H) 10,06 - 10,49 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 361[M+H] $^+$, 383[M+Na] $^+$.

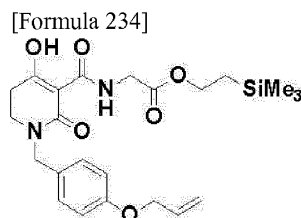
MS ESI/APCI Dual nega: 359[M-H] $^-$.

Ejemplo 4-3

N-([4-Hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil)glicina



(1) Síntesis de N-({1-[4-(aliloxi)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo

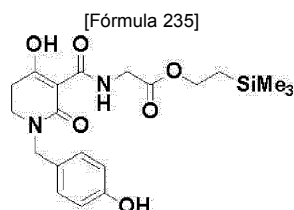


En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-6, se utilizó el compuesto (1,34 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-7 como sustancia de partida y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 4-1(1) a (3) para proporcionar N-({1-[4-(aliloxi)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (1,16 g).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 0,05 (s, 9 H) 0,97 - 1,09 (m, 2 H) 2,45 - 2,64 (m, 2 H) 3,25 - 3,37 (m, 2 H) 4,05 - 4,16 (m, 2 H) 4,23 - 4,32 (m, 2 H) 4,50 - 4,56 (m, 4 H) 5,24 - 5,34 (m, 1 H) 5,35 - 5,47 (m, 1 H) 6,05 (ddt, J=17,3, 10,6, 5,3, 5,3 Hz, 1 H) 6,83 - 6,93 (m, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 10,19 - 10,53 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 461[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 459[M-H] $^-$.

(2) Síntesis de N-{{4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil}glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo

5 A una solución en tetrahidrofurano (3,8 mL) del compuesto (520 mg) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadieron tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (261 mg) y morfolina (492 μ L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22,5 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 85:15-55:45) para proporcionar N-{{4-hidroxi-1-(4-hidroxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil}glicinato de 2-(trimetilsilil)etilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (362 mg).

10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,05 (s, 9 H) 0,96 - 1,12 (m, 2 H) 2,46 - 2,66 (m, 2 H) 3,24 - 3,37 (m, 2 H) 4,05 - 4,16 (m, 2 H) 4,22 - 4,35 (m, 2 H) 4,54 (s, 2 H) 6,74 - 6,86 (m, 2 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 10,16 - 10,49 (m, 1 H).

15 MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H]⁺, 443[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H]⁻, 455[M+Cl]⁻.

(3) Síntesis del compuesto del título

20 El compuesto (362 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en 4-1(4) para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa amorfa incolora (138 mg).

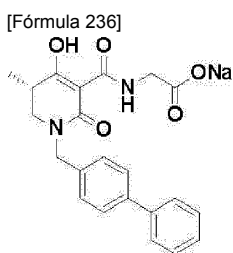
RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,38 - 2,71 (m, 2 H) 3,25 - 3,36 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 2 H) 4,39 - 4,54 (m, 2 H) 6,65 - 6,79 (m, 2 H) 7,04 - 7,15 (m, 2 H) 9,25 - 9,46 (m, 1 H) 10,01 - 10,26 (m, 1 H).

25 MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 319[M-H]⁻.

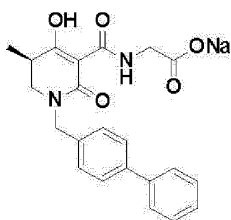
Ejemplo 5-1 y Ejemplo 5-2

30 **Sal de sodio de N-{{(5S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil}glicina (Ejemplo 5-1)**

Sal de sodio de N-{{(SR)-1-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il}carbonil}glicina (Ejemplo 5-2)



35 y



40 El compuesto (2,00 g) obtenido en el Ejemplo 1-22 se aisló y se purificó mediante HPLC preparativa óptica para proporcionar un isómero menos polar (956 mg, 99,9% ee) y un isómero más polar (861 mg, 94,1% ee). A una solución del isómero menos polar resultante (956 mg) en acetona, se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (2,42 mL). El precipitado resultante se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 5-1 en forma de un sólido incoloro (560 mg, 99,9% ee). El isómero más polar antes mencionado (861 mg) se trató igualmente utilizando 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (2,18 mL)

para proporcionar el compuesto del título del Ejemplo 5-2 en forma de un sólido incoloro (393 mg, 98,7% ee). Los compuestos de los Ejemplos 5-1 y 5-2 se convirtieron respectivamente a los compuestos descritos en los Ejemplos de Referencia X-1 y X-2 citados a continuación y la configuración absoluta en la posición 5 del anillo de 2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina de cada isómero se determinó mediante cristalografía de rayos X.

Sal de sodio de N-[[[(5S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicina (Ejemplo 5-1)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,55 - 2,74 (m, 1 H) 2,96 - 3,12 (m, 1 H) 3,37 - 3,47 (m, 1 H) 3,53 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,45 - 4,73 (m, 2 H) 7,29 - 7,40 (m, 3 H) 7,41 - 7,50 (m, 2 H) 7,59 - 7,70 (m, 4 H) 10,18 (s ancho, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] $^-$.

Tiempo de retención de HPLC óptica: 9,136 min.

Sal de sodio de N-[[[(5R)-1-(bifenil-4-ilmetil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-il]carbonil]glicina (Ejemplo 5-2)

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,03 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,56 - 2,74 (m, 1 H) 2,97 - 3,13 (m, 1 H) 3,37 - 3,47 (m, 1 H) 3,53 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 4,45 - 4,73 (m, 2 H) 7,29 - 7,40 (m, 3 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,59 - 7,72 (m, 4 H) 10,18 (s ancho, 1 H).

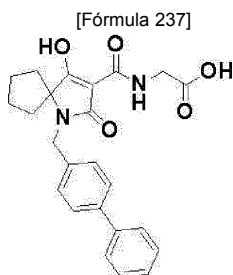
MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] $^-$.

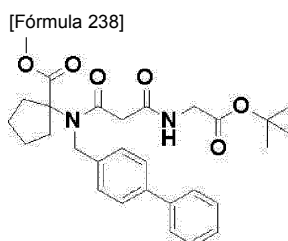
Tiempo de retención de HPLC óptica: 9,705 min.

Ejemplo 6-1

N-[[1-(4-Bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1-azaespiro[4,4]non-3-en-3-il]carbonil]glicina



(1) Síntesis de 1-((4-bifenililmetil)[3-((2-metil-2-propanil)oxi)-2-oxoetil]amino)-3-oxopropanoil amino} ciclopentanocarboxilato de metilo



En lugar de malonato de monobencilo e hidrocloreuro de éster terc-butílico de glicina, se utilizaron el compuesto (300 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia G-1 y el compuesto (513 mg) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-306 y se trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia. Ejemplo G-1(1) para proporcionar

1-((4-bifenililmetil)[3-((2-metil-2-propanil)oxi)-2-oxoetil]amino)-3-oxopropanoil amino} ciclopentanocarboxilato de metilo en forma de un sólido incoloro (478 mg).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,47 (s, 9 H) 1,60 - 1,68 (m, 2 H) 1,71 - 1,80 (m, 2 H) 1,84 - 1,92 (m, 2 H) 2,44 - 2,50 (m, 2 H) 3,32 (s, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,93 (d, J=5,8 Hz, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 7,33 - 7,47 (m, 5 H) 7,56 - 7,63 (m, 4 H) 7,81 - 7,88 (m, 1 H).

MS ESI posi: 531[M+Na] $^+$.

(2) Síntesis del compuesto del título

A una solución en etanol (5,31 mL) del compuesto (270 mg) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió carbonato de cesio (346 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla de reacción se

concentró a presión reducida y se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico al residuo resultante. La extracción se realizó con acetato de etilo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del producto concentrado resultante (253 mg) en cloroformo (4,88 mL), se le añadió ácido trifluoroacético (2,44 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo se recristalizó con una mezcla líquida de n-hexano y acetato de etilo y el precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (335 g).

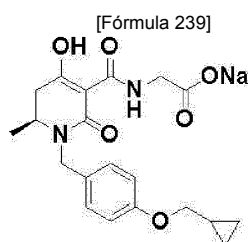
RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,67 - 1,84 (m, 6 H) 1,84 - 1,92 (m, 2 H) 3,97 - 4,02 (m, 2 H) 4,58 (s, 2 H) 7,33 - 7,40 (m, 3 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 4 H) 8,34 - 8,41 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H] $^-$.

Ejemplo 6-2

15 Sal de sodio de N-((6S)-1-[4-(ciclopropilmetoxi)encil]-4-hidroxi-6-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil)glicina



A una solución del compuesto (400 mg) del Ejemplo de Referencia G-3 en acetato de etilo (7,07 mL), se le añadieron el compuesto del Ejemplo de Referencia A-307 (392 mg), trietilamina (428 mg) y anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (50%, solución en acetato de etilo, 1,35 g) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante (708 mg) en etanol (7,07 mL), se le añadió carbonato de cesio (919 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió ácido clorhídrico 1 mol/L al residuo resultante. La extracción se realizó con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. A una solución del residuo resultante (650 mg) en metanol (2,82 mL), se le añadieron 2 moles/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (1,41 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. A la mezcla de reacción, se le añadieron 2 moles/L de ácido clorhídrico y después de que la mezcla resultante se disolviera en N,N-dimetilformamida, la purificación se realizó mediante HPLC preparativa. A una solución del producto purificado resultante (170 mg) en acetona (4,37 mL), se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (437 μL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se redujo a polvo con n-hexano, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (180 mg).

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0,26 - 0,35 (m, 2 H) 0,51 - 0,61 (m, 2 H) 1,08 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,13 - 1,28 (m, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,75 - 2,93 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,60 - 3,66 (m, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,05 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 4,92 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 10,07 (s ancho, 1 H).

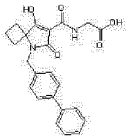
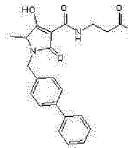
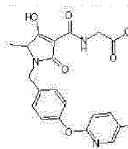
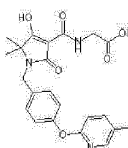
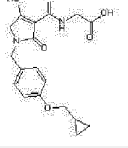
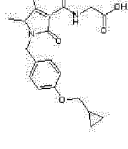
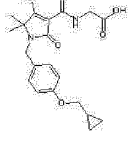
MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] $^-$.

Los compuestos de los siguientes Ejemplos 6-3 a 6-36 se sintetizaron a partir de los compuestos de los Ejemplos de Referencia A-308 a A-340 o A-356 y el Ejemplo de Referencia G-1, G-2 o G-3 por medio del método descrito en el ejemplo 6-1 o 6-2 o modificaciones del mismo. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en las Tablas 23-1 a 23-5.

[Tabla 23-1]

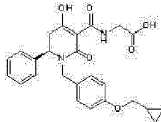
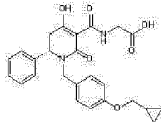
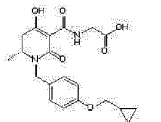
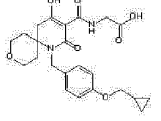
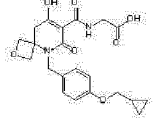
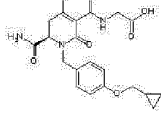
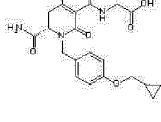
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 6-3		RMN ^1H (600 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,73 - 1,82 (m, 1 H) 1,87 - 1,96 (m, 1 H) 2,20 - 2,28 (m, 2 H) 2,45 - 2,56 (m, 2 H) 3,97 - 4,01 (m, 2 H) 4,75 (s, 2 H) 7,33 - 7,37 (m, 3 H) 7,43 - 7,48 (m, 2 H) 7,61 - 7,67 (m, 4 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 407[M+H] $^+$.	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 405[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-4		RMN H ¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,37 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 2,68 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 3,62 - 3,74 (m, 2 H) 3,94 - 3,99 (m, 1 H) 4,08 - 4,17 (m, 1 H) 5,11 (d, J=15,2 Hz, 1 H) 7,26 - 7,47 (m, 4 H) 7,51 - 7,60 (m, 5 H) 8,18 (s ancho, 1 H).	
		MS ESI/APCI Dual posi: 395[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 393[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-5		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,10 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 3,13 - 3,21 (m, 1 H) 2,51 (d, J=4,7 Hz, 2 H) 4,08 (d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,85 (d, J=15,5 Hz, 1 H) 7,09 - 7,16 (m, 2 H) 7,20 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,27 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 8,21 (dd, J=9,0, 2,3 Hz, 1 H) 8,56 (dt, J=1,7, 0,9 Hz, 1 H) 8,74 (t, J=4,6 Hz, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 466[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 464[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-6		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,02 (s, 6 H) 3,84 (d, J=5,4 Hz, 2 H) 4,45 (s, 2 H) 7,04 - 7,14 (m, 2 H) 7,18 (d, J=8,7 Hz, 1 H) 7,37 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 8,21 (dd, J=8,7, 2,3 Hz, 1 H) 8,56 (dd, J=1,8, 0,9 Hz, 1 H) 8,92 (t, J=5,6 Hz, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 480[M+H] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 478[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-7		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,30 (dd, J=4,8, 1,6 Hz, 2 H) 0,48 - 0,60 (m, 2 H) 1,11 - 1,26 (m, 1 H) 3,15 - 3,21 (m, 2 H) 3,65 (d, J=5,0 Hz, 2 H) 3,77 (d, J=7,0 Hz, 1 H) 4,31 (d, J=12,9 Hz, 2 H) 6,68 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,97 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,72 - 8,80 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual nega: 359[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-8		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,25 - 0,35 (m, 2 H) 0,50 - 0,60 (m, 2 H) 1,04 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,13 - 1,23 (m, 1 H) 3,02 - 3,14 (m, 1 H) 3,64 - 3,94 (m, 4 H) 4,72 - 4,78 (m, 2 H) 6,67 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,72 - 6,86 (m, 1 H) 6,99 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,06 - 7,13 (m, 1 H) 8,76 - 8,85 (m, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 397[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 373[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-9		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,21 - 0,34 (m, 2 H) 0,49 - 0,61 (m, 2 H) 0,94 (s, 7 H) 2,33 - 2,49 (m, 2 H) 3,67 - 3,84 (m, 2 H) 4,26 - 4,41 (m, 2 H) 6,56 - 6,67 (m, 1 H) 6,69 - 6,85 (m, 1 H) 7,04 - 7,15 (m, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 1 H) 8,90 (s ancho, 1 H).	Na
		MS ESI/APCI Dual posi: 411[M+Na] ⁺ .	
		MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	

