

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 680 820**

51 Int. Cl.:

C07D 209/96 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.07.2015 PCT/EP2015/001446**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.07.2015 E 15737988 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 3169665**

54 Título: **Derivados de azaspiro(4,5)decano sustituidos**

30 Prioridad:

15.07.2014 EP 14002438

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

11.09.2018

73 Titular/es:

**GRÜNENTHAL GMBH (100.0%)
Zieglerstrasse 6
52078 Aachen, DE**

72 Inventor/es:

**WEGERT, ANITA;
NOLTE, BERT;
LINZ, KLAUS;
HARLFINGER, STEPHANIE;
KÖGEL, BABETTE-YVONNE;
RATCLIFFE, PAUL;
THEIL, FRITZ;
GRÖGER, OLGA y
BRAUN, BIRGIT**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 680 820 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de azaspiro(4,5)decano sustituidos

5 La presente invención se refiere a derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos que tienen afinidad por el receptor de opioide μ y el receptor ORL1, procedimientos para la preparación de los mismos, medicamentos que contienen estos compuestos y uso de estos compuestos para la preparación de medicamentos.

10 Los derivados de ciclohexano espirocíclicos que tienen una afinidad por el receptor de opioide μ y el receptor ORL1 son conocidos en la técnica anterior. A este respecto puede hacerse referencia, por ejemplo, al alcance completo de los documentos WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903, WO2008/009416, WO2008/101659, WO2009/118169 y WO2009/118173.

15 Sin embargo, los compuestos conocidos no son satisfactorios en todos los aspectos y existe la necesidad de compuestos adicionales con propiedades comparables o mejoradas.

20 Así, en ensayos de unión adecuados los compuestos conocidos muestran a veces una cierta afinidad por el canal iónico hERG, por el canal de ion calcio tipo L (sitios de unión a fenilalquilamina, benzotiacepina, dihidropiridina) o por el canal de sodio en el ensayo BTX (batracotoxina), que en cada caso puede interpretarse como una indicación de efectos secundarios cardiovasculares. Muchos de los compuestos conocidos muestran además solo una baja solubilidad en medios acuosos, lo que puede tener un efecto adverso, entre otros, en la biodisponibilidad. Por otra parte, la estabilidad química de los compuestos conocidos a menudo es solo inadecuada. Así, los compuestos a veces no muestran un pH, UV o estabilidad de oxidación adecuados, lo que puede tener un efecto adverso, entre otros, en la estabilidad de almacenamiento y también en la biodisponibilidad oral. Los compuestos conocidos tienen, 25 además, en algunos casos un perfil PK/PD (farmacocinético/farmacodinámico) desfavorable, que puede manifestarse, por ejemplo, en un tiempo de acción demasiado largo.

30 La estabilidad metabólica de los compuestos conocidos también parece necesitar una mejora. Una estabilidad metabólica mejorada puede indicar un aumento de la biodisponibilidad. Una interacción débil o inexistente con moléculas de transportador implicadas en la captación y excreción de fármacos también debe ser evaluada como una indicación de una mejora de la biodisponibilidad y en todos los casos bajas interacciones farmacológicas. Además, las interacciones con las enzimas que intervienen en la descomposición y excreción de fármacos deberían ser lo más bajas posible, dado que los resultados de dichas pruebas indican de forma análoga que en todos los casos deben esperarse interacciones farmacológicas bajas o inexistentes.

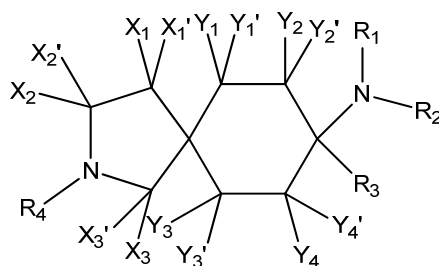
35 Los compuestos conocidos muestran además a veces solo una selectividad baja por el receptor de opioide kappa, que es responsable de los efectos secundarios, en particular disforia, sedación, diuresis. Por otra parte, los compuestos conocidos muestran a veces una afinidad muy alta por el receptor de opioide μ , que parece estar relacionada con otros efectos secundarios, en particular depresión respiratoria, estreñimiento y adicción.

40 La invención se basa en el objetivo de proporcionar compuestos que son adecuados para fines farmacéuticos y tienen ventajas con respecto a los compuestos de la técnica anterior.

45 Este objetivo se consigue mediante el objeto expresado en las reivindicaciones.

Sorprendentemente se ha encontrado que pueden prepararse derivados de ciclohexano espirocíclicos sustituidos que tienen afinidad por el receptor de opioide μ y el receptor ORL1.

50 La invención se refiere a compuestos de la fórmula general (1)



(I)

donde

Y₁, Y_{1'}, Y₂, Y_{2'}, Y₃, Y_{3'}, Y₄ e Y_{4'} en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ y -NHC(=O)N(R₀)₂; preferentemente en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -CN, -C₁₋₈-alifático, -C₁₋₈-alifático-NHC₁₋₈-alifático, -C₁₋₈-alifático-N(C₁₋₈-alifático)₂, -S-C₁₋₈-alifático, -S-arilo, -arilo, -C₁₋₈-alifático-arilo; o Y₁ e Y_{1'}, o Y₂ e Y_{2'}, o Y₃ e Y_{3'}, o Y₄ e Y_{4'} representan conjuntamente =O;

X₁, X_{1'}, X₂, X_{2'}, X₃ y X_{3'} en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X₁ y X_{1'}, o X₂ y X_{2'}, o X₃ y X_{3'} representan conjuntamente =O;

o X₁ y X₂ o X₂ y X₃ representan conjuntamente -(CH₂)₂₋₆-, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático; o X₁ y X_{1'} o X₂ y X_{2'} o X₃ y X_{3'} representan conjuntamente un C₃₋₆-cicloalifático, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático;

R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₆-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₁ y R₂ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;

R₃ representa -R₀;

R₄ representa H o -Z-R₁₁,
donde

Z puede estar ausente o -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)₂-, y

R₁₁ representa -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo puede estar no sustituido, monosustituido o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -SH, -O-C₁₋₃-alquilo y -S-C₁₋₃-alquilo, donde -C₁₋₃-alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -OCH₃, -SH y -SCH₃;

R₅ en cada caso representa independientemente -H o -R₀;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₆ y R₇ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;

R₈ representa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

R₁₀ representa -H o -C₁₋₆-alifático;

donde

"alifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo alifático, ramificado o no ramificado, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido;

5 "cicloalifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido, alicíclico, monocíclico o multicíclico, cuyo número de átomos de carbono en el anillo está preferentemente en el intervalo indicado (es decir, "C₃₋₈"-cicloalifático tiene preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo);

10 donde con respecto a "alifático" y "cicloalifático", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa la sustitución una o varias veces de uno o más átomos de hidrógeno, por ejemplo sustitución una vez, dos veces, tres veces o completamente por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

20 "arilo" en cada caso representa independientemente un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde los radicales arilo pueden estar fusionados opcionalmente con sistemas en anillo saturados (parcialmente), insaturados o aromáticos adicionales y cada radical arilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido, donde los sustituyentes en arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo;

25 "heteroarilo" representa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes y son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico;

30 donde con respecto a "arilo" y "heteroarilo", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa sustitución una o varias veces de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo por sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde N átomos del anillo presentes opcionalmente pueden en cada caso estar oxidados (N-óxido);

en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

40 Cuando se combinan varios radicales, por ejemplo Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄', y cuando los radicales en los sustituyentes de los mismos están combinados, como por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, un sustituyente, por ejemplo R₀, puede asumir significados diferentes para dos o más radicales, por ejemplo -OR₀, -OC(=O)R₀, -OC(=O)NHR₀, dentro de una sustancia.

45 Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una buena unión con el receptor ORL1 y/o el receptor de opioide μ, preferentemente con el receptor ORL1 y el receptor de opioide μ.

Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferentemente un valor K_i en el receptor de opioide μ de como máximo 500 nM, más preferentemente como máximo 100 nM o como máximo 50 nM, más preferentemente todavía como máximo 10 nM, con la máxima preferencia como máximo 1,0 nM y en particular como máximo 0,5 nM.

Los procedimientos para determinación del valor K_i en el receptor de opioide μ son conocidos por los expertos en la materia. La determinación se realiza preferentemente tal como se describe en relación con los ejemplos.

55 Los compuestos de acuerdo con la invención tienen preferentemente un valor K_i en el receptor ORL1 de como máximo 500 nM, más preferentemente como máximo 100 nM o como máximo 50 nM, más preferentemente todavía como máximo 10 nM, con la máxima preferencia como máximo 1,0 nM y en particular como máximo 0,75 nM.

60 Los procedimientos para la determinación del valor K_i en el receptor ORL1 son conocidos por los expertos en la

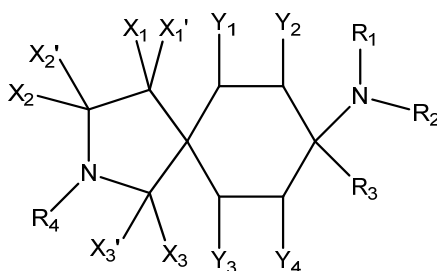
materia. La determinación se realiza preferentemente tal como se describe en relación con los ejemplos.

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos de acuerdo con la invención que tienen afinidad por el receptor de ORL1 y opioide μ presentan un perfil farmacológico que tiene ventajas importantes en comparación con los otros ligandos de receptores de opioides:

1. Los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad en modelos de dolor agudo que es a veces comparable con la de los opioides de nivel 3 habituales. Al mismo tiempo, sin embargo, se distinguen por una tolerabilidad claramente mejor comparada con los opioides μ convencionales.
2. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una actividad claramente superior en modelos de dolor de mononeuropatía y polineuropatía, que debe atribuirse a una sinergia del componente de ORL1 y de opioide μ .
3. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una separación sustancial, preferentemente completa de acción antialodínica o antihiperálgica y efecto antinociceptivo en animales neuropáticos.
4. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los compuestos de acuerdo con la invención muestran una intensificación de acción clara frente al dolor agudo en modelos animales para el dolor de inflamación crónica (entre otros, hiperálgica inducida por carragenano o CFA, dolor de inflamación visceral).
5. A diferencia de los opioides de nivel 3 habituales, los efectos secundarios típicos de los opioides μ (entre otros, depresión respiratoria, hiperálgica inducida por opioides, dependencia física/abstinencia, dependencia emocional/adicción) se reducen clara o preferentemente no se observan con los compuestos de acuerdo con la invención en el intervalo de dosis terapéuticamente activa.

Basándose en los efectos secundarios reducidos en el opioide μ o una parte y el aumento de la actividad en dolor crónico, preferentemente neuropático, por otra parte, los agonistas de ORL1/ μ mezclados se distinguen así al aumentar claramente los márgenes de seguridad en comparación con opioides μ puros. El resultado es un claro aumento de la "ventana terapéutica" en el tratamiento de estados de dolor, preferentemente dolor crónico, más preferentemente todavía dolor neuropático.

Una realización preferida de la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (2), es decir, Y_1' , Y_2' , Y_3' e Y_4' son cada uno -H:



(2)

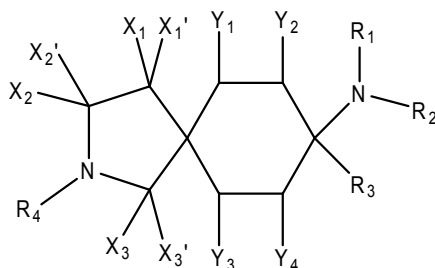
En una realización preferida del compuesto (2) de acuerdo con la invención Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no son -H. En otra realización preferida del compuesto (2) de acuerdo con la invención tres de los radicales Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no son -H y el radical restante es -H. En otra realización preferida dos de los radicales Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no son -H y los dos radicales restantes son -H. En una realización preferida adicional del compuesto (2) de acuerdo con la invención uno de los radicales Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 no es -H y los radicales restantes son -H.

En una realización particularmente preferida del compuesto (2) de acuerdo con la invención Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 representan cada uno -H.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (1) o (2) son aquellos donde

R_0 en cada caso representa independientemente $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-12}$ -cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$ -alifático- $-C_{3-12}$ -cicloalifático, $-C_{1-8}$ -alifático-arilo, $-C_{1-8}$ -alifático-heteroarilo, $-C_{3-8}$ -cicloalifático- $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-8}$ -cicloalifático-arilo o $-C_{3-8}$ -cicloalifático-heteroarilo; donde estos están no sustituidos o monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

Una realización preferida del compuesto (2) de acuerdo con la invención se refiere a compuestos de la fórmula general (2.1):



(2.1)

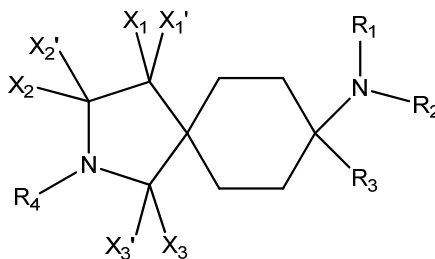
Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (2) son aquellos donde

R_3 representa $-C_{1-8}$ -alifático, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-3}$ -alifático-arilo, $-C_{1-3}$ -alifático-heteroarilo o $-C_{1-3}$ -alifático- $-C_{5-6}$ -cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

y

X_1 , X_1' , X_2 , X_2' , X_3 , X_3' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X_1 y X_1' , o X_2 y X_2' , o X_3 y X_3' representan conjuntamente =O.

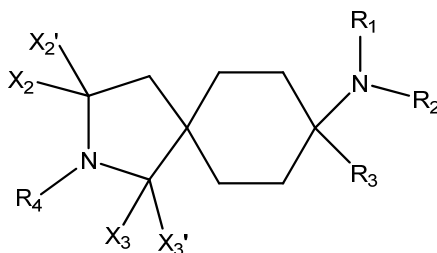
Los compuestos particularmente preferidos son los que tienen la fórmula general (3), es decir, Y_1 , Y_1' , Y_2 , Y_2' , Y_3 , Y_3' , Y_4 e Y_4' son cada uno -H:



(3)

En realizaciones adicionales de los compuestos de la fórmula general (3) uno de los radicales X_1 y X_1' representa H y el otro representa $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-12}$ -cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, $-C_{1-8}$ -alifático- $-C_{3-12}$ -cicloalifático, $-C_{1-8}$ -alifático-arilo, $-C_{1-8}$ -alifático-heteroarilo, $-C_{3-8}$ -cicloalifático- $-C_{1-8}$ -alifático, $-C_{3-8}$ -cicloalifático-arilo o $-C_{3-8}$ -cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (3) tienen la fórmula general (3.1):



(3.1)

Estas realizaciones se refieren a compuestos de la fórmula general (3) en los que X_1 y X_1' son -H.