[Tabla 23-2]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 6-10		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,26 - 0,37 (m, 2 H) 0,49 - 0,64 (m, 2 H) 1,13 - 1,28 (m, 1 H) 3,10 - 3,42 (m, 4 H) 3,46 - 3,55 (m, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,65 (d, J=6,4 Hz, 1 H) 5,27 (d, J=15,5 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,12 - 7,22 (m, 4 H) 7,23 -	Na

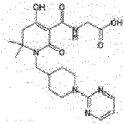
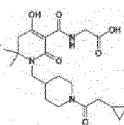
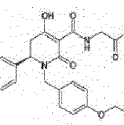
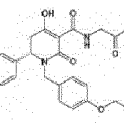
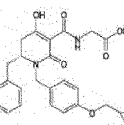
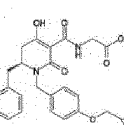
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		7,40 (m, 3 H) 10,09 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	
Ejemplo 6-11		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,24 - 0,37 (m, 2 H) 0,50 - 0,61 (m, 2 H) 1,13 - 1,28 (m, 1 H) 3,12 - 3,34 (m, 4 H) 3,48 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,65 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 5,27 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 6,86 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,11 - 7,20 (m, 4 H) 7,32 (m, J=7,6 Hz, 3 H) 10,08 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 451[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 449[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 6-12		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,26 - 0,35 (m, 2 H) 0,51 - 0,61 (m, 2 H) 1,08 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,13 - 1,28 (m, 1 H) 2,12 - 2,26 (m, 1 H) 2,75 - 2,93 (m, 1 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,60 - 3,66 (m, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,05 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 4,92 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 6,84 - 6,92 (m, 2 H) 7,17 - 7,26 (m, 2 H) 10,07 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 389[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 387[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 6-13		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,28 - 0,33 (m, 2 H) 0,53 - 0,57 (m, 2 H) 1,15 - 1,24 (m, 1 H) 1,43 - 1,50 (m, 2 H) 1,85 - 1,94 (m, 2 H) 2,83 - 2,95 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 4 H) 3,64 - 3,70 (m, 2 H) 3,77 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 4,56 - 4,75 (m, 2 H) 6,82 - 6,88 (m, 2 H) 7,17 - 7,23 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 445[M+H] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 443[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 6-14		RMN H ¹ (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,28 - 0,33 (m, 2 H) 0,53 - 0,58 (m, 2 H) 1,15 - 1,25 (m, 1 H) 2,97 - 3,10 (m, 2 H) 3,45 - 3,52 (m, 2 H) 3,77 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,31 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,68 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,87 - 4,96 (m, 2 H) 6,84 - 6,89 (m, 2 H) 7,16 - 7,21 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H] ⁺ , 439[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 6-15		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,24 - 0,36 (m, 2 H) 0,49 - 0,59 (m, 2 H) 1,10 - 1,27 (m, 1 H) 2,08 (dd, J=15,1, 8,2 Hz, 1 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 3,46 - 3,58 (m, 1 H) 3,70 (d, J=5,1 Hz, 2 H) 3,75 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,84 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,83 (d, J=15,1 Hz, 1 H) 6,76 - 6,83 (m, 2 H) 6,86 (s ancho, 1 H) 7,09 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,52 - 7,61 (m, 1 H) 8,71 - 8,82 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual nega: 416[M-H] ⁻ .	Na
Ejemplo 6-16		RMN H ¹ (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,25 - 0,39 (m, 2 H) 0,50 - 0,63 (m, 2 H) 1,14 - 1,29 (m, 1 H) 2,39 - 2,70 (m, 2 H) 3,27 (d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,45 - 3,56 (m, 1 H) 3,73 - 3,82 (m, 2 H) 4,05 - 4,22 (m, 1 H) 4,48 - 4,66 (m, 2 H) 6,80 - 6,97 (m, 3 H) 7,14 (d, J=8,9 Hz, 1 H) 7,29 - 7,37 (m, 2 H) 8,37 (t, J=5,8 Hz, 1 H) 11,10 (s, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 440[M+Na] ⁺ . MS ESI/APCI Dual nega: 416[M-H] ⁻ .	

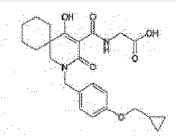
[Tabla 23-3]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
-------------------	------------	------------------	-----------------------

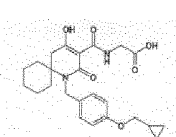
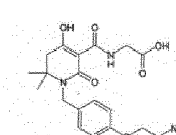
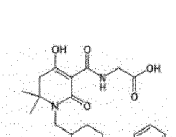
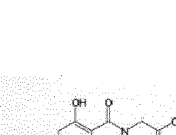
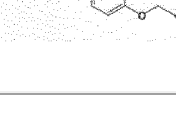
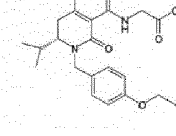
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 6-17		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,04 - 1,14 (m, 2 H) 1,26 (s, 6 H) 1,66 - 1,74 (m, 2 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,80 (t, J=11,8 Hz, 2 H) 3,14 - 3,27 (m, 4 H) 3,45 - 3,51 (m, 2 H) 4,68 - 4,70 (m, 2 H) 6,56 (t, J=4,7 Hz, 1 H) 8,32 (d, J=4,7 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 418 [M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 416[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-18		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,06 - 0,13 (m, 2 H) 0,40 - 0,47 (m, 2 H) 0,89 - 1,02 (m, 2 H) 1,03 - 1,13 (m, 1 H) 1,19 - 1,30 (m, 6 H) 1,60 - 1,71 (m, 2 H) 1,17 - 1,89 (m, 1 H) 2,23 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 2,39 - 2,49 (m, 1 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 3,09 - 3,41 (m, 4 H) 3,46 - 3,53 (m, 2 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 4,35 - 4,44 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 422[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 420[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-19		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,26 - 0,35 (m, 2 H) 0,51 - 0,61 (m, 2 H) 1,12 - 1,27 (m, 1 H) 3,13 - 3,49 (m, 2 H) 3,72 - 3,83 (m, 3 H) 3,99 - 4,08 (m, 2 H) 4,82 - 4,94 (m, 1 H) 5,13 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 6,84 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,14 - 7,22 (m, 2 H) 7,35 - 7,43 (m, 1 H) 7,54 - 7,61 (m, 1 H) 8,37 - 8,41 (m, 1 H) 8,47 - 8,52 (m, 1 H) 9,98 - 10,12 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H]⁻.</p>	TFA Na
Ejemplo 6-20		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,26 - 0,34 (m, 2 H) 0,47 - 0,63 (m, 2 H) 1,13 - 1,31 (m, 1 H) 3,05 - 3,49 (m, 2 H) 3,67 - 3,84 (m, 3 H) 3,96 - 4,11 (m, 2 H) 4,81 - 4,96 (m, 1 H) 5,07 - 5,15 (m, 1 H) 6,77 - 6,93 (m, 2 H) 7,08 - 7,27 (m, 2 H) 7,39 (dd, J=8,2, 5,1 Hz, 1 H) 7,57 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1 H) 8,32 - 8,56 (m, 2 H) 9,88 - 10,17 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 452[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 450[M-H]⁻.</p>	TFA Na
Ejemplo 6-21		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,28 - 0,32 (m, 2 H) 0,52 - 0,57 (m, 2 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 1,99 - 2,14 (m, 1 H) 2,41 - 2,53 (m, 1 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 2,82 - 2,89 (m, 1 H) 3,44 - 3,49 (m, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 3,76 - 3,79 (m, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 1 H) 4,92 - 5,01 (m, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 3 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 463[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-22		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,28 - 0,32 (m, 2 H) 0,52 - 0,57 (m, 2 H) 1,14 - 1,23 (m, 1 H) 1,99 - 2,14 (m, 1 H) 2,41 - 2,53 (m, 1 H) 2,63 - 2,71 (m, 1 H) 2,82 - 2,89 (m, 1 H) 3,44 - 3,49 (m, 2 H) 3,52 - 3,62 (m, 1 H) 3,76 - 3,79 (m, 2 H) 3,81 - 3,93 (m, 1 H) 4,92 - 5,01 (m, 1 H) 6,85 - 6,90 (m, 2 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,19 - 7,25 (m, 3 H) 7,27 - 7,32 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 465[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 463[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-23		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,38 (m, 2 H) 0,50 - 0,61 (m, 2 H) 0,97 - 1,68 (m, 11 H,) 3,20 (s, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,79 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,49 (s, 2 H) 6,82 - 6,95 (m, 2 H) 7,15 - 7,31 (m, 2 H) 10,24 (s ancho, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]⁺.</p>	Na

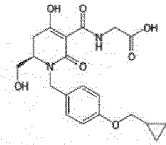
ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
		MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H] ⁻ .	

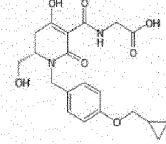
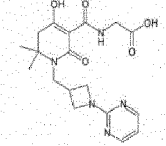
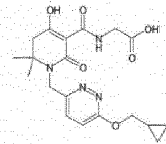
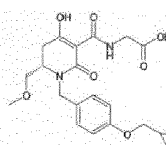
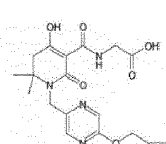
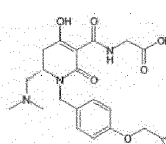
[Tabla 23-4]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 6-24		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,23 - 0,36 (m, 2 H) 0,49 - 0,60 (m, 2 H) 0,94 - 1,71 (m, 11 H) 2,55 - 2,80 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,0 Hz, 2 H) 3,77 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 4,63 (s ancho, 2 H) 6,83 (d, J=8,5 Hz, 2 H) 7,18 (d, J=8,5 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 443[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 441[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-25		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,17 (s, 6 H) 2,54 - 2,65 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,2 Hz, 2 H) 4,38 (s, 2 H) 4,49 - 4,62 (m, 2 H) 6,88 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,22 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,31 - 7,41 (m, 1 H) 7,45 - 7,54 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 406[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 404[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-26		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,14 - 1,27 (m, 8 H) 1,53 - 1,64 (m, 3 H) 1,81 - 1,89 (m, 2 H) 2,46 - 2,58 (m, 2 H) 2,76 - 2,83 (m, 2 H) 3,12 - 3,28 (m, 2 H) 3,39 - 3,48 (m, 4 H) 7,20 - 7,33 (m, 5 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 430[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 428[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-27		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,36 (m, 2 H) 0,49 - 0,61 (m, 2 H) 0,80 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,12 - 1,28 (m, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 1 H) 2,25 - 2,41 (m, 1 H) 2,73 (s ancho, 1 H) 3,19 - 3,32 (m, 1 H) 3,55 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,95 (d, J=15,2 Hz, 1 H) 5-12 (d, J=15,2 Hz, 1 H) 6,76 - 6,94 (m, 2 H) 7,11 - 7,28 (m, 2 H) 9,98 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-28		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,25 - 0,34 (m, 2 H) 0,49 - 0,60 (m, 2 H) 0,80 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 0,89 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,12 - 1,28 (m, 1 H) 1,93 - 2,09 (m, 1 H) 2,21 - 2,41 (m, 1 H) 2,58 - 2,86 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 1 H) 3,50 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,86 - 4,02 (m, 1 H) 5,05 - 5,24 (m, 1 H) 6,86 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 9,97 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 417[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 415[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-29		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,23 - 0,38 (m, 2 H) 0,46 - 0,61 (m, 2 H) 1,10 - 1,28 (m, 7 H) 2,62 (s ancho, 2 H) 3,78 (d, J=5,1 Hz, 2 H) 4,05 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 6,76 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J=8,5, 2,5 Hz, 1 H) 8,08 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 10,07 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 404[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 402[M-H]⁻.</p>	Na

ES 2 674 813 T3

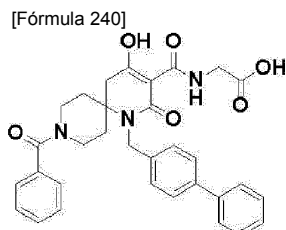
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 6-30		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,23 - 0,38 (m, 2 H) 0,49 - 0,63 (m, 2 H) 1,11 - 1,28 (m, 1 H) 3,23 - 3,40 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 2 H) 3,78 (d, J=6,8 Hz, 2 H) 3,95 - 4,15 (m, 1 H) 5,02 (d, J=15,1 Hz, 2 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,19 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 9,97 (s ancho, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 405[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 403[M-H]⁻.</p>	Na

[Formula 23-5]

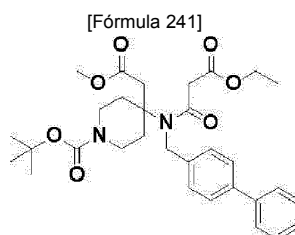
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 6-31		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,37 (m, 2 H) 0,49 - 0,61 (m, 2 H) 1,11 - 1,28 (m, 1 H) 3,25 - 3,39 (m, 2 H) 3,45 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,96 - 4,13 (m, 1 H) 4,95 - 5,09 (m, 2 H) 6,82 - 6,92 (m, 2 H) 7,19 (d, J=8,5 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 405[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 403[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-32		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,21 - 1,37 (m, 6 H) 2,43 - 2,72 (m, 3 H) 3,26 - 3,35 (m, 2 H) 3,50 - 3,62 (m, 4 H) 4,05 - 4,14 (m, 1 H) 4,28 - 4,37 (m, 1 H) 6,96 - 7,01 (m, 1 H) 8,38 - 8,44 (m, 1 H) 8,73 - 8,78 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 390[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 388[M-H]⁻.</p>	TFA Na
Ejemplo 6-33		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,34 - 0,39 (m, 2 H) 0,54 - 0,59 (m, 2 H) 1,20 (s, 6 H) 1,25 - 1,33 (m, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 2 H) 3,37 - 3,45 (m, 2 H) 4,24 (d, J=1,4 Hz, 2 H) 4,73 - 4,81 (m, 2 H) 7,13 - 7,19 (m, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 405[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 403 [M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-34		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,35 (m, 2 H) 0,49 - 0,61 (m, 2 H) 1,12 - 1,27 (m, 1 H) 2,22 - 2,40 (m, 1 H) 2,64 - 2,90 (m, 1 H) 3, 21 (s, 3 H) 3,26 - 3,36 (m, 2 H) 3,51 (d, J=4,5 Hz, 2 H) 3,54 - 3,63 (m, 1 H) 3,78 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 3,98 - 4,14 (m, 1 H) 4,86 - 5,08 (m, 1 H) 6,87 (d, J=8,7 Hz, 2 H) 7,20 (d, J=8,7 Hz, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 419[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 417[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-35		<p>RMN H¹ (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,31 - 0,36 (m, 2 H) 0,51 - 0,58 (m, 2 H) 1,16 - 1,29 (m, 7 H) 2,44 - 2,60 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,1 Hz, 2 H) 4,11 (d, J=7,0 Hz, 2 H) 4, 62 (s ancho, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,22 (s, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 405[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 403[M-H]⁻.</p>	Na
Ejemplo 6-36		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0,24 - 0,36 (m, 2 H) 0,48 - 0,61 (m, 2 H) 1,07 - 1,27 (m, 1 H) 2,09 (s, 6 H) 2,13 - 2,39 (m, 2 H) 2, 61 - 2,90 (m, 2 H) 3,43 - 3,58 (m, 1 H) 3,70 - 3,84 (m, 4 H) 3,99 - 4,16 (m, 1 H) 4,96 (d, J=14,9 Hz, 1 H) 6,82 - 6,94 (m, 2 H) 7,17 - 7,27 (m, 2 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 432[M+H]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 430[M-H]⁻.</p>	TFA Na

Ejemplo 7-1

N-[[9-Benzoil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicina



(1) Síntesis de 4-[[4-bifenililmetil](3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-piperidincarboxilato de 2-metil-2-propanilo

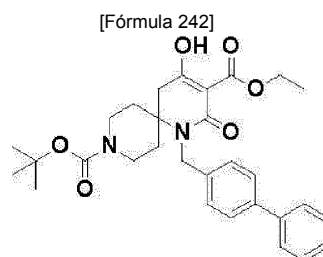


A una solución del compuesto del Ejemplo de Referencia A-344 (3,14 g) y trietilamina (1,50 mL) en acetato de etilo (100 mL), se le añadió cloruro de etilmalonilo (1,22 mL) a 0°C y después de eso la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La materia insoluble se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 50:50) para proporcionar 4-[[4-bifenililmetil](3-etoxi-3-oxopropanoil)amino]-4-(2-metoxi-2-oxoetil)-1-piperidincarboxilato de 2-metil-2-propanilo como una masa amorfa incolora (3,36 g).

RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,26 (t, J=7,2 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 1,68 - 1,79 (m, 2 H) 2,69 - 2,81 (m, 2 H) 2,82 - 2,96 (m, 2 H) 3,29 - 3,37 (m, 2 H) 3,39 (s, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,80 - 4,04 (m, 2 H) 4,17 (q, J=7,2 Hz, 2 H) 4,73 (s, 2 H) 7,27 - 7,31 (m, 2 H) 7,34 - 7,38 (m, 1 H) 7,43 - 7,47 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 575 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

(2) Síntesis de 1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3,9- dicarboxilato de 3-etilo y 9-(2-metil-2-propanilo)



A una solución en tetrahidrofurano (70 mL) de la mezcla (3,35 g) obtenida en la etapa (1) anterior, se le añadió etóxido de sodio (aproximadamente 20%, solución en etanol, 2,5 mL) y la mezcla se agitó calentando a reflujo durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 2 moles/litro de ácido clorhídrico y la extracción se llevó a cabo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 90:10 - 40:60) para proporcionar 1-(4-bifenililmetil)- 4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3,9- dicarboxilato de 3-etilo y 9-(2-metil-2-propanilo) como una masa amorfa incolora (1,87 g).

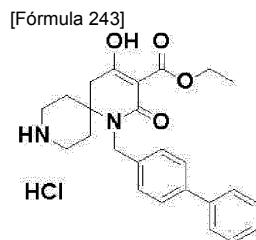
RMN ^1H (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 - 1,46 (m, 12 H) 1,57 (s, 2 H) 1,64 - 1,75 (m, 2 H) 1,83 - 1,99 (m, 2 H) 2,75 - 2,88 (m, 4 H) 3,91 - 4,18 (m, 2 H) 4,39 - 4,45 (m, 2 H) 4,64 - 4,95 (m, 2 H) 7,30 - 7,35 (m, 3 H) 7,40 - 7,44 (m, 2 H) 7,49 - 7,53 (m, 2 H) 7,55 - 7,58 (m, 2 H) 14,00 - 14,18 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 519 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

(3) Síntesis de hidrocloreto de 1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3-

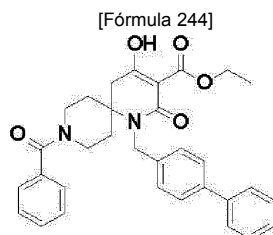
carboxilato de etilo



5 Al compuesto (1,70 g) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió una solución (10 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 68 horas. Después de concentrar a presión reducida, el residuo resultante se cristalizó con una mezcla líquida de éter dietílico y acetato de etilo para proporcionar hidrocloreto de 1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido incoloro (983 mg).

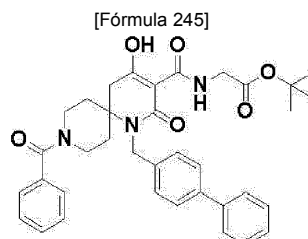
10 RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,40 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,68 - 1,82 (m, 2 H) 2,55 - 2,66 (m, 2 H) 2,79 - 2,87 (m, 2 H) 2,95 - 3,12 (m, 2 H) 3,36 - 3,43 (m, 2 H) 4,39 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,69 - 5,04 (m, 2 H) 7,28 - 7,32 (m, 1 H) 7,33 - 7,37 (m, 2 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,46 - 7,53 (m, 4 H) 9,30 - 9,44 (m, 1 H) 9,44 - 9,57 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 421[M+H]⁺, 443[M+Na]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 419[M-H]⁻.

15 **(4) Síntesis de 9-benzoil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3-carboxilato de etilo**



20 A una solución en tetrahidrofurano (6 mL) del compuesto (160 mg) obtenido en la etapa (3) anterior, se le añadieron cloruro de benzoilo (59 mg) y trietilamina (120 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la mezcla de reacción, se le añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se realizó la extracción con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. El desecante se eliminó por medio de filtración y el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (cloroformo:metanol = 98:2-80:20) para proporcionar 9-benzoil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido incoloro (56 mg). MS ESI/APCI Posi doble: 525 [M + H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 523 [M-H]⁻.

30 **(5) Síntesis de N-[[9-benzoil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo**



35 A una solución en N,N-dimetilformamida (4,0 mL) del compuesto (52 mg) obtenido en la etapa (4) anterior, se le añadió hidrocloreto de terc-butilo de glicina (29 mg) y la mezcla se agitó a 90°C durante dos horas. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice para proporcionar N-[[9-benzoil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un aceite incoloro (14 mg).

40 RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,45 - 1,50 (m, 9 H) 1,61 - 1,90 (m, 3 H) 2,02 - 2,17 (m, 1 H) 2,75 - 2,95 (m, 3 H) 3,02 - 3,20 (m, 1 H) 3,55 - 3,75 (m, 1 H) 4,00 - 4,06 (m, 2 H) 4,68 - 4,90 (m, 3 H) 7,27 - 7,46 (m, 10 H)

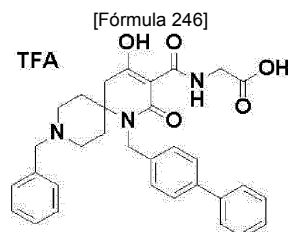
7,51 - 7,59 (m, 4 H) 10,14 - 10,41 (m, 1 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 610[M+H]⁺, 632[M+Na]⁺.
 MS ESI/APCI Dual nega: 608[M-H]⁻.

5 (6) Síntesis del compuesto del título

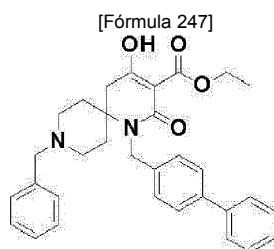
El compuesto (14 mg) obtenido en la etapa (5) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-2 (2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6 mg). RMN H¹ (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,62 - 1,86 (m, 3 H) 2,09 (s, 1 H) 2,79 - 2,96 (m, 3 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 3,57 - 3,74 (m, 1 H) 4,14 - 4,22 (m, 2 H) 4,63 - 4,95 (m, 3 H) 7,27 - 7,47 (m, 10 H) 7,50 - 7,61 (m, 4 H) 10,16 - 10,37 (m, 1 H).
 MS ESI/APCI Dual posi: 554[M+H]⁺, 576[M+Na]⁺.
 MS ESI/APCI Dual nega: 552[M-H]⁻.

15 Ejemplo 7-2

Trifluoroacetato de N-[[9-bencil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaspiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicina



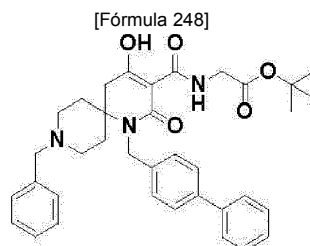
20 (1) Síntesis de 9-bencil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3-carboxilato de etilo



25 A una solución en cloroformo (3 mL) del compuesto (128 mg) obtenido en el Ejemplo 7-1(3), se le añadieron trietilamina (77 mg), N,N-dimetilformamida (1 mL) y bromuro de bencilo (63 mg) sucesivamente y la mezcla se agitó a 50°C durante dos horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua. La extracción se realizó con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (cloroformo:metanol = 97:3-80:20) para proporcionar 9-bencil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-eno-3-carboxilato de etilo en forma de un sólido incoloro (32 mg).

30 RMN H¹ (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,41 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,60 - 1,69 (m, 2 H) 2,02 - 2,15 (m, 4 H) 2,71 - 2,85 (m, 4 H) 3,48 (s, 2 H) 4,39 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 4,72 - 4,96 (m, 2 H) 7,23 - 7,28 (m, 3 H) 7,28 - 7,34 (m, 5 H) 7,39 - 7,43 (m, 2 H) 7,46 - 7,58 (m, 4 H). MS ESI/APCI Dual posi: 511 [M+H]⁺.
 MS ESI/APCI Dual nega: 509[M-H]⁻.

40 (2) Síntesis de N-[[9-bencil-1-(4-bifenililmetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaespiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo



El compuesto (32 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 7-1(5) para proporcionar N-[[9-bencil-1-(4-bifenilimetil)-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaspiro[5,5]undec-3-en-3-il]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un aceite incoloro (32 mg).

5 RMN H^1 (600 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,46 (s, 9 H) 1,60 - 1,67 (m, 2 H) 1,99 - 2,08 (m, 2 H) 2,09 - 2,19 (m, 2 H) 2,70 - 2,82 (m, 4 H) 3,30 (s, 2 H) 3,98 - 4,06 (m, 2 H) 4,75 - 4,86 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 3 H) 7,27 - 7,35 (m, 5 H) 7,39 - 7,44 (m, 2 H) 7,48 - 7,58 (m, 4 H) 10,18 - 10,40 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 596[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 594[M-H]⁻.

10 (3) Síntesis del compuesto del título

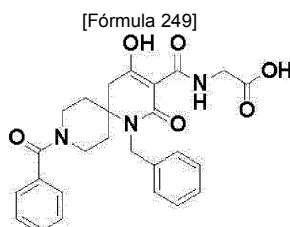
El compuesto (27 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-2(2) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (31 mg).

15 RMN H^1 (600 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 1,95 - 2,03 (m, 2 H) 2,18 - 2,28 (m, 2 H) 3,00 - 3,27 (m, 4 H) 3,33 - 3,39 (m, 2 H) 3,58 (s, 2 H) 4,07 - 4,13 (m, 2 H) 4,26 (s, 2 H) 7,27 - 7,37 (m, 3 H) 7,37 - 7,41 (m, 2 H) 7,42 - 7,49 (m, 5 H) 7,53 - 7,59 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 540[M+H]⁺.

20 Ejemplo 7-3

N-[(9-Benzoil-1-bencil-4-hidroxi-2-oxo-1,9-diazaspiro[5,5]undec-3-en-3-il)carbonil]glicina



25 En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-344, se utilizó el compuesto (1,08 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-341 y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 7-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25 mg).

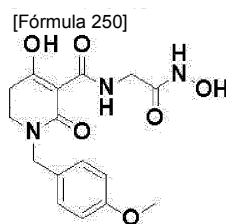
30 RMN H^1 (600 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,41 - 1,53 (m, 1 H) 1,57 - 1,70 (m, 1 H) 1,74 - 1,93 (m, 2 H) 2,46 - 2,47 (m, 2 H) 2,79 - 2,92 (m, 2 H) 2,98 - 3,09 (m, 2 H) 3,89 - 4,03 (m, 2 H) 4,70 - 4,82 (m, 2 H) 7,21 - 7,35 (m, 7 H) 7,35 - 7,42 (m, 3 H) 9,92 - 10,20 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 478[M+H]⁺, 500[M+Na]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 476[M-H]⁻.

35 Ejemplo 8-1

4-Hidroxi-N-[2-(hidroxiamino)-2-oxoetil]-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridincarboxamida



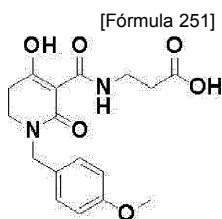
40 En lugar de malonato de monobencilo e hidrocloreto de éste terc-butílico de glicina, se utilizaron el compuesto (100 mg) obtenido en el Ejemplo 1-48 y hidrocloreto de hidroxilamina (31 mg) y trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo G-1(1) para proporcionar el compuesto del título en forma de una masa amorfa incolora (62,2 mg).

45 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,47 - 2,67 (m, 2 H) 3,26 - 3,37 (m, 2 H) 3,79 (s, 3 H) 4,00 - 4,18 (m, 2 H) 4,47 - 4,59 (m, 2 H) 6,80 - 6,93 (m, 2 H) 7,14 - 7,24 (m, 2 H) 10,16 - 10,28 (m, 1 H).

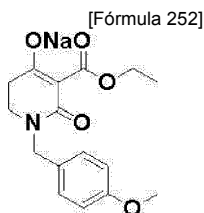
MS ESI/APCI Dual posi: 350[M+H]⁺.

Ejemplo 9-1

50 N-[[4-Hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]- β -alanina



(1) Síntesis de 5-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinolato de sodio



5

En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (12,2 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-45 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) y (2) para proporcionar 5-(etoxicarbonil)-1-(4-metoxibencil)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahidro-4-piridinolato de sodio en forma de un sólido (12,5 g).

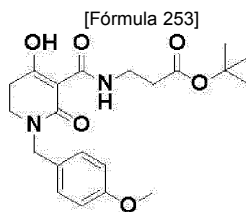
10 RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1,10 - 1,18 (m, 3 H) 2,03 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,03 (t, J=6,5 Hz, 2 H) 3,72 (s, 3 H) 3,94 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 4,40 (s, 2 H) 6,79 - 6,93 (m, 2 H) 7,04 - 7,27 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 306[M+H] $^+$, 328[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 304[M-H] $^-$.

15

(2) Síntesis de N-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]- β -alaninato de 2-metil-2-propanilo



20

El compuesto obtenido en la etapa (1) anterior e hidrocloreto de éster terc-butílico de β -alanina (334 mg) en lugar de hidrocloreto de éster terc-butílico de glicina se utilizaron y trataron por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-1(3) para proporcionar N-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]- β -alaninato de 2-metil-2-propanilo en forma de un aceite (518 mg).

25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,46 - 2,62 (m, 4 H) 3,22 - 3,37 (m, 2 H) 3,48 - 3,72 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,47 - 4,61 (m, 2 H) 6,78 - 6,93 (m, 2 H) 9,95 - 10,41 (m, 2 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 427[M+Na] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 403 [M-H] $^-$.

(3) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (518 mg) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-1(4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (283 mg).

35 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 2,48 - 2,77 (m, 4 H) 3,21 - 3,37 (m, 2 H) 3,58 - 3,72 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,46 - 4,62 (m, 2 H) 6,79 - 6,94 (m, 2 H) 7,11 - 7,24 (m, 2 H) 9,95 - 10,50 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 349[M+H] $^+$, 371[M+Na] $^+$.

40 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 9-2 a 9-4 se sintetizaron utilizando una calidad comercial de las aminas correspondientes mediante el método descrito en el Ejemplo 9-1 o modificaciones del mismo. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 24-1.

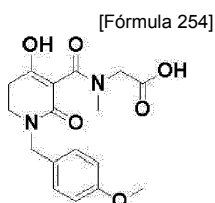
[Tabla 24-1]

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
-------------------	------------	------------------	-----------------------

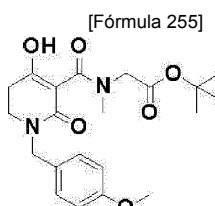
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 9-2		$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,90 - 2,00 (m, 2 H) 2,45 (t, $1=7,1$ Hz, 2 H) 2,54 - 2,63 (m, 2 H) 3,23 - 3,36 (m, 2 H) 3,37 - 3,51 (m, 2 H) 3,75 - 3,85 (m, 3 H) 4,48 - 4,60 (m, 2 H) 6,81 - 6,94 (m, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H). MS ESI/APCI Dual posi: 363 $[\text{M}+\text{H}]^+$.	
Ejemplo 9-3		RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (d, $J=7,1$ Hz, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,22 - 3,38 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 4,49 (s, 2 H) 6,83 - 6,99 (m, 2 H) 7,15 - 7,28 (m, 2 H).	Na
Ejemplo 9-4		RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 (d, $J=6,8$ Hz, 3 H) 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 3,78 - 3,93 (m, 1 H) 4,48 (s, 2 H) 6,80 - 6,96 (m, 2 H) 7,16 - 7,27 (m, 2 H).	Na

Ejemplo 9-5**N-[[4-Hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]-N-metilglicina**

5

**(1) Síntesis de N-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]-N-metilglicinato de 2-metil-2-propanilo**

10



A una solución en 1,2-dimetoxietano (5,0 mL) del compuesto (500 mg) obtenido en el Ejemplo 9-1(1), se le añadieron trietilamina (215 mg) e hidrocloreuro de éster terc-butílico de sarcosina (345 mg) y la mezcla se agitó a 50°C durante 6 horas. Después de enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente, la materia insoluble se eliminó por paso a través de Celite (marca registrada). El producto filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 100:0:100) para proporcionar N-[[4-hidroxi-1-(4-metoxibencil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]-N-metilglicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un aceite de color amarillo (347 mg).

15

RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,48 (s, 9 H) 2,49 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,31 (t, $J=6,7$ Hz, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 4,00 (s, 2 H) 4,57 (s, 2 H) 6,81 - 6,91 (m, 2 H) 7,14 - 7,25 (m, 2 H).

20

(2) Síntesis del compuesto del título

El compuesto (347 mg) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 1-1(4) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (116 mg).

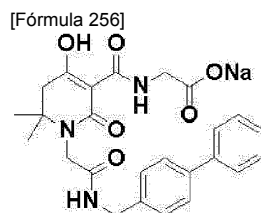
25

RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 2,18 - 2,31 (m, 2 H) 2,80 (s ancho, 2 H) 3,14 (t, $J=6,9$ Hz, 2 H) 3,73 (s, 3 H) 4,39 (s, 2 H) 6,84 - 6,90 (m, 2 H) 7,12 - 7,23 (m, 2 H).

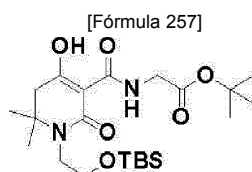
Ejemplo 10-1

30

Sal de sodio de N-[[1-(2-[[4-bifenililmetil]amino]-2-oxoetil)-4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina



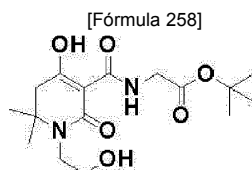
5 **(1) Síntesis de N-[[1-(2-[[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi]etil)-4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo**



10 En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1, se utilizó el compuesto (19,7 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia A-342 y se trató por medio de las mismas técnicas que en el Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-[[1-(2-[[dimetil(2-metil-2-propanil)silil]oxi]etil)-4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un sólido de color pardo pálido (10,9 g).

15 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,04 - 0,09 (m, 6 H) 0,86 - 0,93 (m, 9 H) 1,31 - 1,37 (m, 6 H) 1,48 (s, 9 H) 2,40 - 2,63 (m, 2 H) 3,40 - 3,58 (m, 2 H) 3,64 - 3,84 (m, 2 H) 3,94 - 4,09 (m, 2 H) 10,14 - 10,39 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H]⁺.

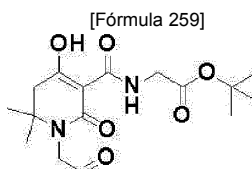
(2) Síntesis de N-[[4-hidroxi-1-(2-hidroxi)etil]-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo



20 El compuesto (5,25 g) obtenido en la etapa (1) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo 4-1(4) para proporcionar N-[[4-hidroxi-1-(2-hidroxi)etil]-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un aceite de color amarillo pálido (3,90 g).

25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,34 (s, 6 H) 1,49 (s, 9 H) 2,49 - 2,64 (m, 2 H) 3,55 - 3,66 (m, 2 H) 3,71 - 3,84 (m, 2 H) 3,98 - 4,06 (m, 2 H) 9,92 - 10,55 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 343[M+H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 341[M-H]⁻.

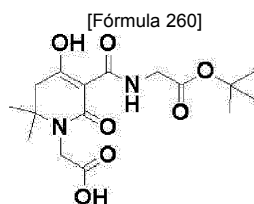
30 **(3) Síntesis de N-[[4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1-(2-oxo)etil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo**



35 El compuesto (3,90 g) obtenido en la etapa (2) anterior se utilizó y trató por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia 19-1 para proporcionar N-[[4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1-(2-oxo)etil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un sólido de color amarillo pálido (2,55 g).

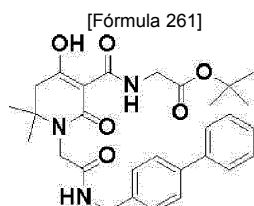
40 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,27 - 1,33 (m, 6 H) 1,43 - 1,51 (m, 9 H) 2,54 - 2,71 (m, 2 H) 3,95 - 4,18 (m, 4 H) 9,52 - 9,61 (m, 1 H) 9,90 - 10,03 (m, 1 H).
MS ESI/APCI Dual posi: 341[M+H]⁺.
MS ESI/APCI Dual nega: 339[M-H]⁻.

(4) Síntesis de ácido [4-hidroxi-2,2-dimetil-5-((2-((2-metil-2-propanil)oxi)-2-oxo)etil)carbamoil]-6-oxo-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]acético



5 A una suspensión en etanol (40 mL) del compuesto (1,93 g) obtenido en la etapa (3) anterior y nitrato de plata (1,93 g), se le añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio (907 mg) en agua (26 mL) enfriando con hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 20 minutos. A la mezcla de reacción, se le añadieron acetato de etilo y 2 moles/L de ácido clorhídrico y la mezcla resultante se llevó a la temperatura ambiente. La extracción se realizó con cloroformo y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (cloroformo:metanol = 100:0-85:15, a continuación n-hexano:acetato de etilo = 98:2-25:75) para proporcionar ácido [4-hidroxi-2,2-dimetil-5-({2-[(2-metil-2-propanil)oxi]-2-oxoetil}carbamoil)-6-oxo-3,6-dihidro-1(2H)-piridinil]acético como incoloro masa amorfa (1,79 g).
 10 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,31 - 1,38 (m, 6 H) 1,45 - 1,52 (m, 9 H) 2,54 - 2,70 (m, 2 H) 3,97 - 4,06 (m, 2 H) 4,11 - 4,22 (m, 2 H) 9,79 - 10,54 (m, 1 H).
 15 MS ESI/APCI Dual nega: 355[M-H].

(5) Síntesis de N-[(1-{2-[(4-bifenililmetil)amino]-2-oxoetil]-4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo



20 En lugar de monobencilmalonato e hidrocloreuro de terc-butilo de glicina, el compuesto (245 mg) obtenido en la etapa (4) anterior y 4-fenilbencilamina (189 mg) se utilizaron y trataron respectivamente por medio de la misma técnica que en el Ejemplo de Referencia G-1(1) para proporcionar N-[(1-{2-[(4-bifenililmetil)amino]-2-oxoetil]-4-hidroxi-6,6-dimetil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil)carbonil]glicinato de 2-metil-2-propanilo en forma de un sólido incoloro (285 mg).
 25 RMN H^1 (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,32 - 1,37 (m, 6 H) 1,45 - 1,50 (m, 9 H) 2,51 - 2,63 (m, 2 H) 3,98 - 4,06 (m, 2 H) 4,09 - 4,17 (m, 2 H) 4,44 - 4,54 (m, 2 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 7,29 - 7,38 (m, 3 H) 7,39 - 7,48 (m, 2 H) 7,51 - 7,62 (m, 4 H) 9,85 - 10,62 (m, 1 H). MS ESI/APCI Dual posi: 544[M+Na]⁺.
 30 MS ESI/APCI Dual nega: 520[M-H].

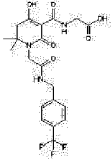
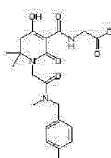
(6) Síntesis del compuesto del título

35 El compuesto (285 mg) obtenido en la etapa (5) anterior se utilizó y se trató por medio de las mismas técnicas que en los Ejemplos 1-3(2) y (3) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido (237 mg).
 RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,23 (s, 6 H) 2,54 - 2,71 (m, 2 H) 3,46 (d, J=4,4 Hz, 2 H) 4,01 (s, 2 H) 4,33 (d, J=6,1 Hz, 2 H) 7,29 - 7,39 (m, 3 H) 7,40 - 7,50 (m, 2 H) 7,56 - 7,70 (m, 4 H) 8,27 - 8,44 (m, 1 H) 9,86 - 10,12 (m, 1 H).

40 Los compuestos de los siguientes Ejemplos 10-2 y 10-4 se sintetizaron utilizando una calidad comercial de las aminas correspondientes mediante el método descrito en el Ejemplo 10-1 o una modificación del mismo. Las estructuras de los compuestos sintetizados y sus datos de RMN y EM se muestran en la Tabla 25-1.

[Tabla 25-1]

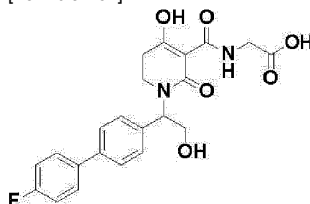
Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
Ejemplo 10-2		RMN H^1 (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,25 (s, 6 H) 2,67 - 2,83 (m, 2 H) 3,95 - 4,05 (m, 4 H) 4,30 - 4,45 (m, 2 H) 7,40 - 7,55 (m, 2 H) 7,01 - 7,74 (m, 2 H) 8,28 - 8,70 (m, 1 H) 9,84 - 10,28 (m, 1 H) 12,56 - 13,06 (m, 1 H).	

Núm. de Compuesto	Estructura	Datos Analíticos	Información de la Sal
			
Ejemplo 10-4		<p>RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,13 - 1,30 (m, 6 H) 2,40 - 2,60 (m, 2 H) 2,76 - 3,04 (m, 3 H) 3,41 - 3,54 (m, 2 H) 4,18 - 4,35 (m, 2 H) 4,44 - 4,68 (m, 2 H) 7,10 - 7,33 (m, 4 H) 7,33 - 7,45 (m, 1 H) 9,71 - 10,24 (m, 1 H).</p> <p>MS ESI/APCI Dual posi: 444[M+Na]⁺.</p> <p>MS ESI/APCI Dual nega: 420[M-H]⁻.</p>	Na

Ejemplo 11-1**N-({1-[1-(4'-Fluoro-4-bifenilil)-2-hidroxietil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicina**

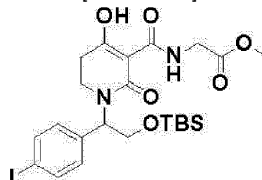
5

[Fórmula 262]

**(1) Síntesis de N-({1-[2-({dimetil(2-metil-2-propanil)silil}oxi)-1-(4-yodofenil)etil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de metilo**

10

[Fórmula 263]



En lugar del compuesto obtenido en el Ejemplo de Referencia A-1 y el hidrocloreto de terc-butilo de glicina, se utilizaron el compuesto (1,40 g) obtenido en el Ejemplo de Referencia B-19 y el hidrocloreto de metilo de glicina (442 mg) y trataron respectivamente por medio de las mismas técnicas que en Ejemplo 1-1(1) a (3) para proporcionar N-({1-[2-({dimetil(2-metil-2-propanil)silil}oxi)-1-(4-yodofenil)etil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de metilo en forma de un sólido de color pardo pálido (1,40 g).

15

RMN H¹ (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 0,09 (s, 6 H) 0,87 (s, 9 H) 2,39 - 2,62 (m, 2 H) 3,05 - 3,21 (m, 1 H) 3,33 - 3,50 (m, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,99 - 4,21 (m, 4 H) 5,55 - 5,78 (m, 1 H) 7,04 - 7,16 (m, 2 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H).

20

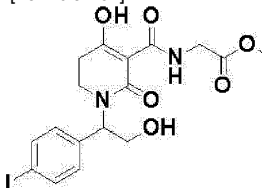
MS ESI/APCI Dual posi: 589[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 587[M-H]⁻.