Los compuestos particularmente preferidos de la fórmula general (3.1) son aquellos donde

X_2 , X_2' , X_3 y X_3' representan H; o X_2 y X_2' , o X_3 y X_3' representan conjuntamente =O;

R_0 en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

R_1 representa CH₃;

R_2 representa -H o -CH₃; o

R_1 y R_2 forman conjuntamente un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄; y

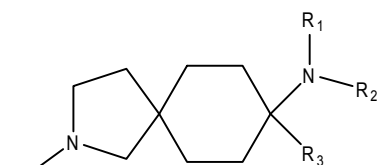
R_3 representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂; y

R_4 representa H o -Z-R₁₁,
donde

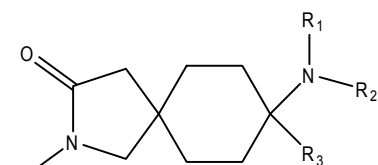
Z puede estar ausente o -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)₂-, y

R_{11} representa -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo puede estar no sustituido, monosustituido o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -SH, -O-C₁₋₃-alquilo y -S-C₁₋₃-alquilo, donde -C₁₋₃-alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -OCH₃, -SH y -SCH₃;

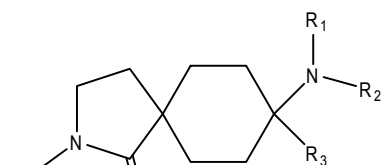
Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (3.1) tienen la fórmula general (3.1.1), (3.1.2), (3.1.3), (3.1.4), (3.1.5) o (3.1.6):



(3.1.1)



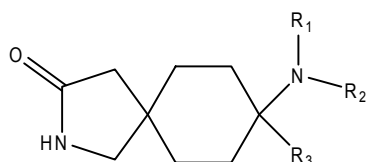
(3.1.2)



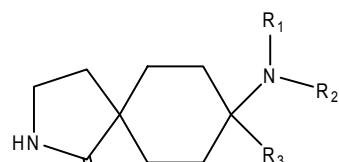
(3.1.3)



(3.1.4)

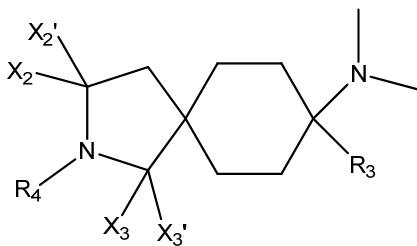


(3.1.5)



(3.1.6)

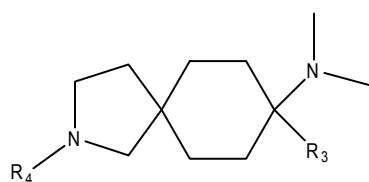
Una realización preferida adicional se refiere a compuestos de la fórmula general (4.1), es decir, R₁ y R₂ son en cada caso -CH₃.



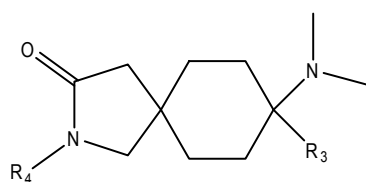
(4.1)

5

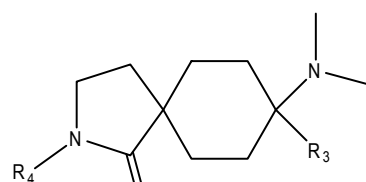
Las realizaciones preferentes de los compuestos de la fórmula general (4.1) tienen la fórmula general (4.1.1), (4.1.2), (4.1.3), (4.1.4), (4.1.5) o (4.1.6):



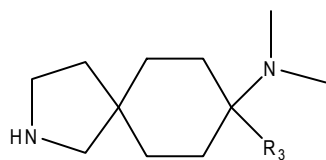
(4.1.1)



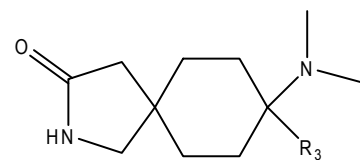
(4.1.2)



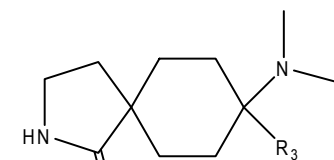
(4.1.3)



(4.1.4)



(4.1.5)



(4.1.6)

10

Preferentemente, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH₂, -NH-C₁₋₆-alifático, -NH-C₃₋₈-cicloalifático, -NH-C₁₋₆-alifático-OH, -N(C₁₋₆-alifático)₂, -N(C₃₋₈-cicloalifático)₂, -N(C₁₋₆-alifático-OH)₂, -NO₂, -NH-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -NH-C₁₋₆-alifático-arilo, -NH-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -NH-arilo, -NH-heteroarilo, -SH, -S-C₁₋₆-alifático, -S-C₃₋₈-cicloalifático, -S-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -S-C₁₋₆-alifático-arilo, -S-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -S-arilo, -S-heteroarilo, -OH, -O-C₁₋₆-alifático, -O-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C₁₋₆-alifático-OH, -O-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C₁₋₆-alifático-arilo, -O-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -O-arilo, -O-heteroarilo, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático, -O-C(=O)C₃₋₈-cicloalifático, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-

15

OH, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-arilo, -O-C(=O)C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -O-C(=O)arilo, -O-C(=O)heteroarilo, -C₁₋₆-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -arilo, -heteroarilo, -C(=O)C₁₋₆-alifático, -C(=O)C₃₋₈-cicloalifático, -C(=O)C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C(=O)C₁₋₆-alifático-arilo, -C(=O)C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, -CO₂H, -CO₂-C₁₋₆-alifático, -CO₂-C₃₋₈-cicloalifático, -CO₂-C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -CO₂-C₁₋₆-alifático-arilo, -CO₂-C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -CO₂-arilo, -CO₂-heteroarilo; o Y₁ e Y₁', o Y₂ e Y₂', o Y₃ e Y₃', o Y₄ e Y₄' representan conjuntamente =O.

Más preferentemente, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C₁₋₆-alifático, -C₁₋₆-alifático-NHC₁₋₆-alifático, -C₁₋₆-alifático-N(C₁₋₈-alifático)₂, -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo, -S-C₁₋₈-alifático, -S-arilo, -arilo o -heteroarilo.

Preferentemente en particular, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -C₁₋₆-alquilo, -C₂₋₆-alqueno, -C₁₋₆-alquil-NH-C₁₋₆-alquilo, -C₁₋₆-alquil-N(C₁₋₆-alquil)₂, -arilo, -C₁₋₆-alquil-arilo, -S-C₁₋₆-alquilo y -S-arilo.

En una realización preferida al menos uno de los radicales Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' no es -H y los radicales restantes representan -H.

20 Preferentemente en particular, Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' representan cada uno -H.

Preferentemente, X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -NR₆R₇, -C₁₋₆-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-heteroarilo o -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático, o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O; o X₁ y X₂, o X₂ y X₃ representan conjuntamente -(CH₂)₂₋₆; o X₁ y X₁' representan conjuntamente un C₃₋₆-cicloalifático, preferentemente un C₃₋₆-cicloalquilo.

Los compuestos preferidos son en particular también aquellos en los que X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -C₁₋₅-alifático, -arilo o -arilo unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático (puente); o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

Preferentemente en particular, X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -CH₃, -fenilo o -bencilo, en particular -H, o X₁ y X₁', o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

35 Muy preferentemente en particular, X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' representan H; o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O.

En una realización preferida X₂ y X₂' representan conjuntamente =O, y X₁, X₁', X₃ y X₃' representan -H.

40 En otra realización preferida X₃ y X₃' representan conjuntamente =O, y X₁, X₁', X₂ y X₂' representan -H.

En una realización preferida adicional X₁, X₁', X₂, X₂', X₃ y X₃' representan H.

R₀ preferentemente en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo o -C₁₋₈-alifático-heteroarilo. En este contexto -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo o -C₁₋₈-alifático-heteroarilo significa que los radicales -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo o -heteroarilo están en cada caso unidos por medio de un puente -C₁₋₈-alifático-divalente. Los ejemplos preferidos de -C₁₋₈-alifático-arilo son -CH₂-C₆H₅, -CH=CH-C₆H₅ y -CH₂CH₂-C₆H₅. Un ejemplo preferido de -C₁₋₈-alifático-heteroarilo es -CH₂-piridilo. Un ejemplo preferido de -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático es -CH₂-ciclopentilo.

Preferentemente, R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H; -C₁₋₆-alifático; -C₃₋₈-cicloalifático, -C₁₋₆-alifático-arilo, -C₁₋₆-alifático-C₃₋₈-cicloalifático o -C₁₋₆-alifático-heteroarilo; o los radicales R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y denotan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-.

Más preferentemente, R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H; -C₁₋₅-alifático; o los radicales R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y denotan -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈-CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-, donde R₈ preferentemente denota -H o -C₁₋₅-alifático.

60 Los compuestos particularmente preferidos son aquellos en los que R₁ y R₂ representan independientemente entre

sí -CH₃ o -H, donde R₁ y R₂ no denotan simultáneamente -H; o R₁ y R₂ forman un anillo y denotan -(CH₂)₃₋₄.

Son compuestos muy particularmente preferidos aquellos en los que R₁ y R₂ representan -CH₃.

- 5 Preferentemente, R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo; o representa -arilo, -heteroarilo o -C₃₋₈-cicloalifático en cada caso unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

- Preferentemente, R₃ representa -C₁₋₅-alifático; en cada caso saturado o insaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido por -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅; -arilo, -heteroarilo; en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; o representa -C₅₋₆-cicloalifático unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

- Con la máxima preferencia, R₃ representa -arilo, -heteroarilo; en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; o representa un -C₅₋₆-cicloalifático unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático.

- Preferentemente en particular, R₃ representa -vinilo, -etilo, -alilo, -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -heptilo, -ciclopentilo, -ciclohexilo, -fenilo, -bencilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo (-tienilo), -benzotiofenilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -piridilo, -pirimidilo o -pirazinilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido; o -C₅₋₆-cicloalifático, -fenilo, -naftilo, -antraceno, -tiofenilo, -benzotiofenilo, -piridilo, -furilo, -benzofuranilo, -benzodioxolanilo, -indolilo, -indanilo, -benzodioxanilo, -pirrolilo, -pirimidilo, -triazolilo o -pirazinilo unido por medio de un grupo -C₁₋₃-alifático saturado no ramificado y en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido.

- 25 Más preferentemente todavía, R₃ representa -propilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -fenetilo, -tiofenilo (-tienilo), -piridilo, -triazolilo, -benzotiofenilo o -bencilo, en cada caso sustituido o no sustituido, preferentemente en particular -propilo, -3-metoxipropilo, -butilo, -pentilo, -hexilo, -fenilo, -3-metilfenilo, -3-fluorofenilo, -benzo[1,3]-dioxolilo, -tienilo, -5-metiltiofen-2-ilo, -benzotiofenilo, -4-clorobencilo, -bencilo, -3-clorobencilo, -4-metilbencilo, -2-clorobencilo, -4-fluorobencilo, -3-metilbencilo, -2-metilbencilo, -3-fluorobencilo, -2-fluorobencilo, -1-metil-1,2,4-triazolilo o -fenetilo.

- 30 Con la máxima preferencia, R₃ representa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido en el anillo; -C₁₋₅-alifático, -C₄₋₆-cicloalifático, -piridilo, -tienilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo o -bencimidazolilo, no sustituido o monosustituido o polisustituido.

- 35 Preferentemente en particular, R₃ representa -fenilo, -bencilo, -fenetilo, -tienilo, -piridilo, -tiazolilo, -imidazolilo, -1,2,4-triazolilo, -bencimidazolilo o -bencilo, no sustituido o monosustituido o polisustituido por -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; -etilo, -n-propilo, -2-propilo, -alilo, -n-butilo, -iso-butilo, -sec-butilo, -terc-butilo, -n-pentilo, -iso-pentilo, -neo-pentilo, -n-hexilo, -ciclopentilo o -ciclohexilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

- 40 Preferentemente en particular, R₃ representa -fenilo o -tienilo, en cada caso no sustituido o monosustituido por -F, -Cl, -CH₃; -etilo, -n-propilo, -n-butilo, -vinilo, o -alilo, no sustituido o monosustituido o polisustituido por -OCH₃, -OH o -OC₂H₅, en particular por -OCH₃ o -OC₂H₅.

- 45 En realizaciones adicionales preferidas, R₃ representa un radical seleccionado de entre el grupo que consiste en fenilo, bencilo y 2-tienilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

- 50 Preferentemente, R₄ representa H o -Z-R₁₁,

donde

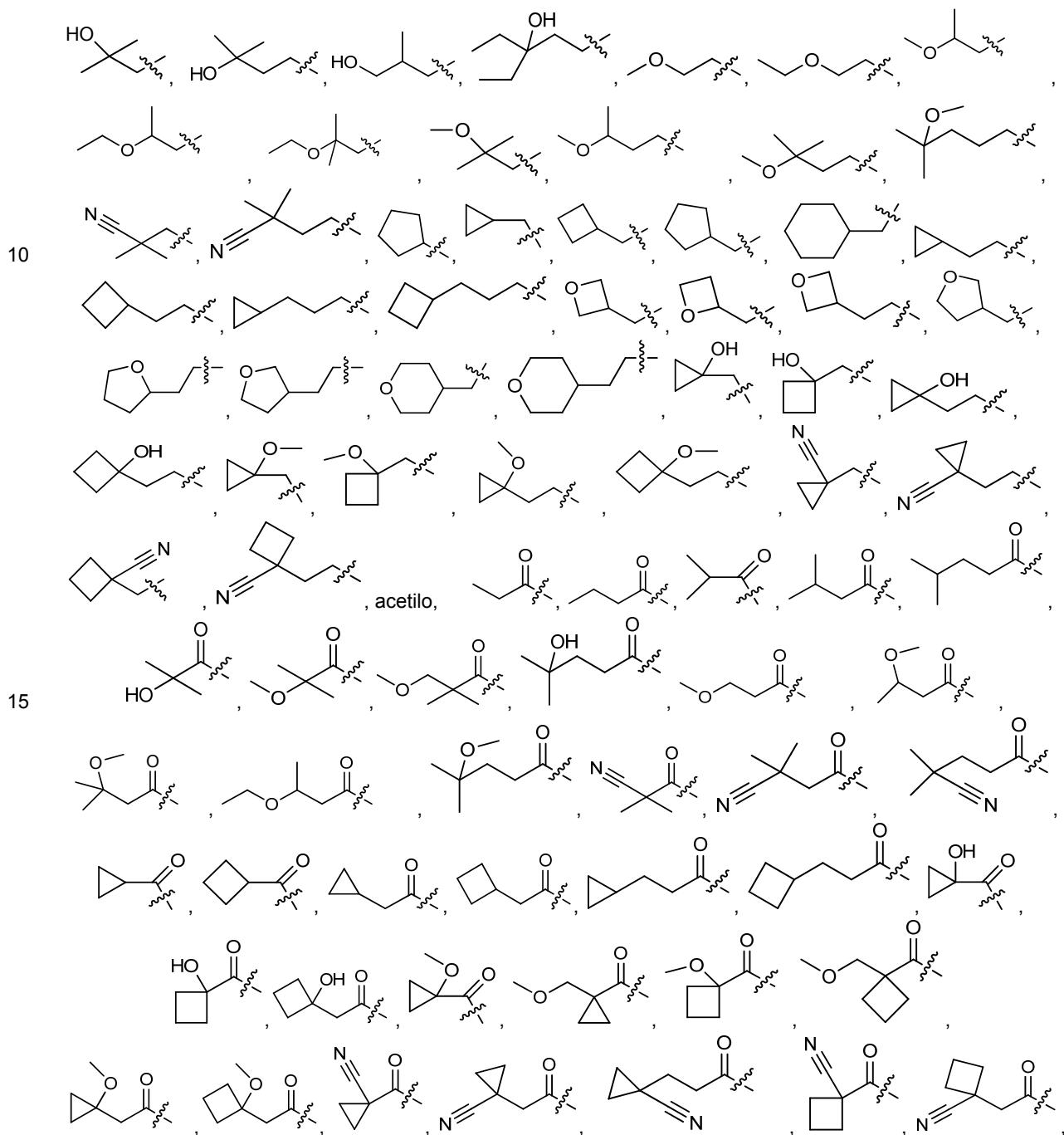
Z puede estar ausente o -C(=O)-, y

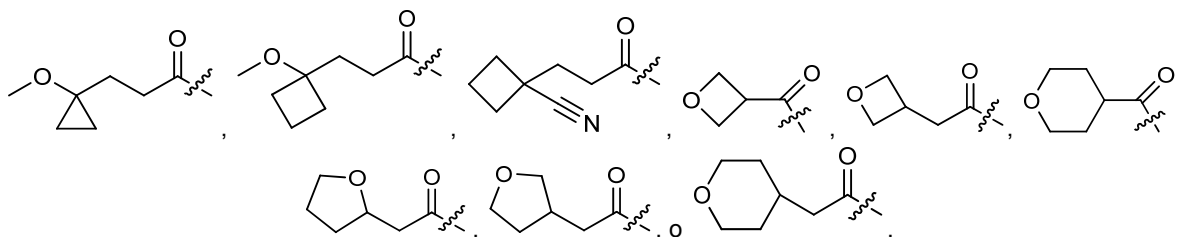
- 55 R₁₁ representa -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo, o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo puede estar no sustituido, monosustituido o polisustituido, por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -SH, -O-C₁₋₃-alquilo, y -S-C₁₋₃-alquilo, donde -C₁₋₃-alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -OCH₃, -SH y -SCH₃.

Preferentemente, en el radical R₁₁ los grupos -C₃₋₆-cicloalquilo y derivados que contienen oxígeno de los mismos se seleccionan de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, oxetanilo, oxolanilo (tetrahidrofuranilo) y oxanilo (tetrahidropiranilo).

5

En realizaciones adicionales preferidas R₄ representa H, CH₃, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, iso-pentilo,





Preferentemente, R_5 representa -H, - C_{1-5} -alifático, - C_{3-8} -cicloalifático, -arilo, o -heteroarilo; o representa un -arilo, - C_{3-8} -cicloalifático o -heteroarilo en cada caso unido por medio de un grupo - C_{1-3} -alifático.

Preferentemente, R_6 y R_7 representan independientemente entre sí -H, - C_{1-5} -alifático, - C_{3-8} -cicloalifático, -arilo, o -heteroarilo, o representan un -arilo, - C_{3-8} -cicloalifático o -heteroarilo en cada caso unido por medio de un grupo - C_{1-3} -alifático; o R_6 y R_7 forman conjuntamente - $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2N-R_{10}CH_2CH_2$ - o -(CH_2) $_{3-6}$ -. Preferentemente en particular, R_6 y R_7 representan independientemente entre sí -H, - C_{1-5} -alifático; o R_6 y R_7 forman conjuntamente - $CH_2CH_2OCH_2CH_2$ -, - $CH_2CH_2N-R_{10}CH_2CH_2$ - o -(CH_2) $_{3-6}$ -.

Preferentemente, R_8 representa -H, - C_{1-5} -alifático, - C_{3-8} -cicloalifático, -arilo, o -heteroarilo, - C_{1-6} -alifático-arilo, - C_{1-6} -alifático- C_{3-8} -cicloalifático, - C_{1-6} -alifático-heteroarilo, -C(=O)arilo, -C(=O)heteroarilo, o -C(=O)- C_{1-6} -alifático.

Preferentemente en particular, R_{10} representa -H o - C_{1-5} -alifático.

Para el propósito de la descripción, los radicales de hidrocarburo se dividen en radicales de hidrocarburo alifáticos por una parte y radicales de hidrocarburos aromáticos por otra parte.

Los radicales de hidrocarburo alifáticos se dividen a su vez en radicales de hidrocarburo alifáticos no cíclicos por una parte (= "alifático") y radicales de hidrocarburo alifáticos cíclicos, es decir, radicales de hidrocarburo alicíclicos, por otra parte (= "cicloalifático"). Los cicloalifáticos pueden ser monocíclicos o multicíclicos. Los radicales de hidrocarburo alicíclicos ("cicloalifático") incluyen carbociclos alifáticos puros y heterociclos alifáticos, es decir, -si no se especifica expresamente- "cicloalifático" incluye carbociclos alifático puros (por ejemplo, ciclohexilo), heterociclos alifático puros (por ejemplo, piperidilo o piperazilo) y sistemas no aromáticos multicíclicos opcionalmente mixtos (por ejemplo, decalinilo, decahidroquinolinilo). En otras palabras, el término "cicloalifático" se entiende en el presente documento con el significado de que en este término se encuadran tanto los cicloalquilos como los heterocicloalquilos, así como derivados insaturados -pero no aromáticos-. El término " C_{3-8} -cicloalifático" incluye así, entre otros, cicloalquilos de 3 a 8 miembros, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, y heterociclos no aromáticos de 3 a 8 miembros en los que uno o más átomos de carbono o grupos -(CH_2)- están sustituidos por un heteroátomo (por ejemplo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, piperidilo o piperazilo, etc.).

Los radicales de hidrocarburos aromáticos se dividen a su vez en hidrocarburos aromáticos carbocíclicos por una parte (= "arilo") y hidrocarburos aromáticos heterocíclicos por otra parte (= "heteroarilo").

La asignación de sistemas multicíclicos, al menos parcialmente aromáticos depende preferentemente de si al menos un anillo aromático del sistema multicíclico contiene al menos un heteroátomo (convencionalmente N, O o S) en el anillo. Si está presente al menos uno de estos heteroátomos en este anillo, el sistema es preferentemente un "heteroarilo" (incluso si está presente un anillo carbocíclico aromático o no aromático adicional con o sin un heteroátomo opcionalmente como anillo presente adicionalmente del sistema multicíclico); si dicho heteroátomo no está presente en ninguno de los varios anillos opcionalmente aromáticos del sistema multicíclico, el sistema es preferentemente "arilo" (incluso si está presente un heteroátomo del anillo en un anillo no aromático presente opcionalmente de forma adicional del sistema multicíclico).

Dentro de los sustituyentes cíclicos se aplica preferentemente en consecuencia la siguiente prioridad de asignación: heteroarilo > arilo > cicloalifático.

Para el objetivo de la descripción, los radicales monovalentes y polivalentes, por ejemplo, divalentes de hidrocarburo no se diferencian con respecto a la terminología, es decir, " C_{1-3} -alifático" incluye, dependiendo del sentido, por ejemplo - C_{1-3} -alquilo, - C_{1-3} -alquenilo y - C_{1-3} -alquinilo y, por ejemplo - C_{1-3} -alquilen-, - C_{1-3} -alquenilen- y - C_{1-3} -alquinilen-.

Preferentemente, "alifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo alifático, ramificado o no ramificado, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido. Si el alifático está monosustituido o polisustituido, los sustituyentes se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -NHS(=O)₁₋₂R₀, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. "Alifático" incluye así radicales de hidrocarburo acíclicos saturados o insaturados, que pueden ser de cadena lineal o ramificada, es decir, alcanilos, alqueniilos y alquiniilos. En este contexto los alqueniilos tienen al menos un doble enlace C=C y los alquiniilos tienen al menos un triple enlace C≡C. Los alifáticos monovalentes no sustituidos preferidos incluyen -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -CH₂CH₂CH₂-CH₂CH₃ y -CH₂CH₂-CH₂CH₂CH₃; pero también -CH=CH₂, -C≡CH, -CH₂CH=CH₂, -CH=CHCH₃, -CH₂C≡CH, -C≡CCH₃ y -CH=CHCH=CH₂. Los alifáticos divalentes no sustituidos preferidos incluyen -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH(CH₃)CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂CH₂CH(CH₃)-, -CH-(CH₂CH₃)CH₂- y -CH₂CH₂-CH₂CH₂-; pero también -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂CH=CH-, -CH=CHCH₂-, -CH₂C≡C- y -C≡CCH₂-. Los alifáticos monovalentes sustituidos preferidos -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CHOHCH₃, -CH₂OCH₃ y CH₂CH₂OCH₃. Los alifáticos divalentes sustituidos preferidos incluyen -CF₂-, -CF₂CF₂-, -CH₂CHOH-, -CHOHCH₂- y -CH₂CHOHCH₂-.

20 Los alifáticos preferidos particularmente son metilo, etilo, n-propilo y n-butilo.

Preferentemente, el cicloalifático es en cada caso un radical de hidrocarburo monocíclico o multicíclico, alifático (es decir, no aromático), saturado o monoinsaturado o polinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido. El número de átomos de carbono en el anillo está preferentemente en el estado indicado (es decir, un "C₃₋₈-cicloalifático" tiene preferentemente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo). Para el objetivo de la descripción, "C₃₋₈-cicloalifático" es preferentemente un hidrocarburo cíclico que tiene 3, 4, 5, 6, 7 u 8 átomos de carbono en el anillo, saturado o insaturado, pero no aromático, estando uno o dos átomos de carbono independientemente entre sí sustituidos opcionalmente por un heteroátomo S, N u O. Si el cicloalquilo es monosustituido o polisustituido, los sustituyentes se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, NHS(=O)₁₋₂R₀, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. C₃₋₈-cicloalifático se elige ventajosamente de entre el grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo, pero también tetrahidropiraniilo, dioxaniilo, dioxolanilo, morfolinilo, piperidinilo, piperazinilo, pirazolinilo y pirrolidinilo.

Ciclopentilo y ciclohexilo son C₃₋₈-cicloalifáticos preferidos particularmente.

40 Preferentemente, en relación con el "alifático" o "cicloalifático", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa una sustitución una o varias veces, por ejemplo una vez, dos veces, tres veces o cuatro veces, de uno o más átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-alquilo, -OC(=O)C₁₋₆-alquilo, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-alquilo, -N(C₁₋₆-alquil)₂, -C(=O)OC₁₋₆-alquilo o -C(=O)OH. Se prefieren los compuestos en los que "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significa alifático o cicloalifático sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes preferidos particularmente son -F, -Cl, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

Se entiende que los radicales polisustituidos significan aquellos radicales que están polisustituidos, por ejemplo di- o trisustituidos, ya sea en átomos diferentes o en los mismos átomos, por ejemplo trisustituido en el mismo átomo C, como en el caso de -CF₃ o -CH₂CF₃, o en diferentes lugares, como en el caso de -CH(OH)-CH=CH-CHCl₂. La polisustitución puede ser con los mismos o con diversos sustituyentes. A su vez, un sustituyente también puede opcionalmente estar sustituido; así -O-alifático, entre otros, también incluye -OCH₂CH₂O-CH₂CH₂-OH. Es preferible que alifático o cicloalifático estén sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Es muy preferible particularmente que alifático o cicloalifático estén sustituidos por -OH, -OCH₃ o -OC₂H₅.

Preferentemente, "arilo" en cada caso representa independientemente un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde los radicales arilo pueden opcionalmente estar fusionados con sistemas de anillos saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos adicionalmente y cada radical arilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido, donde los sustituyentes en el arilo pueden

ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo. Los arilos preferidos son fenilo, naftilo, antraceno, fenantreno, fluorantreno, fluoreno, indano y tetralino. Se prefieren particularmente fenilo y naftilo. Si el arilo es monosustituido o polisustituido, los sustituyentes en el arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo, y son elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)-NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂. Los arilos sustituidos preferidos son 2-fluorofenilo, 3-fluorofenilo, 4-fluorofenilo, 2,3-difluorofenilo, 2,4-difluorofenilo, 3,4-difluorofenilo, 2-clorofenilo, 3-clorofenilo, 4-clorofenilo, 2,3-diclorofenilo, 2,4-diclorofenilo, 3,4-diclorofenilo, 2-metoxifenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 3,4-dimetoxifenilo, 2-metilfenilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 2,3-dimetilfenilo, 2,4-dimetilfenilo y 3,4-dimetilfenilo.

Preferentemente, el heteroarilo representa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes y son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico. Preferentemente, el "heteroarilo" se elige de entre el grupo que consiste en pirrolilo, indolilo, furilo (furanilo), benzofuranilo, tienilo (tiofenilo), benzotienilo, benzotiadiazolilo, benzoaxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoaxazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolanilo, benzodioxanilo, ftalazinilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piranilo, indazolilo, purinilo, indolizínilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, carbazolilo, fenazinilo, fenotiazinilo o oxadiazolilo, donde la unión puede ser por medio de cualquier miembro del anillo deseado y posible del radical heteroarilo. Si el heteroarilo es monosustituido o polisustituido, los sustituyentes en el heteroarilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo, y son elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)-NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)-N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NH-C(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde N átomos del anillo presentes opcionalmente pueden en cada caso estar oxidados (N-óxido).

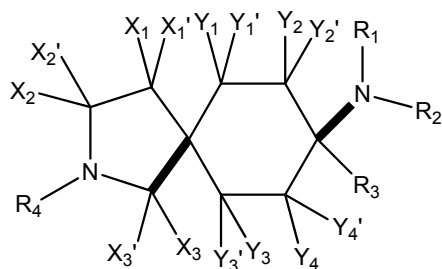
Con respecto a "arilo" o "heteroarilo", "monosustituido o polisustituido" se entiende que significan una sustitución una o varias veces, por ejemplo, dos veces, tres veces, cuatro veces o cinco veces, de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo.

Los sustituyentes en el arilo y heteroarilo se eligen preferentemente en particular en cada caso independientemente entre sí de entre -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO₂H, -NH₂, -NO₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -SH, -SR₀, -OH, -OR₀, -C(=O)R₀, -CO₂R₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₂NH₂, -SO₃H, =O o -R₀. Los sustituyentes preferidos son -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC₁₋₆-alquilo, -O-C(=O)-C₁₋₆-alquilo, -SH, -NH₂, -NHC₁₋₆-alquilo, -N(C₁₋₆-alquilo)₂, -C(=O)OC₁₋₆-alquilo o -C(=O)OH. Se prefieren los compuestos donde "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significa arilo o heteroarilo sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂. Los sustituyentes preferidos particularmente son -F, -Cl, -CH₃, -OH, -SH, -NH₂ y -C(=O)OH.