(2) Síntesis de N-({4-hidroxi-1-[2-hidroxi-1-(4-yodofenil)etil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil}carbonil)glicinato de metilo

25

[Fórmula 264]



A una solución en acetato de etilo (67 mL) del compuesto (1,32 g) obtenido en la etapa (1) anterior, se le añadió una

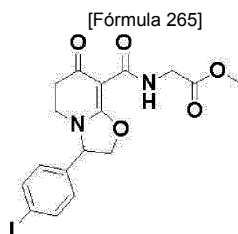
solución (12,3 mL) de 4 moles/L de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. A continuación se añadió agua enfriando con hielo. La extracción se realizó con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con salmuera saturada. La capa orgánica lavada se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y después de eliminar el desecante por medio de filtración, el producto filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-0:100) para proporcionar N-([4-hidroxi-1-[2-hidroxi-1-(4-yodofenil)etil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil)glicinato de metilo como una masa amorfa de color amarillo pálido (880 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,35 - 2,62 (m, 2 H) 2,99 - 3,18 (m, 1 H) 3,26 - 3,46 (m, 1 H) 3,77 (s, 3 H) 3,94 - 4,22 (m, 4 H) 5,58 - 5,80 (m, 1 H) 6,95 - 7,13 (m, 2 H) 7,57 - 7,78 (m, 2 H) 9,95 - 10,56 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 475[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 473 [M-H] $^-$.

(3) Síntesis de N-([7-hidroxi-3-(4-yodofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]carbonil)glicinato de metilo

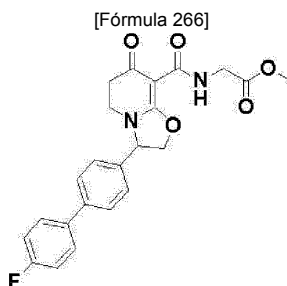


A una solución en acetonitrilo (14,8 mL) del compuesto (880 mg) obtenido en la etapa (2) anterior, se le añadió anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (50%, solución en acetato de etilo, 5,91 g) y el disolvente se disolvió inmediatamente. concentrado bajo presión reducida. Al residuo resultante, se le añadió acetonitrilo (14,8 mL) y la mezcla se agitó a 90°C durante tres horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se añadió cloroformo al producto concentrado. Separando el disolvente mediante destilación a presión reducida, el producto bruto se adsorbió en tierra de diatomeas. El producto bruto adsorbido en la tierra de diatomeas se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice NH (cloroformo:metanol = 100:0-95:5) para proporcionar N-([7-hidroxi-3-(4-yodofenil)-2,3,6,8a-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]carbonil)glicinato de metilo en forma de un sólido incoloro (690 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,51 - 2,74 (m, 2 H) 3,11 - 3,37 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,12 (d, J=5,6 Hz, 2 H) 4,53 (dd, J=9,2, 8,5 Hz, 1 H) 4,75 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 4,97 - 5,22 (m, 1 H) 7,02 - 7,12 (m, 2 H) 7,73 - 7,83 (m, 2 H) 9,59 (t, J=5,4 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 457[M+H] $^+$, 479[M+Na] $^+$.

(4) Síntesis de N-([3-(4'-fluoro-4-bifenilil)-7-hidroxi-2,3,6,8a-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]carbonil)glicinato de metilo



Una mezcla del compuesto (100 mg) obtenido en la etapa (3) anterior, ácido 4-fluorofenilborónico (66 mg), acetato de paladio(II) (6,6 mg), tri(2-metilfenil)fosfina (26 mg), carbonato de potasio (186 mg), metanol (4,4 mL) y tolueno (2,2 mL) se agitó en un tubo sellado a 90°C durante 70 minutos. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n-hexano:acetato de etilo = 99:1-0:100, a continuación cloroformo:metanol = 100:0-85:15) para proporcionar N-([3-(4'-fluoro-4-bifenilil)-7-hidroxi-2,3,6,8a-tetrahidro-5H-[1,3]oxazolo[3,2-a]piridin-8-il]carbonil)glicinato de metilo en forma de un sólido de color pardo pálido (100 mg).

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 2,56 - 2,76 (m, 2 H) 3,18 - 3,50 (m, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 4,10 - 4,17 (m, 2 H) 4,54 - 4,68 (m, 1 H) 4,88 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 5,06 - 5,22 (m, 1 H) 7,09 - 7,22 (m, 2 H) 7,36 - 7,47 (m, 2 H) 7,50 - 7,66 (m, 4 H) 9,69 (t, J=5,5 Hz, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 425[M+H] $^+$, 447[M+Na] $^+$.

(5) Síntesis del compuesto del título

A una solución en tetrahidrofurano (2.4 mL) y metanol (2.4 mL) del compuesto (100 mg) obtenido en la etapa (4) anterior, se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (471 μ L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 13 horas. El precipitado se recuperó por medio de filtración y se disolvió en acetato de etilo y 4 moles/L de ácido clorhídrico. La capa orgánica se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante HPLC preparativa. A una solución del producto purificado resultante (45,0 mg) en acetona (2 mL), se le añadió 1 mol/L de hidróxido de sodio en solución acuosa (105 μ L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente. El precipitado se recuperó por medio de filtración para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (40 mg).

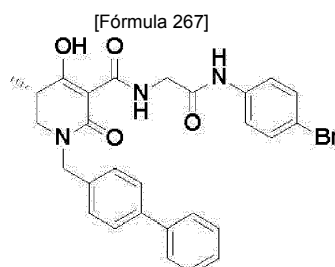
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 2,40 - 2,50 (m, 2 H) 3,00 - 3,22 (m, 1 H) 3,37 - 3,51 (m, 2 H) 3,83 - 4,03 (m, 2 H) 5,11 (s ancho, 1 H) 5,68 (s ancho, 1 H) 7,21 - 7,35 (m, 2 H) 7,35 - 7,48 (m, 2 H) 7,55 - 7,76 (m, 4 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 429[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 427[M-H] $^-$.

15 Ejemplo de Referencia X-1

Síntesis de (5S)-1-(bifenil-4-ilmetil)-N-(2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida y determinación de su configuración absoluta mediante cristalografía de rayos X.



A una solución en N,N-dimetilformamida (1,00 mL) del compuesto (60,8 mg) obtenido en el Ejemplo 5-1, se le añadieron 4-bromoanilina (39,0 mg), anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (50%, solución en N,N-dimetilformamida, 135 μ L) y trietilamina (64,0 μ L) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se le añadieron adicionalmente 4-bromoanilina (39,0 mg), anhídrido de ácido propilfosfónico (trímero cíclico) (50%, solución en N,N-dimetilformamida, 135 μ L) y trietilamina (64,0 μ L) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. La mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa para proporcionar el residuo (43,3 mg). El residuo resultante se cristalizó con una mezcla líquida de n-hexano, éter dietílico y acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (25,8 mg, 95,5% ee). Parte del sólido resultante se recristalizó con una mezcla líquida de cloroformo y metanol y el cristal acicular resultante se utilizó en cristalografía de rayos X. Como resultado, se determinó que el anillo de 2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina del cristal tenía una configuración absoluta (S) en la posición 5.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO- d) δ ppm 1,09 - 1,24 (m, 3 H) 2,69 - 2,86 (m, 1 H) 3,10 (dd, J=12,5, 8,2 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J=12,5, 5,8 Hz, 1 H) 4,11 - 4,18 (m, 2 H) 4,60 - 4,73 (m, 2 H) 7,30 - 7,39 (m, 3 H) 7,40 - 7,48 (m, 6 H) 7,53 - 7,62 (m, 4 H) 8,14 - 8,24 (m, 1 H) 10,46 - 10,58 (m, 1 H).

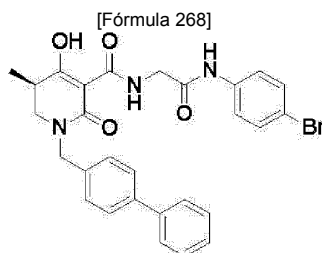
MS ESI/APCI Dual posi: 548[M+H] $^+$.

MS ESI/APCI Dual nega: 546[M-H] $^-$.

Tiempo de retención de HPLC óptica: 11,041 min.

40 Ejemplo de Referencia X-2

Síntesis de (5R)-1-(bifenil-4-ilmetil)-N-(2-[(4-bromofenil)amino]-2-oxoetil)-4-hidroxi-5-metil-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxamida y determinación de su configuración absoluta mediante cristalografía de rayos X.



El compuesto (54,8 mg) obtenido en el Ejemplo 5-2 se utilizó y se trató por medio de la misma técnica que en el

Ejemplo de Referencia X-1 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (33,1 mg, 93,8% ee). Mediante cristalografía de rayos X posterior, se determinó que el anillo de 2-oxo-1,2,5,6-tetrahidropiridina del cristal tenía una configuración absoluta (R) en la posición 5.

RMN ^1H (300 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 1,09 - 1,24 (m, 3 H) 2,55 - 2,82 (m, 1 H) 3,10 (dd, J=12,5, 8,1 Hz, 1 H) 3,44 (dd, J=12,5, 5,9 Hz, 1 H) 4,12 - 4,18 (m, 2 H) 4,59 - 4,73 (m, 2 H) 7,31 - 7,40 (m, 3 H) 7,40 - 7,49 (m, 6 H) 7,54 - 7,62 (m, 4 H) 7,97 - 8,23 (m, 1 H) 10,46 - 10,59 (m, 1 H).

MS ESI/APCI Dual posi: 548[M+H]⁺.

MS ESI/APCI Dual nega: 546[M-H]⁻.

Tiempo de retención de HPLC óptica: 12,096 min.

Las actividades inhibitoras de PHD2 de los compuestos de la presente invención se determinaron de acuerdo con los Ensayos 1 y 2 descritos a continuación.

Ensayo 1

(1) Expresión y preparación de PHD2 humana

La PHD2 humana se expresó en células de insecto (células HighFive). Se introdujo una secuencia registrada de PHD2 humana (NM_022051) en el vector pFastBac1 (Invitrogen), y se verificó la secuencia. El vector se introdujo en células de insectos Sf9 (Invitrogen) para adquirir baculovirus de PHD2 humana. Se infectaron células de insecto HighFive (Invitrogen) con este virus recombinante y se cultivaron a 27°C durante 72 horas; a continuación, se añadió una solución de lisis celular que contenía diversos inhibidores de proteasa y las células se rompieron para formar una suspensión. La suspensión de las células rotas se centrifugó a 4°C y 100.000 × g durante 30 minutos y el sobrenadante se recuperó en forma de un producto lisado celular. El análisis mediante transferencia de Western confirmó que la proteína PHD2 humana se expresó solo en el producto lisado de las células infectadas con el baculovirus PHD2.

(2) Medición de la actividad inhibitora de PHD2 humana

La actividad de la enzima PHD2 humana se midió con un sustrato que es un péptido parcial de 19 residuos basado en la secuencia de HIF-1 α . Específicamente, se utilizó la conversión de 2-oxoglutarato en ácido succínico que se produciría simultáneamente a la hidroxilación de un residuo de prolina en el péptido con la enzima PHD2. Para una mayor especificidad, se añadió [^{14}C]-2-oxoglutarato al sistema de reacción para iniciar una reacción enzimática y el [^{14}C]-2-oxoglutarato que quedaba después de que la reacción se unió a 2,4-dinitrofenilhidrazina (DNPH), eliminándose el precipitado resultante mediante paso a través de un filtro. Posteriormente, se realizó un recuento de radiación en el ácido [^{14}C]-succínico resultante.

La enzima y el sustrato se diluyeron cada uno con un tampón tris-ácido clorhídrico 20 mM (pH 7,5) que contenía KCl 6,67 mM, MgCl₂ 2 mM, sulfato de hierro 13,3 μM , ácido ascórbico 2,67 mM y DTT 1,33 mM, mientras que cada compuesto de ensayo se diluyó con dimetilsulfóxido (DMSO).

Se añadieron preliminarmente un compuesto de ensayo, péptido HIF-1 α y [^{14}C]-2-oxoglutarato en placas de 96 pocillos y se inició la reacción añadiendo una solución de enzima PHD2 humana (4 μg /pocillo). Después de una incubación de 15 minutos a 37°C, se añadió una solución de extinción que contenía DNPH y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 30 minutos.

Después de eso, se añadió un exceso de 2-oxoglutarato no radiomarcado y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 60 minutos. El precipitado resultante se eliminó mediante paso a través de un filtro y se cuantificó el recuento de radiación en el ácido [^{14}C]-succínico (con MicroBeta). El recuento de radiación se realizó para cada pocillo y la actividad inhibitora de PHD2 humana de cada compuesto de ensayo se calculó sobre la base de los valores para el grupo libre de sustrato y el grupo libre de compuesto de ensayo.

(3) Resultados

Los datos de inhibición de PHD2 humana para los compuestos de ensayo (% la concentración del compuesto de ensayo fue 1 μM) se muestran en las siguientes Tablas 26-1 a 26-3.