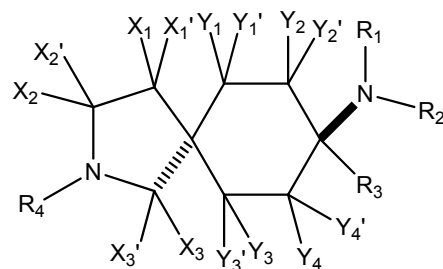
Los compuestos de acuerdo con la invención pueden estar en forma de un estereoisómero individual o una mezcla del mismo, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

Con respecto al anillo espiro, los compuestos de acuerdo con la invención son isómeros en los que el patrón de sustitución en el sistema de anillo de ciclohexano espiro puede designarse también como cis/trans, Z/E o sin/anti. Los "isómeros cis-trans" son un subgrupo de estereoisómeros (isómeros de configuración).

Los isómeros cis-trans del compuesto de la fórmula general (1) de acuerdo con la invención tienen la fórmula general (1a) o (1b):



(1a)



(1b)

La asignación de los dos estereoisómeros (1a) y (1b) de acuerdo con el patrón de sustitución en el isómero cis o trans es conocida por los expertos en la materia.

- 5 En una realización preferida el exceso de diastereómero del isómero cis es al menos el 50 % de de, más preferentemente al menos el 75 % de de, más preferentemente todavía al menos el 90 % de de, con la máxima preferencia al menos el 95 % de de y en particular al menos el 99 % de de. En otra realización preferida, el exceso de diastereómero del isómero trans es al menos el 50 % de de, más preferentemente al menos el 75 % de de, más preferentemente todavía al menos el 90 % de de, con la máxima preferencia al menos el 95 % de de y en particular al menos el 99 % de de.

Los procedimientos adecuados para la separación de los isómeros (diastereómeros) son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos que pueden mencionarse son cromatografía de columna, HPLC preparatoria y procedimientos de cristalización.

15

Por otra parte, un experto en la materia reconoce que los compuestos de acuerdo con la invención pueden ser quirales o aquirales, dependiendo del patrón de sustitución.

- Si los compuestos de acuerdo con la invención son quirales, están preferentemente en forma del racemato o en una forma concentrada de un enantiómero. En una realización preferida el exceso de enantiómero (ee) del enantiómero S es al menos del 50 % de ee, más preferentemente al menos el 75 % de ee, más preferentemente todavía al menos el 90 % de ee, con la máxima preferencia al menos el 95 % de ee y en particular al menos el 99 % de ee. En otra realización preferida el exceso de enantiómero (ee) del enantiómero R es al menos 50 % de ee, más preferentemente al menos 75 % de ee, más preferentemente todavía al menos 90 % de ee, con la máxima preferencia al menos 95 % de ee y en particular al menos 99 % de.

- Los procedimientos adecuados para la separación de los enantiómeros son conocidos por los expertos en la materia. Los ejemplos que pueden mencionarse son HPLC preparatoria en fases estacionarias quirales y conversión en productos intermedios diastereoméricos. La conversión en productos intermedios diastereoméricos puede realizarse, por ejemplo, como formación de sal con la ayuda de ácidos quirales, enantioméricamente puros. Después de la separación de los diastereómeros formados de esta manera, la sal puede convertirse de nuevo a continuación en la base libre o en otra sal.

- Si no se especifica expresamente, cualquier referencia a los compuestos de acuerdo con la invención incluye todos los isómeros (por ejemplo, estereoisómeros, diastereómeros, enantiómeros) en cualquier proporción de mezclado deseada.

- Si no se especifica expresamente, cualquier referencia a los compuestos de acuerdo con la invención incluye los compuestos libres (es decir, las formas que no están en forma de una sal) y todas las sales fisiológicamente aceptables.

- Para el objetivo de la descripción, las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de acuerdo con la invención están en forma de sales con aniones o ácidos del compuesto en particular con ácidos inorgánicos u orgánicos que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos.

45

Los ejemplos de sales fisiológicamente aceptables de ácidos particulares son sales de: ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fórmico, ácido acético, ácido oxálico, ácido succínico, ácido málico, ácido tartárico, ácido mandélico, ácido fumárico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido glutámico, ácido

sacárico, ácido monometilsebácico, 5-oxo-prolina, ácido hexano-1-sulfónico, ácido nicotínico, ácido 2-, 3- o 4-aminobenzoico, ácido 2,4,6-trimetilbenzoico, ácido α -lipoico, acetilglicina, ácido acetilsalicílico, ácido hipúrico y/o ácido aspártico. El clorhidrato, el citrato y el hemicitrato son particularmente preferidos.

- 5 Las sales fisiológicamente aceptables con cationes o bases son sales del compuesto en particular -como el anión con al menos un catión preferentemente inorgánico- que son fisiológicamente aceptables, en particular cuando se usan en seres humanos y/o mamíferos. Se prefieren particularmente sales de metales alcalinos y metales alcalinotérreos, pero también se prefieren particularmente sales de amonio, aunque en particular sales de (mono)- o (di)sodio, (mono)- o (di)potasio, magnesio o calcio.

10

Los compuestos de acuerdo con la invención se definen por sustituyentes, por ejemplo, por R_1 , R_2 y R_3 (sustituyentes de la 1ª generación), que a su vez están opcionalmente sustituidos (sustituyentes de la 2ª generación). Dependiendo de la definición, estos sustituyentes de los sustituyentes pueden estar a su vez de nuevo sustituidos (sustituyentes de la 3ª generación). Por ejemplo, si $Y_1 = -R_0$, donde $R_0 = -C_{1-8}$ -alifático (sustituyente de la 1ª generación), $-C_{1-8}$ -alifático puede estar a su vez sustituido, por ejemplo, por $-OR_0$, donde $R_0 =$ -arilo (sustituyente de la 2ª generación). El grupo funcional $-C_{1-8}$ -alifático-O-arilo procede de esta operación. -Arilo puede a su vez estar sustituido de nuevo, por ejemplo, por -Cl (sustituyente de la 3ª generación). El grupo funcional $-C_{1-8}$ -alifático-O-aril-Cl procede en conjunto de esta operación.

15

- 20 En una realización preferida, sin embargo, los sustituyentes de la 3ª generación no pueden ser sustituidos de nuevo, es decir, no existen sustituyentes de la 4ª generación.

En otra realización preferida, sin embargo, los sustituyentes de la 2ª generación no pueden ser sustituidos de nuevo, es decir, no existen ya sustituyentes de la 3ª generación. En otras palabras, en esta realización los grupos

25

funcionales para R_0 a R_{10} pueden en cada caso estar opcionalmente sustituidos, aunque los sustituyentes en particular no pueden a su vez ser sustituidos de nuevo.

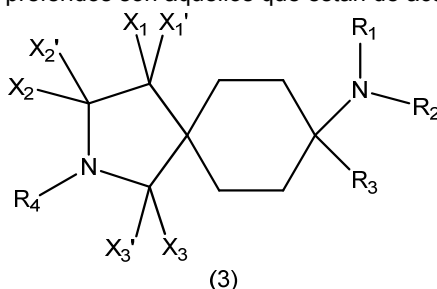
En otra realización preferida los sustituyentes de la 1ª generación ya no pueden ser sustituidos de nuevo, es decir, no existen sustituyentes de la 2ª ni sustituyentes de la 3ª generación. En otras palabras, en esta realización los

30

Los compuestos preferidos son aquellos en los que "alifático sustituido" o "cicloalifático sustituido" significa alifático o cicloalifático sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂; y "arilo sustituido" o "heteroarilo sustituido" significa arilo o heteroarilo sustituido por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅ o -N(CH₃)₂ en forma del racemato; los enantiómeros, diastereómeros, mezclas de los enantiómeros o diastereómeros o de un enantiómero o diastereómero individual; las bases y/o sales de ácidos o cationes fisiológicamente aceptables.

35

Los compuestos muy particularmente preferidos son aquellos que están de acuerdo con la fórmula general (3)

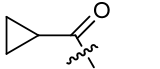
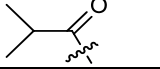
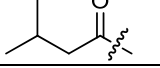
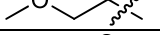
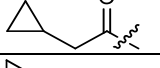
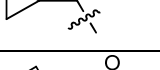
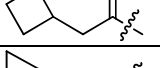
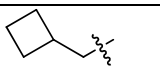
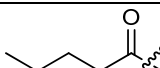
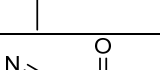
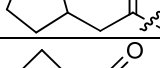
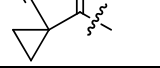
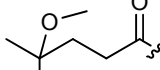
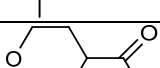
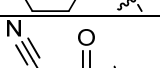


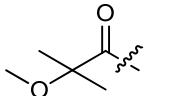
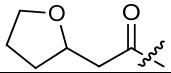
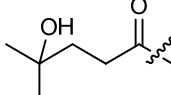
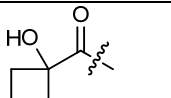
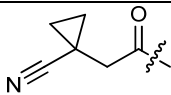
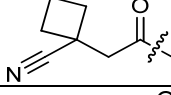
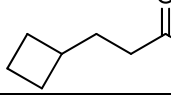
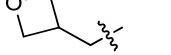
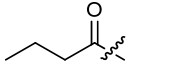
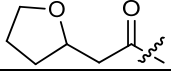
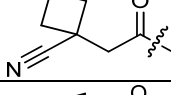
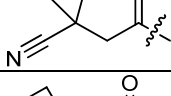
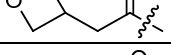
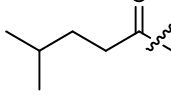
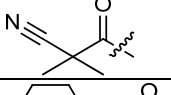
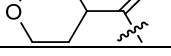
40

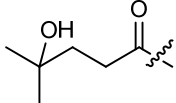
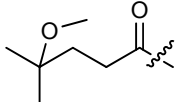
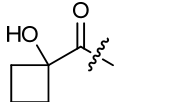
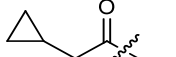
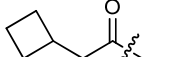
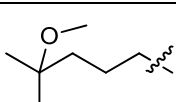
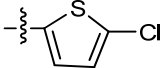
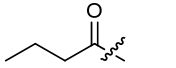
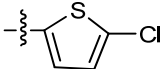
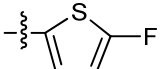
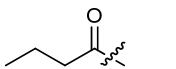
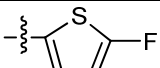
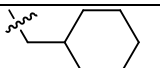
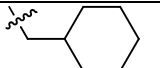
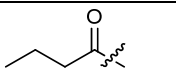
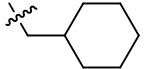
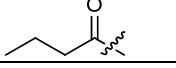
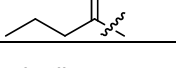
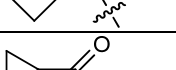
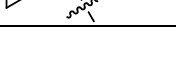
donde X_1 y X_1' representan H y los radicales R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , X_2/X_2' y X_3/X_3' tienen el siguiente significado:

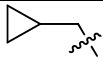
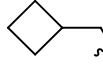
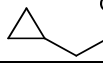
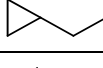
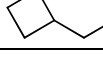
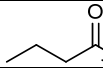
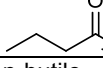
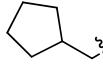
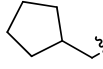
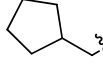
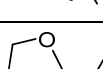
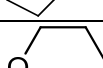
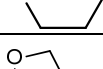
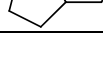
Ejemplo	R_1	R_2	R_3	X_2/X_2'	X_3/X_3'	R_4
1; 2	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	=O	H
3; 4	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	H
5; 6	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	CH ₃
7; 8	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	Acetilo
9	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	n-butilo

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
10; 11	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	
12	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	
13	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	=O	H
14; 15	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	H
16	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	=O	H
17	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	=O	H
18; 25	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	H
19	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	CH ₃
20a/b	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
21	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	n-butilo
22	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
24a/b	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	H
27	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	H/H	n-butilo
28; 29	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
30	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H
31	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
32	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
33	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	n-butilo
34	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	CH ₃
35	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
36	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
37	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
38	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
39	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
40	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
41	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
42	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
43	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	

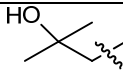
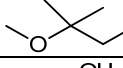
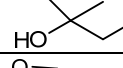
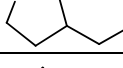
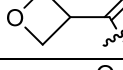
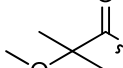
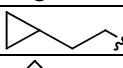
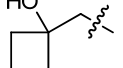
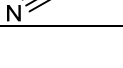
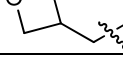
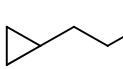
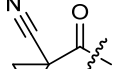
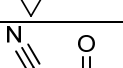
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
44	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
45	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
46	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
47	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
48	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
49	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
50	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
51	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
52	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
53	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
54	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
55	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
56	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
57	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
58	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
59	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
60	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
61	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
62	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	

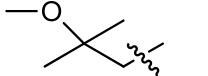
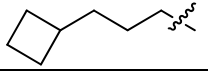
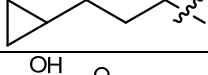
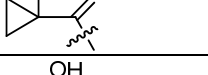
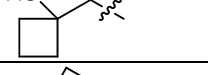
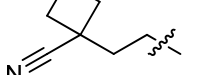
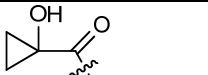
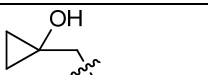
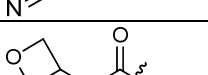
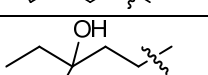
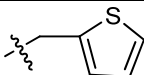
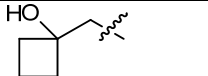
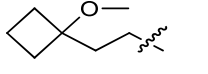
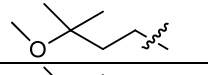
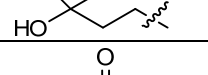
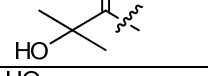
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
63	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
64	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
65	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
66	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
67	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
68	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
69	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
70	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
71	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	H
72	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
73	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	Acetilo
74	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	n-butilo
75	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
76	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
77	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
78	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
79	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
80	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
81	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	

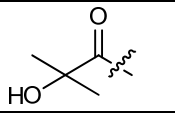
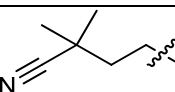
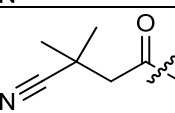
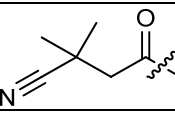
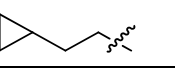
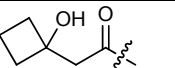
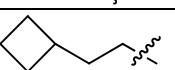
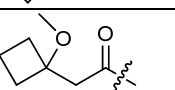
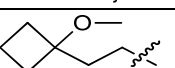
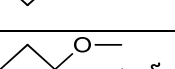
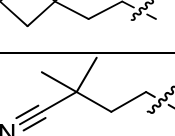
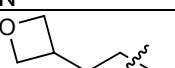
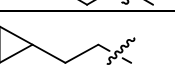
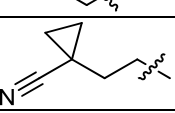
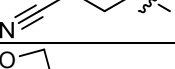
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
82	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
83	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
84	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
85	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
86	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
87	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
88	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
89	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
90	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
91	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
92	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
93	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
94	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
95	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
96	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
97	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
98	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
99	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
100	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	