[Tabla 26-1]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μM)
Ej. 1-1	78
Ej. 1-2	94
Ej. 1-3	74
Ej. 1-4	104

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-5	52
Ej. 1-6	50
Ej. 1-7	54
Ej. 1-8	54
Ej. 1-9	88
Ej. 1-10	93
Ej. 1-11	95
Ej. 1-12	88
Ej. 1-13	64
Ej. 1-14	21
Ej. 1-15	72
Ej. 1-16	94
Ej. 1-17	84
Ej. 1-18	88
Ej. 1-19	86
Ej. 1-20	93
Ej. 1-21	72
Ej. 1-22	95
Ej. 1-23	84
Ej. 1-24	74
Ej. 1-25	72
Ej. 1-26	90
Ej. 1-27	75
Ej. 1-28	94
Ej. 1-29	81
Ej. 1-30	77
Ej. 1-31	89
Ej. 1-32	78
Ej. 1-33	72
Ej. 1-34	58
Ej. 1-35	81
Ej. 1-36	83
Ej. 1-37	87
Ej. 1-38	48
Ej. 1-39	76
Ej. 1-40	79
Ej. 1-41	89
Ej. 1-42	90
Ej. 1-43	74
Ej. 1-44	87

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-45	82
Ej. 1-46	78
Ej. 1-47	77
Ej. 1-48	67
Ej. 1-49	55
Ej. 1-50	77
Ej. 1-51	58
Ej. 1-52	58
Ej. 1-53	78
Ej. 1-54	60
Ej. 1-55	75
Ej. 1-56	70
Ej. 1-57	58
Ej. 1-58	67
Ej. 1-59	41
Ej. 1-60	66
Ej. 1-61	58
Ej. 1-62	65
Ej. 1-63	43
Ej. 1-64	80
Ej. 1-65	84
Ej. 1-66	80
Ej. 1-67	84
Ej. 1-68	67
Ej. 1-69	85
Ej. 1-70	104
Ej. 1-71	81
Ej. 1-72	98
Ej. 1-73	99
Ej. 1-74	80
Ej. 1-75	54
Ej. 1-76	40
Ej. 1-77	74
Ej. 1-78	70
Ej. 1-79	64
Ej. 1-80	76
Ej. 1-81	72
Ej. 1-82	51
Ej. 1-83	54
Ej. 1-84	42

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 µM)
Ej. 1-85	61
Ej. 1-86	48
Ej. 1-87	46
Ej. 1-88	44
Ej. 1-89	69
Ej. 1-90	58
Ej. 1-91	85
Ej. 1-92	69
Ej. 1-93	80
Ej. 1-94	84
Ej. 1-95	85
Ej. 1-96	82
Ej. 1-97	89
Ej. 1-98	88
Ej. 1-99	71
Ej. 1-100	64
Ej. 1-101	60
Ej. 1-102	67
Ej. 1-103	76
Ej. 1-104	87
Ej. 1-105	78
Ej. 1-106	66
Ej. 1-107	67
Ej. 1-108	60
Ej. 1-109	70
Ej. 1-110	82
Ej. 1-111	68
Ej. 1-112	68
Ej. 1-113	79
Ej. 1-114	36
Ej. 1-115	49
Ej. 1-116	82
Ej. 1-117	83
Ej. 1-118	77
Ej. 1-119	85
Ej. 1-120	69
Ej. 1-121	66
Ej. 1-122	65
Ej. 1-123	90
Ej. 1-124	72

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-125	98
Ej. 1-126	97
Ej. 1-127	92
Ej. 1-128	88
Ej. 1-129	71
Ej. 1-130	89
Ej. 1-131	93
Ej. 1-132	103
Ej. 1-133	104
Ej. 1-134	86
Ej. 1-135	78
Ej. 1-136	91
Ej. 1-137	78
Ej. 1-138	83
Ej. 1-139	72
Ej. 1-140	79
Ej. 1-141	64
Ej. 1-142	54
Ej. 1-143	41
Ej. 1-144	76
Ej. 1-145	88
Ej. 1-146	69
Ej. 1-147	84
Ej. 1-148	78
Ej. 1-149	74
Ej. 1-150	63

[Tabla 26-2]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-151	57
Ej. 1-152	82
Ej. 1-153	64
Ej. 1-154	77
Ej. 1-155	82
Ej. 1-156	70
Ej. 1-157	67
Ej. 1-158	67
Ej. 1-159	78
Ej. 1-160	74
Ej. 1-161	62
Ej. 1-162	78

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-163	84
Ej. 1-164	49
Ej. 1-165	42
Ej. 1-166	82
Ej. 1-167	80
Ej. 1-168	51
Ej. 1-169	28
Ej. 1-170	35
Ej. 1-171	81
Ej. 1-172	77
Ej. 1-173	64
Ej. 1-174	59
Ej. 1-175	32
Ej. 1-176	74
Ej. 1-177	93
Ej. 1-178	81
Ej. 1-179	44
Ej. 1-180	54
Ej. 1-181	73
Ej. 1-182	77
Ej. 1-183	39
Ej. 1-184	59
Ej. 1-185	69
Ej. 1-186	64
Ej. 1-187	47
Ej. 1-188	44
Ej. 1-189	53
Ej. 1-190	84
Ej. 1-191	38
Ej. 1-192	48
Ej. 1-193	67
Ej. 1-194	54
Ej. 1-195	52
Ej. 1-196	41
Ej. 1-197	66
Ej. 1-198	70
Ej. 1-199	65
Ej. 1-200	98
Ej. 1-201	67
Ej. 1-202	58

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-203	61
Ej. 1-204	69
Ej. 1-205	104
Ej. 1-206	95
Ej. 1-207	92
Ej. 1-208	90
Ej. 1-209	102
Ej. 1-210	59
Ej. 1-211	76
Ej. 1-212	82
Ej. 1-213	88
Ej. 1-214	89
Ej. 1-215	85
Ej. 1-216	75
Ej. 1-217	52
Ej. 1-218	52
Ej. 1-219	69
Ej. 1-220	72
Ej. 1-221	66
Ej. 1-222	90
Ej. 1-223	90
Ej. 1-224	80
Ej. 1-225	100
Ej. 1-227	76
Ej. 1-228	71
Ej. 1-229	74
Ej. 1-230	96
Ej. 1-231	65
Ej. 1-232	89
Ej. 1-233	91
Ej. 1-234	61
Ej. 1-235	91
Ej. 1-236	84
Ej. 1-237	74
Ej. 1-238	92
Ej. 1-239	74
Ej. 1-240	91
Ej. 1-241	97
Ej. 1-242	100
Ej. 1-243	76

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-244	47
Ej. 1-245	80
Ej. 1-246	97
Ej. 1-247	81
Ej. 1-249	103
Ej. 1-250	80
Ej. 1-251	90
Ej. 1-252	104
Ej. 1-253	45
Ej. 1-254	103
Ej. 1-255	99
Ej. 1-256	101
Ej. 1-257	95
Ej. 1-258	94
Ej. 1-259	92
Ej. 1-260	95
Ej. 1-261	99
Ej. 1-262	88
Ej. 1-263	81
Ej. 1-264	83
Ej. 1-265	98
Ej. 1-266	83
Ej. 1-267	81
Ej. 1-268	78
Ej. 1-269	85
Ej. 1-270	88
Ej. 1-271	91
Ej. 1-272	65
Ej. 1-273	99
Ej. 1-274	92
Ej. 1-275	85
Ej. 1-276	93
Ej. 1-277	108
Ej. 1-278	93
Ej. 1-279	90
Ej. 1-280	109
Ej. 1-281	70
Ej. 1-282	101
Ej. 1-283	99
Ej. 1-284	107

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-285	106
Ej. 1-286	95
Ej. 1-287	94
Ej. 1-288	90
Ej. 1-289	95
Ej. 1-290	63
Ej. 1-291	75
Ej. 1-292	83
Ej. 1-293	35
Ej. 1-294	51
Ej. 1-295	63
Ej. 1-296	100
Ej. 1-297	86
Ej. 1-298	84
Ej. 1-299	47
Ej. 1-300	30
Ej. 1-301	56
Ej. 1-302	61

[Tabla 26-3]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-303	102
Ej. 1-304	35
Ej. 1-305	94
Ej. 1-306	94
Ej. 1-307	51
Ej. 2-1	93
Ej. 2-6	68
Ej. 2-7	88
Ej. 2-8	87
Ej. 2-9	78
Ej. 2-10	84
Ej. 2-11	93
Ej. 2-12	93
Ej. 2-13	92
Ej. 2-14	98
Ej. 2-15	97
Ej. 2-16	102
Ej. 2-17	94
Ej. 2-18	98
Ej. 2-19	96

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 2-20	102
Ej. 2-21	88
Ej. 2-22	95
Ej. 2-23	88
Ej. 2-24	91
Ej. 2-25	92
Ej. 2-26	90
Ej. 2-27	100
Ej. 2-28	90
Ej. 2-29	101
Ej. 2-30	103
Ej. 3-1	102
Ej. 3-2	87
Ej. 4-1	58
Ej. 4-2	77
Ej. 5-1	93
Ej. 5-2	92

Ensayo 2

(1) Expresión y preparación de PHD2 humana

5 La PHD2 humana se expresó en células humanas (células 293FT). Se introdujo una secuencia registrada de PHD2 humana (NMR_022051) en el vector pcDNA3.1/Hygro(+) (Invitrogen), y se verificó la secuencia. El vector se introdujo en células 293FT (Invitrogen) que se cultivaron a 37°C en presencia de 5% de gas CO₂ durante 48 horas; a continuación, se añadió una solución de lisis celular que contenía diversos inhibidores de proteasa y las células se rompieron para formar una suspensión. La suspensión de las células rotas se centrifugó a 4°C y 100.000 × g durante 10 30 minutos y el sobrenadante se recuperó como un producto lisado celular. El análisis mediante transferencia Western confirmó que la proteína PHD2 humana se expresó en el producto lisado celular.

(2) Medición de la actividad inhibidora de PHD2 humana

15 La actividad de la enzima PHD2 humana se midió con un sustrato que es un péptido parcial de 19 residuos basado en la secuencia de HIF-1 α ; específicamente, la hidroxilación de un residuo de prolina en el péptido se midió mediante PF (Polarización de Fluorescencia).

20 La enzima y el sustrato se diluyeron cada uno con un tampón tris-ácido clorhídrico 50 mM (pH 7,5) que contenía KCl 12,5 mM, MgCl₂ 3,75 mM, Sulfato de hierro 25 μ M, ácido ascórbico 5 mM y DTT 2,5 mM, mientras que cada compuesto de ensayo se diluyó con dimetilsulfóxido (DMSO).

25 Se añadieron preliminarmente un compuesto de ensayo y la solución sustrato a placas de 384 pocillos y se inició la reacción añadiendo una solución de enzima PHD2 humana (40 ng/pocillo). Después de 20 minutos de incubación a 30°C, se añadió una solución de extinción que contenía EDTA y se cuantificó la cantidad de residuos de prolina hidroxilados mediante la unión a una solución de anticuerpo HIF-OH añadida mediante polarización de fluorescencia.

30 Se midió la polarización de fluorescencia de cada pocillo y se calculó la actividad inhibidora de PHD2 humana de cada compuesto de ensayo sobre la base de los valores para el grupo libre de compuesto de ensayo.

(3) Resultados

35 Los datos de inhibición de PHD2 humana para los compuestos de ensayo (% la concentración del compuesto de ensayo fue 1 μ M) se muestran en las siguientes Tablas 27-1 a 27-4. Para los compuestos representativos, sus valores de CI₅₀ (nM) se muestran en la siguiente Tabla 28-1.

[Tabla 27-1]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 µM)
Ej. 1-1	94
Ej. 1-2	92
Ej. 1-3	78
Ej. 1-4	96
Ej. 1-5	76
Ej. 1-6	57
Ej. 1-7	68
Ej. 1-8	87
Ej. 1-9	93
Ej. 1-10	92
Ej. 1-11	93
Ej. 1-12	93
Ej. 1-13	81
Ej. 1-14	36
Ej. 1-15	86
Ej. 1-16	92
Ej. 1-17	85
Ej. 1-18	86
Ej. 1-19	81
Ej. 1-20	93
Ej. 1-21	73
Ej. 1-22	85
Ej. 1-23	82
Ej. 1-24	84
Ej. 1-25	76
Ej. 1-26	94
Ej. 1-27	89
Ej. 1-28	92
Ej. 1-29	86
Ej. 1-30	83
Ej. 1-31	89
Ej. 1-32	82
Ej. 1-33	84
Ej. 1-34	75
Ej. 1-35	90
Ej. 1-36	85
Ej. 1-37	89
Ej. 1-38	66
Ej. 1-39	86

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-40	91
Ej. 1-41	90
Ej. 1-42	94
Ej. 1-43	79
Ej. 1-44	91
Ej. 1-45	88
Ej. 1-46	84
Ej. 1-47	81
Ej. 1-48	79
Ej. 1-49	55
Ej. 1-50	83
Ej. 1-51	73
Ej. 1-52	78
Ej. 1-53	78
Ej. 1-54	71
Ej. 1-55	79
Ej. 1-56	69
Ej. 1-57	83
Ej. 1-58	71
Ej. 1-59	54
Ej. 1-60	76
Ej. 1-61	71
Ej. 1-62	68
Ej. 1-63	69
Ej. 1-64	81
Ej. 1-65	85
Ej. 1-66	77
Ej. 1-67	89
Ej. 1-68	66
Ej. 1-69	81
Ej. 1-70	95
Ej. 1-71	85
Ej. 1-72	89
Ej. 1-73	90
Ej. 1-74	86
Ej. 1-75	84
Ej. 1-76	79
Ej. 1-77	85
Ej. 1-78	78
Ej. 1-79	71

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-80	88
Ej. 1-81	64
Ej. 1-82	77
Ej. 1-83	73
Ej. 1-84	67
Ej. 1-85	65
Ej. 1-86	71
Ej. 1-87	86
Ej. 1-88	55
Ej. 1-89	72
Ej. 1-90	63
Ej. 1-91	94
Ej. 1-92	66
Ej. 1-93	81
Ej. 1-94	92
Ej. 1-95	91
Ej. 1-96	86
Ej. 1-97	91
Ej. 1-98	88
Ej. 1-99	92
Ej. 1-100	84
Ej. 1-101	86
Ej. 1-102	83
Ej. 1-103	82
Ej. 1-104	94
Ej. 1-105	83
Ej. 1-106	72
Ej. 1-107	90
Ej. 1-108	87
Ej. 1-109	77
Ej. 1-110	84
Ej. 1-111	80
Ej. 1-112	90
Ej. 1-113	84
Ej. 1-114	83
Ej. 1-115	83
Ej. 1-116	84
Ej. 1-117	92
Ej. 1-118	87
Ej. 1-119	84

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-120	82
Ej. 1-121	71
Ej. 1-122	76
Ej. 1-123	93
Ej. 1-124	79
Ej. 1-125	97
Ej. 1-126	98
Ej. 1-127	95
Ej. 1-128	84
Ej. 1-129	80
Ej. 1-130	90
Ej. 1-131	96
Ej. 1-132	94
Ej. 1-133	97
Ej. 1-134	85
Ej. 1-135	78
Ej. 1-136	88
Ej. 1-137	92
Ej. 1-138	97
Ej. 1-139	78
Ej. 1-140	85
Ej. 1-141	62
Ej. 1-142	52
Ej. 1-143	65
Ej. 1-144	85
Ej. 1-145	83
Ej. 1-146	70
Ej. 1-147	88
Ej. 1-148	82
Ej. 1-149	74
Ej. 1-150	71

[Tabla 27-2]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-151	63
Ej. 1-152	83
Ej. 1-153	63
Ej. 1-154	81
Ej. 1-155	83
Ej. 1-156	80
Ej. 1-157	73

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-158	75
Ej. 1-159	90
Ej. 1-160	85
Ej. 1-161	62
Ej. 1-162	77
Ej. 1-163	90
Ej. 1-164	66
Ej. 1-165	55
Ej. 1-166	86
Ej. 1-167	88
Ej. 1-168	69
Ej. 1-169	43
Ej. 1-170	45
Ej. 1-171	82
Ej. 1-172	79
Ej. 1-173	78
Ej. 1-174	74
Ej. 1-175	56
Ej. 1-176	80
Ej. 1-177	92
Ej. 1-178	92
Ej. 1-179	49
Ej. 1-180	65
Ej. 1-181	83
Ej. 1-182	71
Ej. 1-183	50
Ej. 1-184	60
Ej. 1-185	81
Ej. 1-186	77
Ej. 1-187	74
Ej. 1-188	63
Ej. 1-189	60
Ej. 1-190	85
Ej. 1-191	45
Ej. 1-192	49
Ej. 1-193	57
Ej. 1-194	57
Ej. 1-195	57
Ej. 1-196	48
Ej. 1-197	78