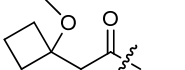
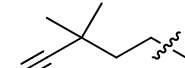
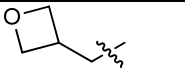
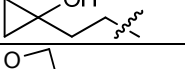
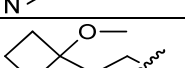
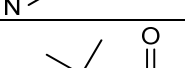
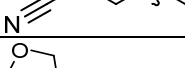
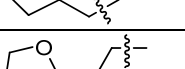
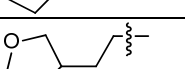
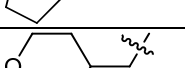
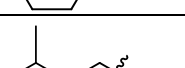
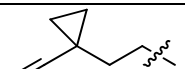
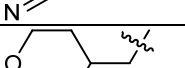
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
101	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
102	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
103	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
104	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
105	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
106; 107	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	n-butilo
108; 109	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2-tienilo	H/H	H/H	
110; 111	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Fenilo	H/H	H/H	
112; 113	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Fenilo	H/H	H/H	n-butilo
114	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	=O	CH ₃
115	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	=O	n-butilo
116	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	=O	
117	CH ₃	CH ₃		H/H	=O	H
118; 119	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	=O	CH ₃
120; 121	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	=O	n-butilo
122; 123	CH ₃	CH ₃	Bencilo	H/H	=O	
124	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	CH ₃
125	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	n-butilo
126; 127	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
128; 129	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
130; 131	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
132; 133	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
134; 135	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
136; 137	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
138; 139	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
140; 141	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
142; 143	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
144; 145	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
146; 147	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
148; 149	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
150; 151	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
152; 153	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	H
154; 155	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	CH ₃
156; 157	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	n-butilo
158; 159	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
160	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
161	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
162	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	CH ₃
163; 164	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	n-butilo
165; 166	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
167; 168	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
169; 170	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
171; 172	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
173; 174	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
175; 176	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
177; 178	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
179; 180	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
181	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
182; 183	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
184; 185	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
186; 187	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
188	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
189	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
190	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
191	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
192	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
193	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
194	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
195	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
196	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
197	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
198	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
199	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
200	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
201	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
202	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
203	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
204	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
205	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
206	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
207	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
208	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
209	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
210	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
211	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
212	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
213	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
214	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
215; 216	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
217; 218	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
219; 220	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
221; 222	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
223	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
224; 225	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	

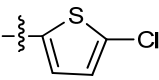
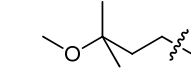
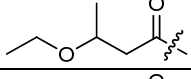
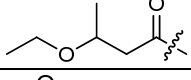
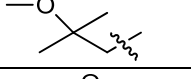
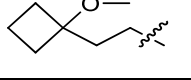
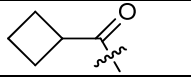
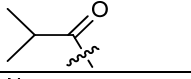
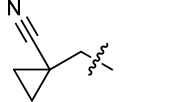
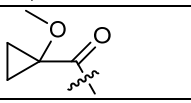
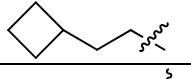
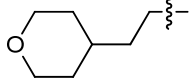
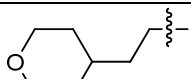
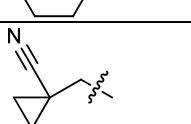
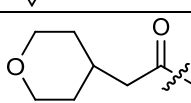
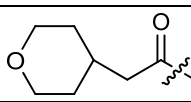
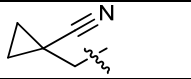
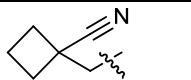
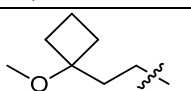
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
226	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
227	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
228	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
229	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
230; 231	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
232	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
233	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
234	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
235	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
236	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
237	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
238	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
239	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
240	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
241; 242	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
243	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
244	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
245	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
246	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	

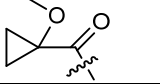
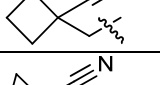
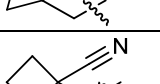
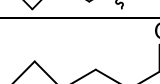
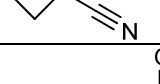
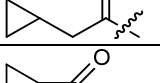
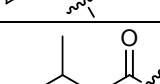
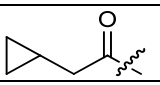
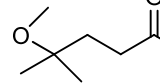
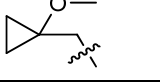
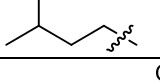
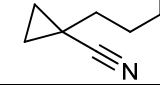
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
247	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
248	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
249	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
250	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
251; 252	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
253	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
254; 255	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
256	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
257	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
258	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
259	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
260; 261	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
262; 263	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
264	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
265	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
266	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
267	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
268	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
269; 270	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	

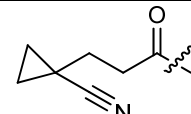
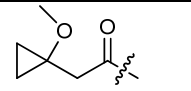
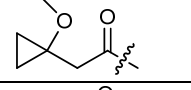
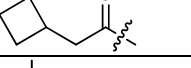
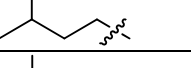
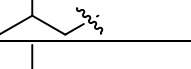
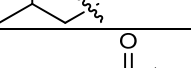
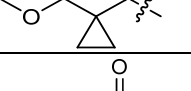
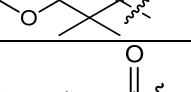
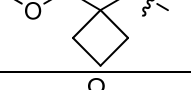
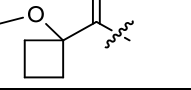
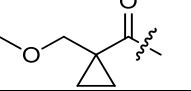
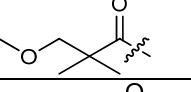
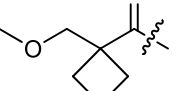
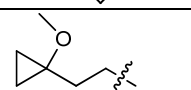
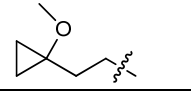
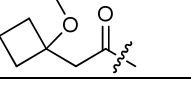
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
271	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
272	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
273	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
274	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
275	CH ₃	H	Fenilo	=O	H/H	
276	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
277	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
278	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
279; 280	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
281	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	n-butilo
282	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	CH ₃
283	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
284	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
285	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
286	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
287	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
288; 289	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
290	CH ₃	H	2-tienilo	=O	H/H	
291	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
292	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
293; 294	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
295	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
296	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
297	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
298	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
299	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
300	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
301	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
302	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
303	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
304	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
305	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
306	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
307; 308	CH ₃	H	2-tienilo	=O	H/H	
309	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
310	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
311	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
312	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
313	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
314	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
315	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
316	CH ₃	H	2-tienilo	=O	H/H	
317	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	

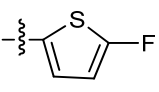
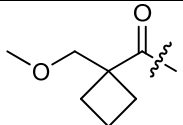
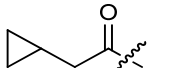
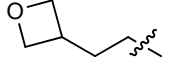
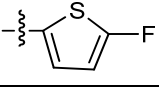
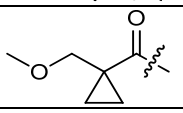
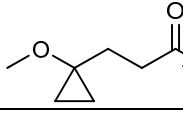
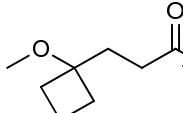
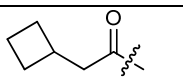
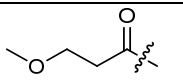
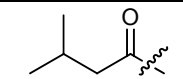
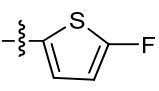
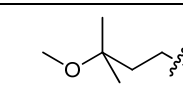
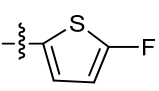
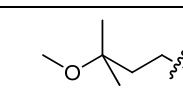
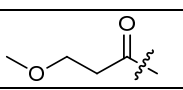
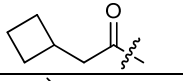
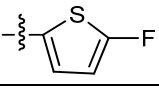
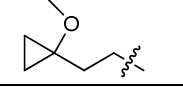
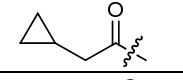
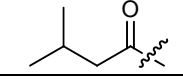
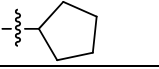
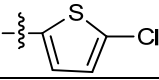
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
318	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
319	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
320	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
321	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
322	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
323	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
324	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
325	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
326	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
327	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
328	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
329	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
330	CH ₃	H	Fenilo	=O	H/H	
331	CH ₃	H	Fenilo	=O	H/H	
332	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
333	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
334	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
335	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
336	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	

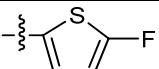
Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
337	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
338	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
339	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
340	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
341	CH ₃	H	2-tienilo	=O	H/H	
342	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
343	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
344	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
345	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
346	CH ₃	H	2-tienilo	H/H	H/H	
347	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
348	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
349	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
350	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
351	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
352	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
353	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
354	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
355	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
356	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
357	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
358	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
359	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
360	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
361	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
362	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
363	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
364	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	H/H	
365	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
366	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
367	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	H/H	
368	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	H/H	
369	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
370	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
371	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
372	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
373	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
374	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
375	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	H/H	
376	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
377	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
378	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
379	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
380	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
381	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
382	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
383	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
384	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
385	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
386	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	=O	H/H	
387	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	
388	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
389	CH ₃	CH ₃	n-butilo	H/H	H/H	
390	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
391	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
392	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
393	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
394	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
395	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
396	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
397	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
398	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
399; 400	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	
401; 402	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	
403; 404	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	
405	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
406	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
407	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
408	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
409; 410	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	
411	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
412	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
413	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	
414	CH ₃	CH ₃	Fenilo	H/H	H/H	
415	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
416	CH ₃	CH ₃	2-tienilo	H/H	H/H	
417	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
418	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	
419	CH ₃	H	2-tienilo	H/H	H/H	
420	CH ₃	H	Fenilo	H/H	H/H	
421	CH ₃	CH ₃		=O	H/H	
422	CH ₃	H	Fenilo	H/H	H/H	
423	CH ₃	H	2-tienilo	H/H	H/H	
424	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
425	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H

Ejemplo	R ₁	R ₂	R ₃	X ₂ /X ₂ '	X ₃ /X ₃ '	R ₄
426	CH ₃	CH ₃		H/H	H/H	H
427; 428	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		2-tienilo	H/H	H/H	H
429; 430	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -		Fenilo	H/H	H/H	H
431	CH ₃	CH ₃	Fenilo	=O	H/H	H
432; 433	CH ₃	CH ₃	n-butilo	=O	H/H	H

donde estos compuestos pueden estar en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, los compuestos libres y/o sus sales y/o solvatos fisiológicamente aceptables.

- 5 Los compuestos de acuerdo con la invención actúan, por ejemplo, en el receptor ORL1 relevante en relación con varias enfermedades, de manera que son adecuados como un compuesto activo farmacéutico en un medicamento.

Por tanto, la invención también proporciona medicamentos que contienen al menos un compuesto de acuerdo con la invención y opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares y/u opcionalmente compuestos activos adicionales

10 adecuados.

Los medicamentos de acuerdo con la invención opcionalmente contienen, además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados, es decir, también materiales de vehículo, rellenos, disolventes, diluyentes, tintes y/o aglutinantes, y pueden administrarse en formas de medicamento líquido a modo de soluciones en inyección, gotas o zumos, como formas de medicamentos semisólidos en forma de gránulos, comprimidos, píldoras, parches, cápsulas, apósitos/apósitos en nebulizador o aerosoles. La elección de sustancias auxiliares etc. y las cantidades de las mismas que se emplearán dependen de si el medicamento se administraría por vía oral, peroral, parenteral, intravenosa, intraperitoneal, intradérmica, intramuscular, intranasal, bucal, rectal o local, por ejemplo, en la piel, las membranas mucosas o en los ojos. Las formulaciones en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas, gránulos, gotas, zumos y jarabe son adecuadas para administración oral, las soluciones, suspensiones, formulaciones en seco fáciles de reconstituir y nebulizadores son adecuadas para administración parenteral, tópica e inhaladora. Los compuestos de acuerdo con la invención en depósito, en forma disuelta o en un apósito, opcionalmente con la adición de agentes que promueven la penetración a través de la piel, son formulaciones adecuadas para administración percutánea. Las formas de formulación que pueden usarse por vía oral o percutánea pueden liberar los compuestos de acuerdo con la invención de forma retardada. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse también en formas de depósitos parenterales a largo plazo como, por ejemplo, implantes o bombas implantadas. En principio, pueden añadirse otros compuestos activos adicionales conocidos por los expertos en la materia a los medicamentos de acuerdo con la invención.

- 30 La cantidad de compuesto activo que se administrará a los pacientes varía según el peso del paciente, el modo de administración, la indicación y la gravedad de la enfermedad. Convencionalmente se administran de 0,00005 a 50 mg/kg, preferentemente de 0,001 a 0,5 mg/kg de al menos un compuesto de acuerdo con la invención.

- 35 Para todas las formas anteriores de los medicamentos de acuerdo con la invención, es preferible en particular que el medicamento contenga también, además de al menos un compuesto de acuerdo con la invención, un compuesto activo adicional, en particular un opioide, preferentemente un opioide potente, en particular morfina, o un anestésico, preferentemente hexobarbital o halotano.

- 40 En una forma preferida del medicamento, un compuesto de acuerdo con la invención contenido en el mismo está en forma de un diastereómero y/o enantiómero puro.

El receptor ORL1 se ha identificado en particular en el episodio del dolor. Los compuestos de acuerdo con la invención pueden usarse consiguientemente para la preparación de un medicamento para el tratamiento del dolor, en particular dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

45

Por tanto, la invención proporciona también el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor, en particular dolor agudo, visceral, neuropático o crónico.

- 50 La invención proporciona también el uso de un compuesto de acuerdo con la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes asociados con estrés, depresión, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, consumo abusivo y dependencia de alcohol y/o drogas y/o

medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, acúfenos, prurito, migraña, deterioro de la audición, ausencia de motilidad intestinal, deterioro en la ingesta de alimentos, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para coadministración en tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para modulación de la actividad motora, para modulación de la secreción de neurotransmisores y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas con los mismos, para tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducción de la adicción potencial de opioides.