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-198	79
Ej. 1-199	75
Ej. 1-200	99
Ej. 1-201	73
Ej. 1-202	69
Ej. 1-203	69
Ej. 1-204	79
Ej. 1-205	98
Ej. 1-206	93
Ej. 1-207	93
Ej. 1-208	85
Ej. 1-209	95
Ej. 1-210	42
Ej. 1-211	79
Ej. 1-212	85
Ej. 1-213	88
Ej. 1-214	90
Ej. 1-215	86
Ej. 1-216	73
Ej. 1-217	60
Ej. 1-218	62
Ej. 1-219	88
Ej. 1-220	82
Ej. 1-221	73
Ej. 1-222	89
Ej. 1-223	96
Ej. 1-224	90
Ej. 1-225	98
Ej. 1-226	84
Ej. 1-227	75
Ej. 1-228	64
Ej. 1-229	60
Ej. 1-230	95
Ej. 1-231	44
Ej. 1-232	91
Ej. 1-233	93
Ej. 1-234	62
Ej. 1-235	93
Ej. 1-236	87
Ej. 1-237	84

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-238	99
Ej. 1-239	87
Ej. 1-240	97
Ej. 1-241	101
Ej. 1-242	101
Ej. 1-243	92
Ej. 1-244	50
Ej. 1-245	78
Ej. 1-246	92
Ej. 1-247	82
Ej. 1-248	94
Ej. 1-249	94
Ej. 1-250	81
Ej. 1-251	83
Ej. 1-252	98
Ej. 1-253	49
Ej. 1-254	96
Ej. 1-255	90
Ej. 1-256	91
Ej. 1-257	89
Ej. 1-258	90
Ej. 1-259	91
Ej. 1-260	92
Ej. 1-261	97
Ej. 1-262	87
Ej. 1-263	83
Ej. 1-264	90
Ej. 1-265	100
Ej. 1-266	89
Ej. 1-267	86
Ej. 1-268	85
Ej. 1-269	89
Ej. 1-270	90
Ej. 1-271	91
Ej. 1-272	82
Ej. 1-273	92
Ej. 1-274	94
Ej. 1-275	94
Ej. 1-276	92
Ej. 1-277	97

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-278	94
Ej. 1-279	91
Ej. 1-280	98
Ej. 1-281	77
Ej. 1-282	99
Ej. 1-283	97
Ej. 1-284	103
Ej. 1-285	100
Ej. 1-286	96
Ej. 1-287	104
Ej. 1-288	91
Ej. 1-289	98
Ej. 1-290	86
Ej. 1-291	86
Ej. 1-292	86
Ej. 1-293	33
Ej. 1-294	68
Ej. 1-295	74
Ej. 1-296	102
Ej. 1-297	94
Ej. 1-298	94
Ej. 1-299	64
Ej. 1-300	43

[Tabla 27-3]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-301	75
Ej. 1-302	79
Ej. 1-303	100
Ej. 1-304	72
Ej. 1-305	97
Ej. 1-306	99
Ej. 1-307	60
Ej. 1-308	41
Ej. 1-309	58
Ej. 1-310	59
Ej. 1-311	83
Ej. 1-312	86
Ej. 1-313	96
Ej. 1-314	86
Ej. 1-315	81

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-316	87
Ej. 1-317	85
Ej. 1-318	96
Ej. 1-319	42
Ej. 1-320	57
Ej. 1-321	84
Ej. 1-322	77
Ej. 1-323	87
Ej. 1-324	91
Ej. 1-325	90
Ej. 1-326	71
Ej. 1-327	81
Ej. 1-328	63
Ej. 1-329	87
Ej. 1-330	69
Ej. 1-331	75
Ej. 1-332	73
Ej. 1-333	91
Ej. 1-334	96
Ej. 1-335	73
Ej. 1-336	82
Ej. 1-337	66
Ej. 1-338	71
Ej. 1-339	40
Ej. 1-340	69
Ej. 1-341	66
Ej. 1-342	57
Ej. 1-343	51
Ej. 1-344	76
Ej. 1-345	55
Ej. 1-346	80
Ej. 1-347	55
Ej. 1-348	76
Ej. 1-349	74
Ej. 1-350	61
Ej. 1-351	81
Ej. 1-352	91
Ej. 1-353	100
Ej. 1-354	96
Ej. 1-355	98

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-356	96
Ej. 1-357	74
Ej. 1-358	88
Ej. 1-359	69
Ej. 1-360	90
Ej. 1-361	93
Ej. 1-362	83
Ej. 1-363	77
Ej. 1-364	97
Ej. 1-365	97
Ej. 1-366	103
Ej. 1-367	105
Ej. 1-368	101
Ej. 1-369	98
Ej. 1-370	84
Ej. 1-371	90
Ej. 1-372	89
Ej. 1-373	85
Ej. 1-374	96
Ej. 1-375	85
Ej. 1-376	100
Ej. 1-377	96
Ej. 1-378	98
Ej. 1-379	84
Ej. 1-380	92
Ej. 1-381	92
Ej. 1-382	83
Ej. 1-383	83
Ej. 1-384	82
Ej. 1-385	93
Ej. 1-386	92
Ej. 1-387	93
Ej. 1-388	92
Ej. 1-389	69
Ej. 1-390	89
Ej. 1-391	82
Ej. 1-392	98
Ej. 1-393	98
Ej. 1-394	83
Ej. 1-395	90

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-396	89
Ej. 1-397	90
Ej. 1-398	91
Ej. 1-399	55
Ej. 1-400	72
Ej. 1-401	90
Ej. 1-402	109
Ej. 1-403	102
Ej. 1-404	96
Ej. 1-405	90
Ej. 1-406	86
Ej. 1-407	85
Ej. 1-408	91
Ej. 1-409	98
Ej. 1-410	82
Ej. 1-411	90
Ej. 1-412	87
Ej. 1-413	75
Ej. 1-414	96
Ej. 1-415	94
Ej. 1-416	95
Ej. 1-417	99
Ej. 1-418	98
Ej. 1-419	98
Ej. 1-420	92
Ej. 1-421	99
Ej. 1-422	100
Ej. 1-423	96
Ej. 1-424	97
Ej. 1-425	90
Ej. 1-426	88
Ej. 1-427	95
Ej. 1-428	100
Ej. 1-429	96
Ej. 1-430	95
Ej. 1-431	99
Ej. 1-432	93
Ej. 1-433	76
Ej. 1-434	85
Ej. 1-435	87

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-436	85
Ej. 1-437	92
Ej. 1-438	90
Ej. 1-439	81
Ej. 1-440	98
Ej. 1-441	86
Ej. 1-442	98
Ej. 1-443	101
Ej. 1-444	88
Ej. 1-445	75
Ej. 1-446	94
Ej. 1-447	98
Ej. 1-448	92
Ej. 1-449	99
Ej. 1-450	97

[Tabla 27-4]

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 1-051	82
Ej. 1-452	67
Ej. 1-453	94
Ej. 1-454	95
Ej. 1-455	98
Ej. 1-456	98
Ej. 1-457	94
Ej. 1-458	89
Ej. 1-459	96
Ej. 1-460	92
Ej. 1-461	95
Ej. 1-462	87
Ej. 1-463	99
Ej. 1-464	87
Ej. 1-465	80
Ej. 1-466	77
Ej. 1-467	95
Ej. 1-468	85
Ej. 2-1	88
Ej. 2-2	98
Ej. 2-3	92
Ej. 2-4	88
Ej. 2-5	97

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 2-6	80
Ej. 2-7	91
Ej. 2-8	88
Ej. 2-9	82
Ej. 2-10	79
Ej. 2-11	91
Ej. 2-12	91
Ej. 2-13	87
Ej. 2-14	93
Ej. 2-15	90
Ej. 2-16	93
Ej. 2-17	87
Ej. 2-18	91
Ej. 2-19	93
Ej. 2-20	93
Ej. 2-21	93
Ej. 2-22	94
Ej. 2-23	96
Ej. 2-24	93
Ej. 2-25	96
Ej. 2-26	95
Ej. 2-27	96
Ej. 2-28	97
Ej. 2-29	95
Ej. 2-30	99
Ej. 2-31	93
Ej. 2-32	85
Ej. 2-33	91
Ej. 2-34	97
Ej. 2-35	96
Ej. 2-36	95
Ej. 2-37	91
Ej. 2-38	92
Ej. 2-39	93
Ej. 2-40	96
Ej. 2-41	93
Ej. 2-42	96
Ej. 2-43	95
Ej. 2-44	96
Ej. 2-45	95

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 2-46	93
Ej. 2-47	100
Ej. 2-48	103
Ej. 2-49	93
Ej. 2-50	99
Ej. 2-51	97
Ej. 2-52	95
Ej. 2-53	97
Ej. 2-54	87
Ej. 2-55	97
Ej. 2-56	92
Ej. 2-57	94
Ej. 2-58	92
Ej. 2-59	97
Ej. 2-60	96
Ej. 2-61	92
Ej. 3-1	95
Ej. 3-2	90
Ej. 4-1	67
Ej. 4-2	81
Ej. 4-3	72
Ej. 5-1	94
Ej. 5-2	90
Ej. 6-1	91
Ej. 6-2	77
Ej. 6-3	96
Ej. 6-4	10
Ej. 6-5	97
Ej. 6-6	87
Ej. 6-7	86
Ej. 6-8	83
Ej. 6-9	85
Ej. 6-10	76
Ej. 6-11	73
Ej. 6-12	67
Ej. 6-13	81
Ej. 6-14	80
Ej. 6-15	55
Ej. 6-16	26
Ej. 6-17	32

Núm. de Compuesto	Porcentaje de inhibición (% a 1 μ M)
Ej. 6-18	24
Ej. 6-19	72
Ej. 6-20	84
Ej. 6-21	85
Ej. 6-22	88
Ej. 6-23	85
Ej. 6-24	78
Ej. 6-25	49
Ej. 6-26	16
Ej. 6-27	51
Ej. 6-28	42
Ej. 6-29	69
Ej. 6-30	45
Ej. 6-31	44
Ej. 6-32	4
Ej. 6-33	68
Ej. 6-34	70
Ej. 6-35	60
Ej. 6-36	30
Ej. 7-1	97
Ej. 7-2	88
Ej. 7-3	65
Ej. 8-1	16
Ej. 9-1	29
Ej. 9-2	23
Ej. 9-3	1
Ej. 9-4	42
Ej. 9-5	3
Ej. 10-1	34
Ej. 10-2	6
Ej. 10-4	10
Ej. 11-1	96

[Tabla 28-1]

Núm. de Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ej. 1-4	19
Ej. 1-28	88
Ej. 1-70	39
Ej. 1-72	94
Ej. 1-205	59
Ej. 1-209	49

ES 2 674 813 T3

Núm. de Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ej. 1-225	40
Ej. 1-226	409
Ej. 1-252	87
Ej. 1-254	24
Ej. 1-255	66
Ej. 1-256	66
Ej. 1-257	75
Ej. 1-258	63
Ej. 1-259	96
Ej. 1-260	69
Ej. 1-265	24
Ej. 1-273	112
Ej. 1-274	108
Ej. 1-275	99
Ej. 1-282	77
Ej. 1-283	63
Ej. 1-284	40
Ej. 1-285	43
Ej. 1-286	61
Ej. 1-287	45
Ej. 1-288	146
Ej. 1-289	68
Ej. 1-296	15
Ej. 1-297	89
Ej. 1-298	79
Ej. 1-333	92
Ej. 1-353	43
Ej. 1-354	61
Ej. 1-355	52
Ej. 1-356	60
Ej. 1-365	56
Ej. 1-366	19
Ej. 1-367	26
Ej. 1-368	41
Ej. 1-376	22
Ej. 1-377	15
Ej. 1-378	14
Ej. 1-385	54
Ej. 1-386	48
Ej. 1-392	26

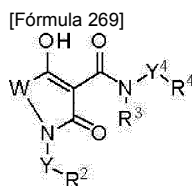
Núm. de Compuesto	IC ₅₀ (nM)
Ej. 1-393	32
Ej. 1-404	56
Ej. 1-408	72
Ej. 1-409	25
Ej. 1-440	39
Ej. 1-443	21

APLICABILIDAD INDUSTRIAL

5 Los compuestos de la presente invención tienen un efecto inhibitor de PHD2 superior y, por medio de la presente invención, es posible proporcionar productos farmacéuticos que son eficaces para prevenir o tratar enfermedades causadas por anemia y similares, y se espera que esto disminuya la carga sobre los pacientes y por lo tanto contribuyan al desarrollo de la industria farmacéutica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I')



5

(I')

(en donde en la fórmula (I'),

W representa la fórmula $-CR^{15}R^{16}$ -, la fórmula $-CR^{11}R^{12}CR^{13}R^{14}$ -, o la fórmula $-CH_2CR^{17}R^{18}CH_2-$;

R^{15} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o fenilo;

10

R^{16} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

siempre que R^{15} y R^{16} , junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C_3-C_8 ;

R^{11} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C_1-C_4 o fenilo;

R^{12} representa un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o alquilo C_1-C_4 ;

15

siempre que R^{11} y R^{12} , junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C_3-C_8 o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno;

R^{13} representa un átomo de hidrógeno, carbamoilo, alquilo C_1-C_4 (el alquilo C_1-C_4 está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C_1-C_3 y dialquilo(C_1-C_3)amino), haloalquilo C_1-C_4 , fenilo, piridilo, bencilo o fenetilo;

R^{14} representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_4 o halo-alquilo C_1-C_4 ;

20

siempre que R^{13} y R^{14} , junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C_3-C_8 , un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (el heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en metilo, bencilo, fenilcarbonilo y oxo);

25

siempre que dichos R^{12} y R^{13} , junto con los átomos de carbono adyacentes, formen opcionalmente cicloalcano C_3-C_8 ;

R^{17} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

R^{18} representa un átomo de hidrógeno o alquilo C_1-C_4 ;

30

siempre que R^{17} y R^{18} , junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C_3-C_8 ;

Y representa un enlace sencillo o alcano(C_1-C_6)diilo (el alcano(C_1-C_6)diilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo y uno de los átomos de carbono en el alcano(C_1-C_6)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C_3-C_6)-1,1-diilo);