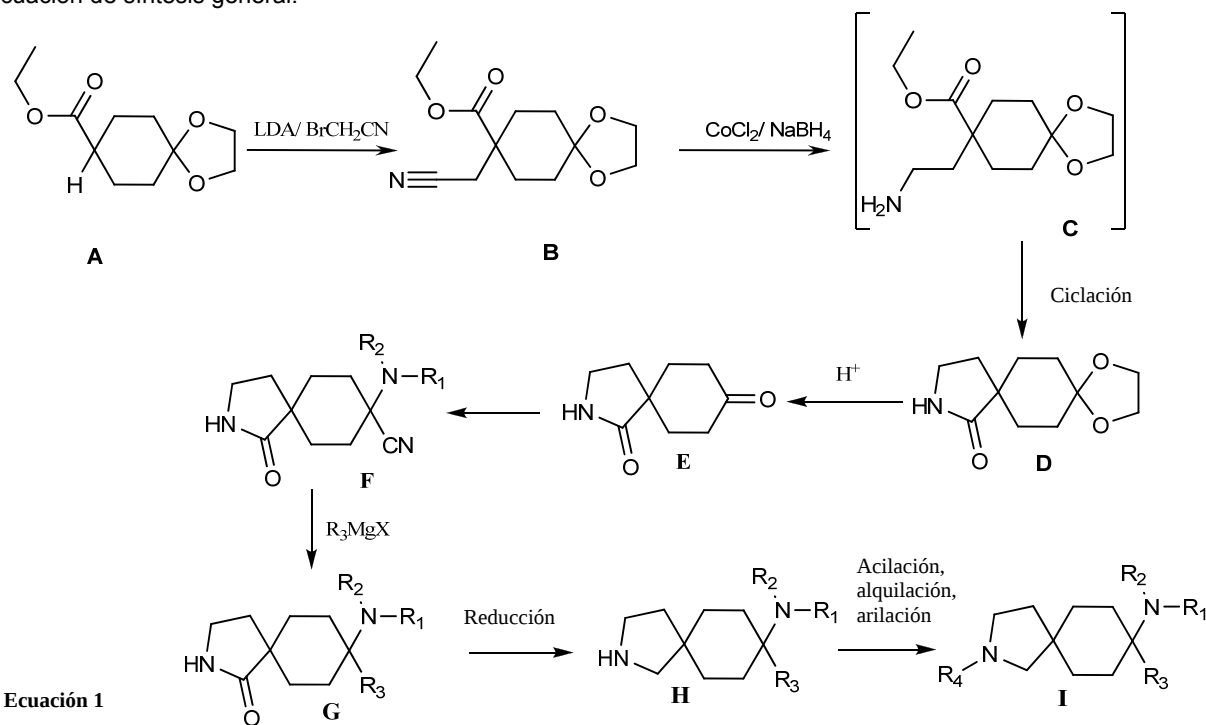
En este contexto, en uno de los usos anteriores puede ser preferible un compuesto que se use en forma de un diastereómero y/o enantiómero puro, un racemato o una mezcla no equimolar o equimolar de los diastereómeros y/o enantiómeros.

La invención proporciona también un procedimiento para el tratamiento, en particular en una de las indicaciones mencionadas anteriormente, de un mamífero no humano o un ser humano que necesita el tratamiento del dolor, en particular dolor crónico, mediante la administración de una dosis terapéuticamente activa de un compuesto de acuerdo con la invención, o de un medicamento de acuerdo con la invención.

La invención proporciona también un procedimiento para la preparación de los compuestos de acuerdo con la invención tal como se describe en la descripción y los ejemplos siguientes.

Ecuaciones de síntesis general:

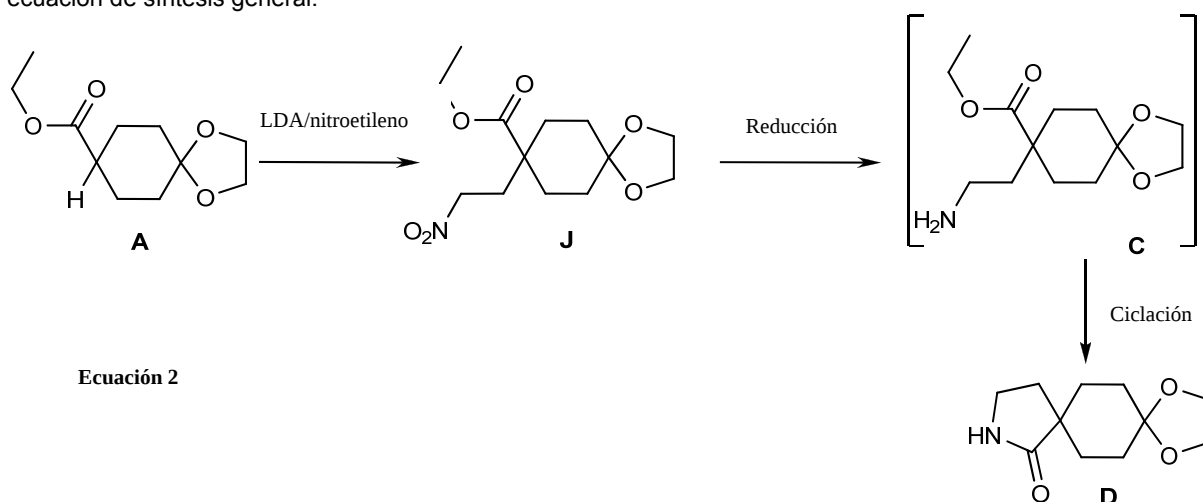
En una realización preferida la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



En la etapa 1 el compuesto A (documento WO2007079930) se convierte en el nitrilo B en condiciones básicas (documento WO2007127763; Reimann, Eberhard *et al.*, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania) (1988), 321(12), 935-41). La reducción del nitrilo B se realiza, por ejemplo, con boruro de cobalto (documento WO2007127763), con ciclación espontánea del producto C intermedio en la lactama D. La lactama D es desprotegida en condiciones ácidas (nitrato de cerio y amonio/acetonitrilo/agua (I. Márko *et al.*, Angew. Chem. 1999, 111, 3411-3413; Tetrahedron 2003, 59, 8989-8999), complejo de cloruro de paladio-bis-acetonitrilo/acetona (B. H. Lipshutz *et al.*, Tetrahedron Lett. 1985, 26, 705-708), yoduro de sodio/cloruro de cerio (III)/acetonitrilo (E. Marcantoni *et al.*, J. Org. Chem. 1997, 62, 4183-4184) y tiourea/etanol/agua (S. Majumdar, A. Bhattacharjya, J. Org. Chem. 1999, 64, 5682-5685) y a continuación se convierte en el nitrilo F en una reacción de Strecker (documentos

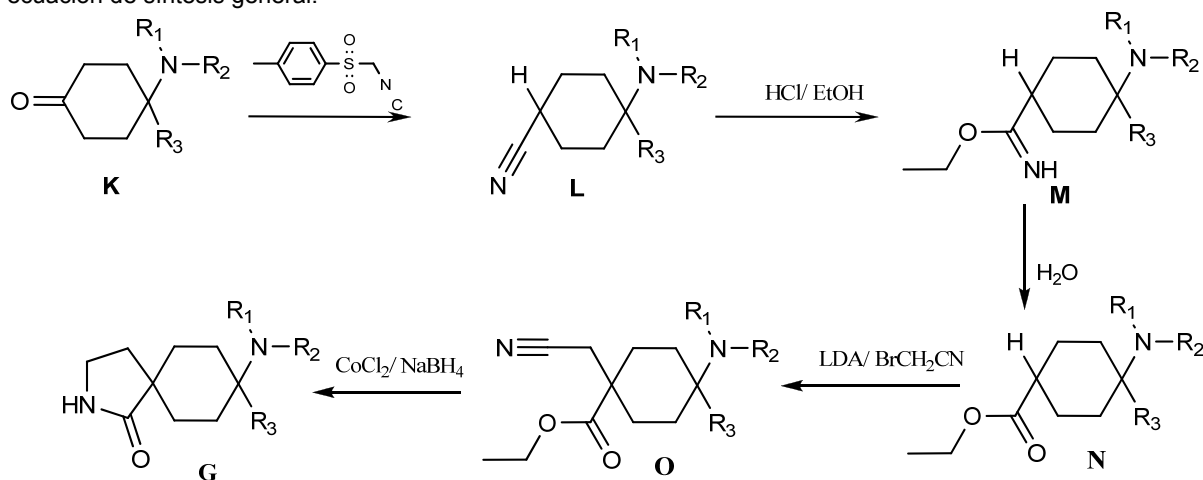
WO2008101660, WO2008009415). El nitrilo F reacciona en una reacción de Bruylants (D. Alberti *et al.*, Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006, 16, 4321-4325) con un reactivo de Grignard para proporcionar el compuesto de la fórmula general G. Los compuestos de la fórmula general G se reducen por procedimientos conocidos en la bibliografía, por ejemplo, con hidruro de aluminio y litio (Wang, Jun *et al.*, J. Am. Chem. Soc. 131(23), 8066-8076; 2009; Bhandari, Kalpana *et al.*, Chemistry & Industry (Londres, Reino Unido), (17), 547-8; 1990). Por procedimientos conocidos en la bibliografía, los compuestos de la fórmula general H se someten a alquilación (Hutchins, Robert O, Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46(17), 3571-4; 1981; Setaki, Despina *et al.*, Bioorg. Chem, 34(5), 248-273; 2006; Stamatiou, G. *et al.*; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16), 2137-2142; 2001), arilación (documentos WO2007070826, US7157456, WO2002085838) y acilación (documento WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061) en el nitrógeno. Alternativamente, el compuesto G puede también someterse primero a alquilación o arilación y posteriormente reducirse. Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general G, aunque preferentemente el diastereómero polar G.

En otra realización preferida la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



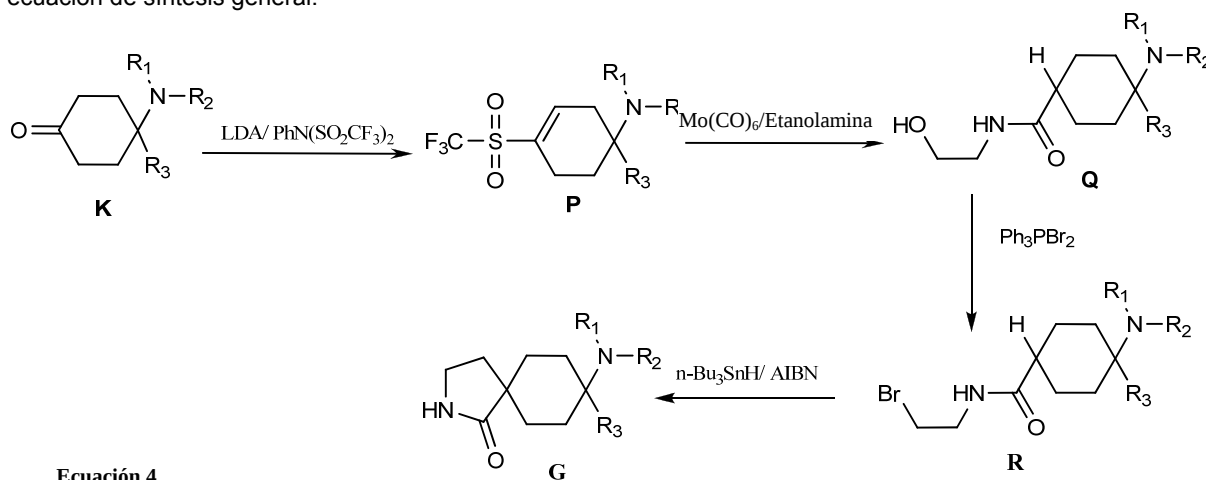
En la etapa 1 el compuesto A (documento WO2007079930) se convierte en el compuesto nitro J en condiciones básicas y a continuación se reduce (G.H. Posner, D.R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509-7530; R.J. Flintoft *et al.*, Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485-4488; E.A. Krafft *et al.*, Synthesis 2005, 3245-3252). Se lleva a cabo una reacción adicional del compuesto D tal como se describe en la ecuación 1.

En otra realización preferida la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



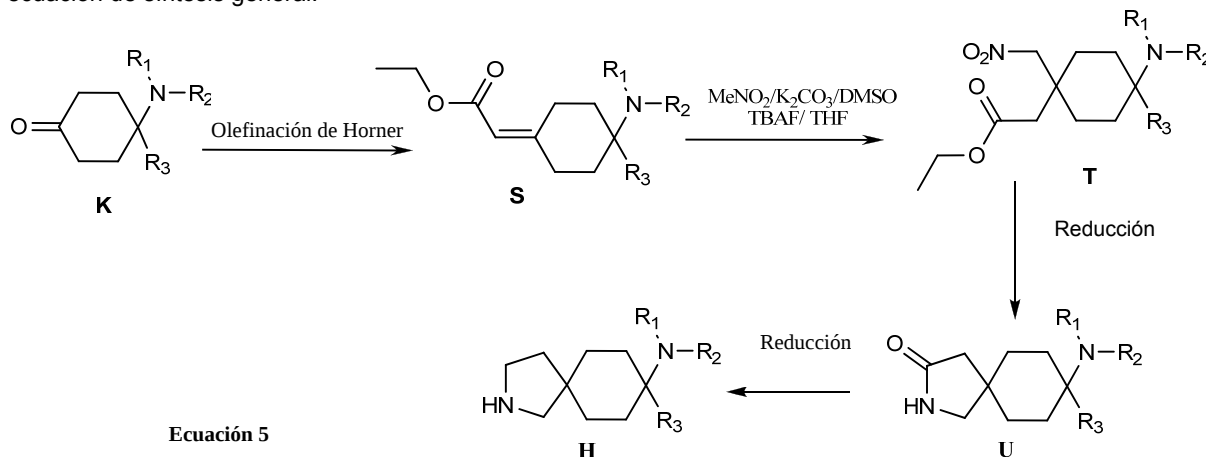
En la etapa 1 las cetonas de la fórmula general K (sintetizadas de forma análoga a los documentos WO2006/031610 y US6573386) se convierten en nitrilos de la fórmula general L con TosMIC (Van Leusen, Daan *et al.*, Organic Reactions (Hoboken, NJ, Estados Unidos), 57, 2001). El nitrilo L se convierte en el éster imido M en una reacción de Pinner (Whitlock, Gavin A. *et al.*, Bioorg. & Med. Chem. Lett. 18(9), 2930-2934, 2008; Geffken, Detlef *et al.*, Archiv der Pharmazie (Weinheim, Alemania), 321(1), 45-9; 1988) y a continuación se hidroliza (documento US2002/58687). El éster N se convierte en el nitrilo O en condiciones básicas, como el éster A en la ecuación 1. El nitrilo O se reduce en condiciones conocidas en la bibliografía y se cicla en la lactama G (documento WO2007127763). Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general G. Se lleva a cabo una reacción adicional de compuesto G tal como se describe en la ecuación 1.

En otra realización preferida la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



En la etapa 1 las cetonas de la fórmula general K (sintetizadas de forma análoga a los documentos WO2006/031610 y US6573386) se convierten en triflatos de enol (P) (documento WO2009111056). La aminocarbonilación con etanolamina procede en condiciones extremadamente ligeras (O. Lagerlund *et al.*, Tetrahedron 2009, 65, 7646-7652; A.I. Meyers *et al.*, Tetrahedron Lett. 1991, 33, 1181-1184). El alcohol Q se convierte en un derivado de bromo de la fórmula general R en condiciones conocidas en la bibliografía (Van der Mey, Margaretha *et al.*, J. Med. Chem. 45(12), 2520-2525; 2002). A continuación, se realiza una ciclación exo-trig entre un radical primario y un derivado de ácido carboxílico α,β insaturado para proporcionar el compuesto G (T.J. Murray *et al.* Tetrahedron 1995, 51, 635-640). Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general G. Se lleva a cabo una reacción adicional del compuesto G tal como se describe en la ecuación 1.

En otra realización preferida la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención se rige por la siguiente ecuación de síntesis general:



En la etapa 1 las cetonas de la fórmula general K (sintetizadas de forma análoga a los documentos WO2006/031610 y US6573386) se convierten en los compuestos S en una olefinación de Horner conocida en la bibliografía (Wadsworth, W. S, Jr. *et al.*, Organic Syntheses, 45, 1965). Los compuestos de la fórmula general S se hacen reaccionar con nitrometano en una adición de Michael para proporcionar el compuesto T (documentos US5091567; WO2008/129007; J.S. Bryans *et al.*, J. Med. Chem. 1998, 41, 1838-1845). El compuesto nitro T se reduce en condiciones conocidas en la bibliografía y se somete a ciclación in situ para proporcionar la lactama U (G.H. Posner, D.R. Crouch, Tetrahedron 1990, 46, 7509-7530; R.J. Flintoft *et al.*, Tetrahedron Lett. 1999, 44, 4485-4488; E.A. Krafft *et al.*, Synthesis 2005, 3245-3252). Mediante reducción de U se obtienen los compuestos objetivo de la fórmula general H (Wang, Jun *et al.*, J. Am. Chem. Soc, 131(23), 8066-8076; 2009; Bhandari, Kalpana *et al.*, Chemistry & Industry (Londres, Reino Unido), (17), 547-8; 1990). Por esta vía de síntesis se forman un diastereómero polar y uno no polar de la fórmula general U. Por procedimientos conocidos en la bibliografía, los compuestos de la fórmula general H se someten a alquilación (Hutchins, Robert O, Markowitz, Morris J. Org. Chem. 46(17), 3571-4; 1981; Setaki, Despina *et al.*, Bioorg. Chem, 34(5), 248-273; 2006; Stamatiou, G. *et al.*; Bioorg. & Med. Chem. Lett. 11(16), 2137-2142; 2001), arilación (documento WO2007070826, US7157456, WO2002085838) y acilación (documento WO2008034731, WO2008036755, US20070117824, WO2007030061) en el nitrógeno. Alternativamente, el compuesto U puede también someterse primero a alquilación o arilación y posteriormente reducirse.

Con respecto a detalles adicionales de la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención, en particular con respecto a la síntesis de unidades de educto adecuadas, se hace referencia además al alcance completo de los documentos WO2004/043967, WO2005/063769, WO2005/066183, WO2006/018184, WO2006/108565, WO2007/124903, WO2008/004915 y WO2008/009416. Un experto en la materia reconocerá que las unidades de educto adecuadas para la síntesis de los compuestos de acuerdo con la invención pueden prepararse de forma análoga a las ecuaciones de síntesis y los ejemplos de realización descritos en estas publicaciones.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención en más detalle, pero no deben interpretarse como limitativos.

Los rendimientos de los compuestos preparados no están optimizados. Todas las temperaturas son no corregidas. El término "éter" significa éter dietílico, "AE" acetato de etilo y "CM" cloruro de metileno. El término "equivalente" significa cantidad de sustancia equivalente, "p.f." punto de fusión o intervalo de fusión, "descomp." descomposición, "t.a." temperatura ambiente, "abs." absoluto (anhidro), "rac." racémico, "conc." concentrado, "min" minutos, "h" horas, "d" días, "%vol." porcentaje en volumen, "% peso" porcentaje en peso, y "M" es una concentración expresada en mol/l.

Se empleó gel de sílice 60 (0,040-0,063 mm) de E. Merck, Darmstadt como fase estacionaria para la cromatografía de columna. Las investigaciones de cromatografía de capa fina se realizaron con placas precubiertas HPTLC, gel de sílice 60 F 254 de E. Merck, Darmstadt. Las proporciones de mezclado de las fases móviles para las investigaciones de cromatografía se expresan siempre en volumen/volumen.

Instrucciones de síntesis

45 Ejemplo nº 1

Etapa 1: Éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico

Se añadió una solución de *n*-butil-litio 2,5 M en *n*-hexano (22 ml, 55 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (5,56 g, 55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) en argón a -78 °C y a continuación se agitó la mezcla durante 15 min a 0 °C. Se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (10,7 g, 50 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota a esta solución de color amarillo limón a -78 °C en el curso de 20 min. Se agitó la mezcla amarilla oscura durante 1,5 h a -78 °C y a continuación se añadió una solución de bromoacetronitrilo (7,16 g, 3,98 ml, 60 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1*H*)pirimidona (DMPU, 3,20 g, 3,0 ml, 25 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota. Posteriormente, la solución de color naranja se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Se añadió ácido clorhídrico 0,5 N (38 ml) a la solución ahora de color rojo parduzco y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (2 x 100 ml) y con una solución de cloruro de sodio saturada (4 x 100 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (12,1 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de

etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 6,50 g (51 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,62–1,76 (m, 6H); 2,17–2,29 (m, 2H); 2,57 (s, 2H); 3,93 (t, 4H, J = 2,2 Hz); 4,23 (q, 2H, J = 7,1 Hz).

5

Etapas 2: 1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona

Se añadió borohidruro de sodio (4,84 g, 128 mmol) en porciones a una mezcla de color frambuesa de éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (6,50 g, 25,6 mmol) y cloruro de cobalto (II) anhidro (1,66 g, 12,8 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) y agua (50 ml) en argón a 0 °C y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Durante esta operación la solución se volvió de color negro. Dado que la reacción todavía no se había completado, se añadió de nuevo cloruro de cobalto (II) (830 mg, 6,4 mmol) y borohidruro de sodio (2,42 g, 64 mmol) y se agitó la mezcla durante 24 h más. Se añadió solución de amoníaco acuosa con una concentración del 25 % (5 ml) a la mezcla de reacción y se filtró la mezcla. Se lavó el residuo en el filtro con tetrahidrofurano/agua (2:1). Se concentró el filtrado al vacío y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 4,64 g (86 %), sólido blanco que contenía todavía aprox. el 30 % de educto.

Etapas 3: 2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona

20

Se añadió ácido *p*-toluensulfónico (5,00 g, 26,3 mmol) a una solución de 1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona (4,64 g, 21,9 mmol) en metanol (75 ml) y agua (25 ml) y se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente y 24 h a 50 °C. A continuación, la mezcla de reacción se volvió alcalina con una solución de hidróxido de sodio 5 N y se concentró. Se diluyó el residuo con agua (50 ml) y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (6 x 30 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,09 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/cloruro de metileno (4:1) y acetato de etilo/cloruro de metileno/metanol (3:1:1). Las fracciones mixtas (850 mg) se purificaron de nuevo por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con éter terc-butilmetílico/metanol (14:1).

Rendimiento: 1,20 g (33 %), sólido blanco

30

Punto de fusión: 128–130 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,73–1,89 (m, 2H); 2,08–2,21 (m, 4H); 2,33 (ddd, 2H, J = 5,8, 10,2 y 15,0 Hz); 2,70 (td, 2H, J = 6,3 y 14,8 Hz); 3,41 (dt, 2H, J = 0,8 y 7,1 Hz); 3,72 (s, 1H).

Etapas 4: Dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

35

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (2,15 ml, 8,56 mmol) y 2-azaspiro[4.5]decano-1,8-diona (1,20 g, 7,17 mmol) en metanol (16 ml) a una solución de dimetilamina acuosa con una concentración del 40 % (3,6 ml, 28,7 mmol), enfriada a 0 °C, y metanol (1,6 ml). Se añadió cianuro de potasio (931 mg, 14,3 mmol) a esta mezcla y se agitó la mezcla durante el fin de semana a temperatura ambiente. Después de añadir agua (30 ml) se extrajo la solución con éter dietílico y cloruro de metileno (3 x 30 ml de cada). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,40 g (88 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35–1,67 (m, 3H); 1,76–2,09 (m, 5H); 2,18–2,31 (m, 2H); 2,33 y 2,35 (2s, 6H); 3,28–3,35 (m, 2H); 6,50 y 6,60 (2s, 1H). Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 2:1.

45

Etapas 5: 8-bencil-8-(dimetil-amino)-3-azaspiro[4.5]decano-4-ona (Ejemplo nº 1, diastereómero polar, ejemplo nº 2, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,40 g, 6,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) gota a gota a una solución de cloruro de bencilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (9,5 ml, 19 mmol) a 0 °C en argón y posteriormente se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio con una concentración del 20 % (25 ml) a la solución de reacción. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,00 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (48:1) y amoníaco al 0,25 % (25 % en agua). Las fracciones mixtas (560 mg) se purificaron de nuevo por cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/isopropanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 1 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 511 mg (28 %), aceite incoloro que también contiene aprox. el 20 % del diastereoisómero no polar.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,53–1,63 (m, 4H); 1,67–1,75 (m, 2H); 1,85–1,92 (m, 2H); 1,95 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 2,28 (s, 6H); 2,77 (s, 2H); 3,21–3,26 (m, 2H); 5,71 (br s, 1H); 7,13–7,26 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 28,2; 29,0; 35,3; 36,7; 37,4; 38,6; 41,5; 57,6; 125,7; 127,7; 130,8; 139,2; 182,6.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,3, R_t = 1,0 min.

5

Ejemplo nº 2 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 970 mg (54 %), sólido blanco

Punto de fusión: 202–204 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,05–1,19 (m, 4H); 1,67–1,80 (m, 4H); 2,00–2,14 (m, 2H); 2,30 (s, 6H); 2,62 (s, 2H); 3,15 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 5,90 (br s, 1H); 7,00–7,13 (m, 2H); 7,15–7,28 (m, 3H).

10

RMN ¹³C (CDCl₃): 26,9; 28,6; 31,6; 37,0; 38,8; 43,6; 57,1; 125,6; 127,7; 130,6; 139,3; 183,3.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,3, R_t = 2,3 min.

Ejemplo nº 3

15

(8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 3, diastereómero polar)

Se añadió una solución de 8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (663 mg, 2,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (35 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (436 mg, 11,5 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), mientras se enfriaba con hielo, y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 60 °C. Se añadió agua (300 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1 ml) y de nuevo agua (1 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de arena de mar y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

25

Ejemplo nº 3 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 588 mg (94 %), aceite incoloro

Una porción del producto en bruto (165 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (5 g, 15 x 0,9 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en agua), como resultado de lo cual se obtuvo la sustancia de ensayo (130 mg).

30

RMN ¹H (CDCl₃): 1,07–1,22 (m, 4H); 1,48 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 1,62–1,75 (m, 4H); 2,30 (s, 6H); 2,41 (s, 2H); 2,60 (s, 2H); 2,80 (br s, 1H); 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 7,08–7,11 (m, 2H); 7,14–7,26 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 30,0; 31,3; 36,7; 37,1; 41,1; 42,2; 45,5; 55,9; 57,6; 125,6; 127,7; 130,6; 139,3.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 273,4, R_t = 0,2 min.

35

Ejemplo nº 4

(8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 4, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de 8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero no polar) (700 mg, 2,44 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (463 mg, 12,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), mientras se enfriaba con hielo, y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 60 °C. Se añadió agua (300 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1 ml) y de nuevo agua (1 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de arena de mar y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

45

Ejemplo nº 4 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 640 mg (96 %), aceite incoloro

Una porción del producto en bruto (154 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (5 g, 15 x 0,9 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en agua), como resultado de lo cual se obtuvo la sustancia de ensayo (117 mg).

50

RMN ¹H (CDCl₃): 1,09–1,27 (m, 6H); 1,62–1,71 (m, 4H); 2,23 (br s, 1H); 2,29 (s, 6H); 2,58 (s, 2H); 2,61 (s, 2H); 2,82 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,09–7,26 (m, 5H).

55

RMN ¹³C (CDCl₃): 29,8; 31,3; 36,0; 36,7; 37,1; 42,4; 46,6; 57,6; 61,3; 125,5; 127,6; 130,6; 139,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 273,4, R_t = 0,3 min.

Ejemplo nº 5

(8-bencil-3-metil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 5, diastereómero polar)

60

Se añadió una solución de formalina con una concentración del 37 % (1,30 ml), ácido acético glacial (650 µl) y cianoborohidruro de sodio (205 mg, 3,2 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero polar) (207 mg, 0,76 mmol) en metanol (6,5 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Después de añadir solución de bicarbonato de magnesio saturada (20 ml) se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (220 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

10 Ejemplo nº 5 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 160 mg (73 %), sólido blanco

Punto de fusión: 89–91 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,07–1,17 (m, 2H); 1,26–1,33 (m, 2H); 1,56 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,62–1,72 (m, 4H); 2,07 (s, 2H); 2,21 (s, 3H); 2,29 (s, 6H); 2,43 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,61 (s, 2H); 7,09–7,13 (m, 2H); 7,15–7,27 (m, 3H).

15 RMN ¹³C (CDCl₃): 30,1; 33,3; 36,8; 37,2; 40,8; 41,7; 42,7; 55,6; 57,5; 66,7; 125,6; 127,7; 130,7; 139,5.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,3, R_t = 0,2 min.

Ejemplo nº 6

20 (8-bencil-3-metil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 6, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de formalina con una concentración del 37 % (1 ml), ácido acético glacial (500 µl) y cianoborohidruro de sodio (138 mg, 2,2 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (150 mg, 0,55 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Después de añadir solución de bicarbonato de magnesio saturada (20 ml) se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (199 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

30 Ejemplo nº 6 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 110 mg (70 %), sólido blanco

Punto de fusión: 57–58 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18–1,30 (m, 4H); 1,37 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,64–1,77 (m, 4H); 2,28 (s, 3H); 2,31 (s, 2H); 2,33 (s, 6H); 2,45 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,65 (s, 2H); 7,14–7,31 (m, 5H). La señal a 4,76 ppm (s) pertenece a una impureza desconocida.

35 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,4; 32,8; 36,0; 36,8; 37,1; 41,5; 42,7; 56,4; 57,5; 71,2; 74,8; 125,5; 127,7; 130,7; 139,4. Una de las señales entre 56,0 y 75,0 pertenece a una impureza desconocida.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,4, R_t = 0,2 min.

40 Ejemplo nº 7

1-[8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona (Ejemplo nº 7, diastereómero polar)

Se añadió trietilamina (203 mg, 279 µl, 2,01 mmol) y anhídrido acético (137 mg, 126 µl, 1,34 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero polar) (183 mg, 0,67 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Después de añadir cloruro de metileno (30 ml) se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio saturado con una concentración del 25 % (10 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (220 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 %.