R^2 representa un átomo de hidrógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 {el cicloalquilo C_3-C_8 está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 (el alquilo C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un fenilo), fenilo (el fenilo está

35

opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y haloalquilo C_1-C_6), alcoxi C_1-C_6 [el alcoxi C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo

40

seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C_1-C_6) y piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], cicloalcoxi C_3-C_8 , fenoxi (el fenoxi está opcionalmente

45

sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y haloalquilo C_1-C_6) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo

50

seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 y haloalquilo C_1-C_6), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y fenilo (el fenilo está

55

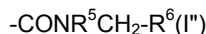
opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C_1-C_6), tiazolilo [el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o

diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo $\alpha 5$ de sustituyentes), piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo [piridazinilo, pirimidinilo y

pirazinilo están opcionalmente sustituidos con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C_1-C_6 , haloalquilo C_1-C_6 , cicloalquilo C_3-C_8 , fenilo, alcoxi C_1-C_6 (el alcoxi C_1-C_6 está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_3-C_8) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_8), benzotiofenilo, quinolilo, metilendioxifenilo (el metilendioxifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor), heterociclilo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno [el heterociclilo saturado de 4 a

8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en pirimidinilo, fenilalquilo C₁-C₃, cicloalquil(C₁-C₃)alquil(C₁-C₃)carbonilo y fenil-alcoxi(C₁-C₃)carbonilo], o la siguiente fórmula (I^{''})
[Fórmula 270]

5



[en donde en la fórmula (I^{''}),

10 R⁵ representa un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₃ y R⁶ representa fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y fenilo)],

15 el grupo α3 de sustituyentes consiste en hidroxilo, ciano, carboxi, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆), haloalquilo C₁-C₆,

20 cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno), cicloalquenilo C₃-C₈ (el cicloalquenilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de halógeno), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α4 de sustituyentes), tienilo (el tienilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, alquilo C₁-C₆ y alcoxi C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), pirimidinilo (el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un amino), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, carbamoilo, cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆ y dialquil(C₁-C₆)amino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆), oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), indazolilo (el indazolilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆), benzotriazolilo, imidazotiazolilo y dialquil(C₁-C₆)amino], haloalcoxi C₁-C₆, alqueniil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), pirimidiniloxi, piperazinilo (el piperazinilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), monoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo (el alquilo C₁-C₆ en el monoalquil(C₁-C₆)aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, dialquil(C₁-C₆)amino, piridilo, fenilo y 2-oxopirrolidinilo), dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo (donde los dos alquilos C₁-C₆ en dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, junto con el átomo de nitrógeno adyacente, forman opcionalmente un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno), alquil(C₁-C₆)sulfanilo y alquil(C₁-C₆)sulfonilo;

25 el grupo α4 de sustituyentes consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamoilo, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ en el monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo;

30 el grupo α5 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], haloalcoxi C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆], piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

35 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

40 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

45 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

50 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

55 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

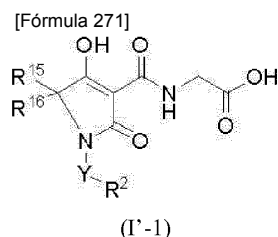
60 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno);

65 el grupo α6 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆,

cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆;
 Y⁴ representa alcano(C₁-C₄)diilo;
 R³ representa un átomo de hidrógeno o metilo;
 R⁴ representa -COOH, -CONHOH o tetrazolilo);
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde en la fórmula general (I') mencionada anteriormente,
 Y⁴ es metanodiilo,
 R³ es un átomo de hidrógeno,
 R⁴ es -COOH,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

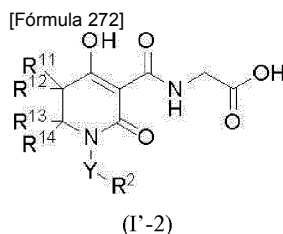
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en la fórmula general (I') mencionada anteriormente,
 W tiene la fórmula -CR¹⁵R¹⁶-, y el compuesto está representado por la fórmula general (I'-1):



(en donde en la fórmula (I'-1),

R¹⁵ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o fenilo,
 R¹⁶ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 siempre que R¹⁵ y R¹⁶, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈),
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en donde en la fórmula general (I') mencionada anteriormente,
 W tiene la fórmula -CR¹¹R¹²CR¹³R¹⁴-, y el compuesto está representado por la fórmula general (I'-2):



(en donde en la fórmula (I'-2),

R¹¹ es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor, alquilo C₁-C₄, o fenilo,
 R¹² es un átomo de hidrógeno, un átomo de flúor o alquilo C₁-C₄,
 siempre que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈ o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
 R¹³ es un átomo de hidrógeno, carbamoilo, alquilo C₁-C₄ (el alquilo C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en hidroxilo, alcoxi C₁-C₃ y dialquil(C₁-C₃)amino), haloalquilo C₁-C₄, fenilo, piridilo, bencilo o fenetilo;
 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄ o haloalquilo C₁-C₄,
 siempre que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈, un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno (el heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de nitrógeno está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en metilo, bencilo, fenilcarbonilo y oxo),
 siempre que R¹² y R¹³ mencionada anteriormente, junto con los átomos de carbono adyacentes, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈),
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde en la fórmula general (I'-2) mencionada anteriormente,
 Y es un enlace sencillo o alcano(C₁-C₆)diilo (uno de los átomos de carbono en la alcano(C₁-C₆)diilo está opcionalmente sustituido con cicloalcano(C₃-C₆)-1,1-diilo),
 R² es cicloalquilo C₃-C₈ {el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o

5 diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un haloalquilo C₁-C₆), alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆) y piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈ y haloalquilo C₁-C₆), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α3 de sustituyentes anteriormente mencionado), naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, pirazolilo [el pirazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆)], imidazolilo (el imidazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo), isoxazolilo [el isoxazolilo está opcionalmente sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], oxazolilo (el oxazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆ y fenilo), tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, fenilo y morfolino), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α5 de sustituyentes anteriormente mencionado), piridazinilo [el piridazinilo está opcionalmente sustituido con un alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈)], pirimidinilo [el pirimidinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno alquilo C₁-C₆)], pirazinilo [el pirazinilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈) y fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈)], benzotiofenilo, quinolilo o metilendioxifenilo (el metilendioxifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor),
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

30 6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en donde en la fórmula general (I'-2) mencionada anteriormente,
R¹¹ es un átomo de hidrógeno,
R¹² es un átomo de hidrógeno,
R¹³ es un átomo de hidrógeno,
R¹⁴ es un átomo de hidrógeno,
35 Y es metanodiiilo,
R² es
fenilo {el fenilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo [el fenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en carboxi, ciano, hidroxilo, sulfamilo, átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo, dialquil(C₁-C₆)aminocarbonilo, alquil(C₁-C₆)sulfonilo, monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo (el alquilo C₁-C₆ en el monoalquil(C₁-C₆)aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con un hidroxilo), y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo}, piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, amino, un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y alquil(C₁-C₆)sulfonilo), fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆) y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈) y puede estar sustituido adicionalmente con un átomo de halógeno};
piridilo {el piridilo está sustituido por un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridilo, fenoxilo [el fenoxi está opcionalmente sustituido con uno o dos grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en un átomo de halógeno, ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ (el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un fenilo) y haloalcoxi C₁-C₆] y piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), y adicionalmente puede estar sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆}; o
pirazinilo que está sustituido con un fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y cicloalquilo C₃-C₈), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 7. El siguiente compuesto de acuerdo con la reivindicación 1:

65 N-[[4-hidroxi-2-oxo-1-(4-fenoxibencil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
N-[(4-hidroxi-1-[[6-(4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
N-[(4-hidroxi-2-oxo-1-[[6-fenoxi-3-piridinil]metil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
N-[(1-[4-(4-fluorofenoxi)bencil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;

- N-([4-hidroxi-1-[4-(4-metilfenoxi)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(4-cianofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-[4-(2-pirimidiniloxi)encil]-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 5 N-([1-([6-(4-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-([6-[4-(trifluorometil)fenoxi]-3-piridinil]metil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([6-(3-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(3-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 10 N-([4-hidroxi-1-[4-(3-metilfenoxi)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([5-(4-fluorofenoxi)-2-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([5-(4-metilfenoxi)-2-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-(4-clorofenoxi)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([4-(6-metil-3-piridinil)oxi]encil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 15 N-([1-([6-(2-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([6-(2-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-(2-fluorofenoxi)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-[4-(2-metilfenoxi)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 20 N-([1-([6-(3-clorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-([6-[3-(trifluorometil)fenoxi]-3-piridinil]metil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-[4-(3-metoxifenoxi)encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-hidroxi-2-oxo-1-([6-[3-(trifluorometoxi)fenoxi]-3-piridinil]metil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-([5-fluoro-2-piridinil)oxi]encil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 25 N-([1-([4-([5-cloro-2-piridinil)oxi]encil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(4-ciclopropilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-[4-([5-metil-2-piridinil)oxi]encil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-(4-([5-(trifluorometil)-2-piridinil)oxi]encil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([5-metil-6-([6-metil-3-piridinil)oxi]-3-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-
 piridinil]carbonil]glicina;
 30 N-([1-([5-(4-clorofenoxi)-2-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([6-(3-metoxifenoxi)-3-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-([6-cloro-3-piridinil)oxi]encil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-([5-[4-(trifluorometil)fenoxi]-2-piridinil]metil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 35 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-(4-([6-(trifluorometil)-3-piridinil)oxi]encil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(3-cloro-4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(3-fluoro-4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(4-fluoro-3-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(4-etilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 40 N-([4-hidroxi-2-oxo-1-([6-(4-propilfenoxi)-3-piridinil]metil)-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([6-(4-isopropilfenoxi)-3-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([5-(4-metilfenoxi)-2-pirazinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-(3,4-dimetilfenoxi)encil]-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([5-cloro-6-(4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 45 N-([1-([5-fluoro-6-(4-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([4-([5-ciclopropil-2-piridinil)oxi]encil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([4-hidroxi-1-([2-(4-metilfenoxi)-5-pirimidinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([6-(4-clorofenoxi)-5-metil-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina;
 N-([1-([5-(4-clorofenoxi)-2-pirazinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina; o
 50 N-([1-([5-(4-ciclopropilfenoxi)-2-pirazinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-([1-([6-(4-clorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 9. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-([1-([6-(4-ciclopropilfenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

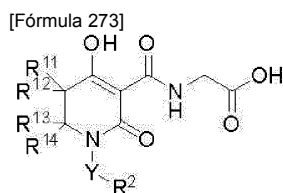
10. El compuesto de la reivindicación 1, que es N-([4-hidroxi-1-([6-(3-metilfenoxi)-3-piridinil]metil)-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

60 11. El compuesto de la reivindicación 1, que es N-([1-([6-(3-fluorofenoxi)-3-piridinil]metil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

65 12. El compuesto de la reivindicación 1 que es N-([4-hidroxi-1-[4-([6-metil-3-piridinil)oxi]encil]-2-oxo-1,2,5,6-tetrahidro-3-piridinil]carbonil]glicina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula general (I') mencionada anteriormente, en donde

W tiene la fórmula $-CR^{11}R^{12}CR^{13}R^{14}-$, y el compuesto está representado por la fórmula general (I):



(I)

5

(en donde en la fórmula (I),

- 10 R¹¹ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, o fenilo,
 R¹² es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 siempre que R¹¹ y R¹², junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈ o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno;
 R¹³ es un átomo de hidrógeno, alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, fenilo, bencilo o fenetilo,
 R¹⁴ es un átomo de hidrógeno o alquilo C₁-C₄,
 15 siempre que R¹³ y R¹⁴, junto con el átomo de carbono adyacente, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈ o un heterociclo saturado de 4 a 8 miembros que contiene un átomo de oxígeno, siempre que R¹² y R¹³ mencionados anteriormente, junto con los átomos de carbono adyacentes, formen opcionalmente cicloalcano C₃-C₈;
 Y es un enlace sencillo o alcano(C₁-C₆)diilo (uno de los átomos de carbono en la alcano(C₁-C₆)diilo está
 20 opcionalmente sustituido con cicloalcano(C₃-C₆)-1,1-diilo);
 R² es cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo y bencilo), fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α1 de sustituyentes), naftilo, indanilo, tetrahidronaftilo, pirazolilo [el pirazolilo está sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆) y puede estar sustituido adicionalmente con un alquilo C₁-C₆], imidazolilo (el imidazolilo está sustituido con un fenilo), isoxazolilo [el isoxazolilo está sustituido con un fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], oxazolilo (el oxazolilo está sustituido con un fenilo y puede estar sustituido
 25 adicionalmente con un alquilo C₁-C₆), tiazolilo (el tiazolilo está sustituido con un fenilo), piridilo [el piridilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en fenilo, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno), ciano, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆) y fenilsulfanilo (el fenilsulfanilo está opcionalmente sustituido con un átomo de halógeno)], pirimidinilo (el pirimidinilo está sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en ciclohexilo y fenilo), benzotiofenilo, quinolilo o metilendioxifenilo (el metilendioxifenilo está opcionalmente sustituido con uno o dos átomos de flúor);
 30 el grupo α1 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ (el alquilo C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈, fenilo y alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C₃-C₈ (el cicloalquilo C₃-C₈ está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆)], haloalquilo C₁-C₆, cicloalquilo C₃-C₈, fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con uno a tres grupos que son iguales o diferentes y se seleccionan del grupo α2 de sustituyentes), tienilo, pirazolilo (el pirazolilo está opcionalmente sustituido con un alquilo C₁-C₆), isoxazolilo, tiazolilo (el tiazolilo está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos C₁-C₆), piridilo (el piridilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), quinolilo, alcoxi C₁-C₆ [el alcoxi C₁-C₆ está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en cicloalquilo C₃-C₈ y fenilo (el fenilo está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y alquilo C₁-C₆)], halo-
 45 alcoxi C₁-C₆, alquenil(C₂-C₆)oxi, cicloalcoxi C₃-C₈, fenoxi (el fenoxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, alcoxi C₁-C₆ y haloalcoxi C₁-C₆), piridiloxi (el piridiloxi está opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, alquilo C₁-C₆ y haloalquilo C₁-C₆) y alquil(C₁-C₆)sulfanilo;
 50 el grupo α2 de sustituyentes consiste en un átomo de halógeno, ciano, hidroxi, alquilo C₁-C₆, haloalquilo C₁-C₆, fenilo, alcoxi C₁-C₆, haloalcoxi C₁-C₆, alquil(C₁-C₆)carbonilo y dialquil(C₁-C₆)aminosulfonilo), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso como medicamento.

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la inhibición de PHD2.

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la promoción de la producción de EPO.
- 5
17. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en la prevención o el tratamiento de la anemia.