Ejemplo nº 7 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 138 mg (65 %), aceite incoloro

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,05–1,25 (m, 4H); 1,59–1,77 (m, 6H); 1,88 y 1,98 (2 s, 3H); 2,28 y 2,30 (2 s, 6H); 2,60 y 2,63 (2 s, 2H); 2,92 y 3,05 (2 s, 2H); 3,37–3,45 (m, 2H); 7,04–7,29 (m, 5H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 22,1; 22,4; 29,7; 29,74; 29,9; 36,8; 36,9; 37,0; 37,1; 38,2; 39,8; 40,2; 42,1; 43,7; 45,7; 54,0; 55,8; 57,6; 57,62; 125,8; 126,0; 127,8; 128,0; 130,5; 130,6; 138,8; 139,1; 169,2; 169,4.

Los ajustes de señal a veces duplicados se basan en rotación con impedimento estérico.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 315,3, R_t = 2,3 min.

60

Ejemplo nº 8

1-[8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona (Ejemplo nº 8, diastereómero no polar)

- 5 Se añadió trietilamina (188 mg, 258 µl, 1,86 mmol) y anhídrido acético (126 mg, 116 µl, 1,24 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (169 mg, 0,62 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Después de añadir cloruro de metileno (40 ml) se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio saturado con una concentración del 25 % (10 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (203 mg)
- 10 se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 %.

Ejemplo nº 8 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 146 mg (75 %), aceite incoloro

- 15 RMN ¹H (CDCl₃): 1,11–1,26 (m, 4H); 1,54 y 1,52 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 1,63–1,77 (m, 4H); 1,97 y 1,98 (2 s, 3H); 2,28 y 2,95 (2 s, 6H); 2,63 (s, 2H); 3,14 y 3,19 (2 s, 2H); 3,34 y 3,38 (2 t, 2H, J = 7,2 Hz); 7,09–7,29 (m, 5H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 22,0; 22,4; 29,0; 29,1; 29,54; 29,57; 32,2; 33,6; 36,5; 36,6; 37,0; 40,2; 41,9; 44,3; 46,1; 57,6; 57,62; 58,3; 60,8; 125,6; 125,8; 127,8; 127,9; 130,6; 130,7; 139,0; 139,3; 169,1; 169,2.
 Los ajustes de señal a veces duplicados se basan en rotación con impedimento estérico.
- 20 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 315,3, R_t = 2,5 min.

Ejemplo nº 9

(8-bencil-3-butil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 9, diastereómero no polar)

- 25 Se añadió cianoborohidruro de sodio (177 mg, 2,82 mmol) y butiraldehído (86 mg, 106 µl, 1,19 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (162 mg, 0,59 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético glacial (600 µl) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 16 h más a temperatura ambiente. Después de añadir solución de bicarbonato de
- 30 magnesio saturada (20 ml) se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (202 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 %.

Ejemplo nº 9 (diastereoisómero no polar)

35 Rendimiento: 150 mg (87 %), aceite incoloro

- RMN ¹H (CDCl₃): 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,10–1,20 (m, 2H); 1,26–1,40 (m, 4H); 1,52–1,65 (m, 4H); 1,67–1,82 (m, 4H); 2,28 (s, 6H); 2,62 (s, 2H); 2,70–2,77 (m, 4H); 2,95 (br t, 2H, J = 6,5 Hz); 7,07–7,11 (m, 2H); 7,16–7,28 (m, 3H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 13,6; 20,2; 28,5; 29,2; 31,4; 33,5; 36,5; 37,0; 41,3; 53,8; 56,3; 57,3; 66,7; 125,8; 127,9; 130,6; 138,8.
- 40 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 329,4, R_t = 1,2 min.

Ejemplo nº 10

(8-bencil-3-butil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 10, diastereómero polar)

- 45 Se añadió cloruro de butirilo (134 mg, 132 µl, 1,26 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero polar) (169 mg, 0,62 mmol) y trietilamina (193 mg, 264 µl, 1,9 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 %
- 50 (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (240 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 10 (diastereoisómero polar)

55 Rendimiento: 159 mg (75 %), aceite incoloro

- RMN ¹H (CDCl₃): 0,88 y 0,93 (2 t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,04–1,23 (m, 4H); 1,53–1,77 (m, 8H); 2,04 y 2,77 (2 t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,28 y 2,30 (2 s, 6H); 2,60 y 2,63 (2 s, 2H); 2,92 y 3,06 (2 s, 2H); 3,36–3,44 (m, 2H); 7,04–7,29 (m, 5H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 13,9; 14,0; 18,3; 18,5; 29,59; 29,6; 29,8; 29,9; 36,4; 36,7; 36,8; 36,84; 37,0; 37,1; 37,9; 39,7; 40,0; 42,0; 43,7; 44,9; 54,0; 54,9; 57,61; 57,64; 125,7; 125,9; 127,8; 128,0; 130,5; 130,6; 138,8; 139,1; 171,9.
- 60 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 343,4, R_t = 2,7 min.

Ejemplo nº 11

5 (8-bencil-3-butiril-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 11, diastereómero no polar)

Se añadió cloruro de butirilo (134 mg, 132 μ l, 1,26 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (173 mg, 0,63 mmol) y trietilamina (193 mg, 264 μ l, 1,9 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (20 ml) y se lavó con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (2 x 10 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (220 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (300:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

15 **Ejemplo nº 11 (diastereoisómero no polar)**

Rendimiento: 157 mg (73 %), sólido blanco

Punto de fusión: 98-105 °C

RMN 1H ($CDCl_3$): 0,93 y 0,94 (2 t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,12–1,26 (m, 4H); 1,41 y 1,50 (2 t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,59–1,77 (m, 6H); 2,13–2,19 (m, 2H); 2,28 y 2,30 (2 s, 6H); 2,62 (s, 2H); 3,16 y 3,19 (2 s, 2H); 3,33 y 3,38 (2 t, 2H, J = 7,1 Hz); 7,09–7,28 (m, 5H).

20 RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 14,0; 14,02; 18,3; 18,4; 29,0; 29,1; 29,5; 29,6; 32,0; 33,6; 36,2; 36,5; 36,6; 36,8; 37,0; 40,0; 41,9; 44,3; 45,3; 57,6; 57,7; 58,4; 60,0; 125,6; 125,7; 127,8; 127,9; 130,6; 130,7; 139,1; 139,3; 171,6; 171,7.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 343,3, R_t = 2,9 min.

25

Ejemplo nº 12

(8-bencil-3-(ciclopentilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 12, diastereómero no polar)

30 Se añadió ciclopentanocarbaldehído (125 mg, 136 μ l, 1,3 mmol) y ácido acético glacial (500 μ l) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero no polar) (202 mg, 0,74 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Después de añadir cianoborohidruro de sodio (200 mg, 3,1 mmol) se agitó la mezcla durante 24 h a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con cloruro de metileno (20 ml), se añadió solución de bicarbonato de magnesio saturada (25 ml) y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (283 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 12 (diastereoisómero no polar)

40 Rendimiento: 192 mg (73 %), aceite incoloro

RMN 1H ($CDCl_3$): 1,11–1,29 (m, 6H); 1,37 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,45–1,80 (m, 10H); 1,98 (td, 1H, J = 15,4, 7,8 Hz); 2,29 (s, 6H); 2,39 (d, 2H, J = 7,2 Hz); 2,41 (s, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,62 (s, 2H); 7,09–7,25 (m, 5H).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 25,1; 29,4; 31,5; 32,5; 34,6; 36,7; 37,1; 38,8; 41,0; 54,7; 57,5; 62,5; 68,5; 125,6; 127,7; 130,7; 139,3.

45 LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 355,4, R_t = 2,0 min.

Ejemplo nº 13

8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Ejemplo nº 13, un diastereómero)

50

Se añadió una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (330 mg, 1,49 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota a una solución de cloruro de fenilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (2,4 ml, 4,8 mmol) a 0 °C y en argón y posteriormente se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio con una concentración del 20 % (15 ml) a la solución de reacción. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (520 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (45 g, 23 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 0,5 % (33 % en H_2O).

55

60 **Ejemplo nº 13 (un diastereómero)**

Rendimiento: 155 mg (38 %), sólido blanco
Punto de fusión: 183-185 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,30–1,37 (m, 2H); 1,61 (t, 2H, J = 13,5 Hz); 1,97 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,05 (s, 6H); 2,21 (dt, 2H, J = 3,1 y 13,1 Hz); 2,62 (br d, 2H, J = 14,4 Hz); 3,26–3,32 (m, 2H); 6,17 (br s, 1H); 7,21–7,30 (m, 1H); 7,30–7,39 (m, 4H).
RMN ¹³C (CDCl₃): 28,2 (2C); 29,3; 32,8; 37,9 (2C); 38,8 (2C); 43,1; 58,7; 126,5; 126,8 (2C); 127,5 (2C); 139,4; 182,9.
LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 273,3, R_t = 1,4 min.

Ejemplo nº 14 y Ejemplo nº 15

10

Etapas 1: *éster etílico del ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético*

Se añadió terc-butilato de potasio (1,93 g, 17,3 mmol) a una solución de éster trietilico del ácido fosfonoacético (3,86 g, 3,14 ml, 17,3 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (20 ml) en argón. Se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución de 4-(dimetilamino)-4-fenilciclohexanona (2,50 g, 11,5 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (40 ml) y posteriormente se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (50 g). Se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,39 g (100 %)

RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 2,06 (s, 6H); 2,10–2,25 (m, 5H); 2,45 (m, 1H); 2,67 (m, 1H); 3,20 (m, 1H); 4,13 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,60 (s, 1H); 7,26 (m, 1H); 7,31–7,40 (m, 4H).
LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 288,3, R_t = 2,7 min.

Etapas 2: *éster etílico del ácido (4-dimetilamino-2-nitrometil-4-fenilciclohexil)acético*

25

Se añadió nitrometano (138 mg, 122 µl, 2,26 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido (4-dimetilamino-4-fenilciclohexiliden)acético (500 mg, 1,74 mmol) y fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado (602 mg, 1,91 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agitó la mezcla durante 6 h a 70 °C. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo (1,10 g) por cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5).

Rendimiento: 453 mg (75 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (DMSO-*d*₆): El espectro muestra todas las señales requeridas. Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 3:2.

Etapas 3: *8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona* (Ejemplo nº 14, diastereómero polar, Ejemplo nº 15, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de éster etílico del ácido (4-dimetilamino-2-nitrometil-4-fenilciclohexil)acético (1,13 g, 3,24 mmol) en etanol (32 ml) a una mezcla de polvo de hierro (904 mg, 16,2 mmol), cloruro de amonio (4,33 g, 81 mmol) y agua (3,3 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 5 h a 80 °C. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol. Se alcalinizó el filtrado con una solución de bicarbonato de magnesio con una concentración del 5 % (1 ml) y a continuación se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua). La mezcla de diastereoisómeros aislada se separó por cromatografía de presión media en un cartucho PuriFlash (PF-15SIHP, 40 g) con el eluyente anterior.

Ejemplo nº 14 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 330 mg (37 %), sólido blanco

Punto de fusión: 210-215 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35–1,45 (m, 2H); 1,73–1,82 (m, 2H); 1,86–2,01 (m, 2H); 2,02 (s, 6H); 2,05 (s, 2H); 2,10–2,30 (m, 2H); 3,26 (s, 2H); 6,28 (s, 1H); 7,25–7,30 (m, 3H); 7,35–7,40 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 30,2; 32,7; 37,98; 38,0; 39,0; 43,3; 52,8; 53,4; 60,1; 126,7; 127,4; 127,7; 136,0; 177,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 273,3, R_t = 1,3 min.

Ejemplo nº 15 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 215 mg (24 %), sólido blanco

Punto de fusión: 218-223 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35–1,45 (m, 2H); 1,50–1,58 (m, 1H); 1,73–1,82 (m, 2H); 1,85–2,02 (m, 2H); 2,04 (s, 6H); 2,13–2,18 (m, 1H); 2,30 (s, 2H); 3,02 (s, 2H); 5,41 (br s, 1H); 7,27–7,32 (m, 3H); 7,36–7,41 (m, 2H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 30,2; 32,9; 38,0; 38,1; 39,2; 42,4; 53,9; 60,4; 126,6; 127,5; 127,7; 136,3; 177,6.

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 273,3, R_t = 1,6 min.

Ejemplo nº 16

5 *8-butil-8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona* (Ejemplo nº 16, un diastereómero)

Se añadió una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (390 mg, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota a una solución de cloruro de *n*-butilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (3,5 ml, 7 mmol) a 0 °C y en argón y posteriormente se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio con una concentración del 20 % (15 ml) a la solución de reacción. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (334 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (32 g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol [9:1 → 4:1 → 4:1 + amoniaco al 1 % (33 % en H₂O)]. Posteriormente se purificaron las fracciones mixtas por cromatografía de resolución rápida renovada (12 g, 18 x 1,6 cm) con cloruro de metileno/metanol [9:1 + amoniaco al 0,5 % (33 % en H₂O)].

Ejemplo nº 16 (un diastereómero)

Rendimiento: 185 mg (42 %), sólido blanco

Punto de fusión: 148-151 °C

20 RMN ¹H (CDCl₃): 0,89 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,08–1,35 (m, 10H); 1,71 (br d, 2H, J = 13,0 Hz); 1,98 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,06 (dt, 2H, J = 13,0 Hz); 2,20 (s, 6H); 3,23–3,31 (m, 2H); 6,85 (s, 1H).
RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 23,8 (2C); 26,7; 27,3; 28,4; 31,0 (2C); 32,3; 37,1 (2C); 39,0; 43,6; 55,9; 183,5.
LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 253,3, R_t = 1,5 min.

25 Ejemplo nº 17

8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Ejemplo nº 17, un diastereómero)

Se añadió una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (800 mg, 3,6 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) gota a gota a una solución de bromuro de 2-tienilmagnesio 1 M en tetrahidrofurano (11,5 ml, 11,5 mmol) a 0 °C y en argón y posteriormente se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio con una concentración del 20 % (35 ml) a la solución de reacción. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró. El producto en bruto (950 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (80 g, 17 x 3,7 cm) con cloruro de metileno/metanol [9:1 + amoniaco al 2 % (33 % en H₂O)].

Ejemplo nº 17 (un diastereómero)

Rendimiento: 840 mg (84 %), sólido amarillento

40 Punto de fusión: 168-174 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,26–1,36 (m, 2H); 1,69 (dt, 2H, J = 3,2 y 13,8 Hz); 1,99 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,10 (s, 6H); 2,20 (dt, 2H, J = 3,2 y 13,1 Hz); 2,45 (br d, 2H, J = 13,6 Hz); 3,25–3,34 (m, 2H); 6,76 (br s, 1H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 1,1 y 5,1 Hz).
RMN ¹³C (CDCl₃): 27,9 (2C); 31,9(2C); 32,5; 38,0 (2C); 38,9; 43,4; 58,4; 122,8; 123,6; 126,0; 145,4; 183,0.
45 LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 279,2, R_t = 1,3 min.

Ejemplo nº 18

Dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo nº 18, diastereómero polar)

50

Se añadió una solución de 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (714 mg, 2,56 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (490 mg, 12,9 mmol) en tetrahidrofurano (4 ml) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 18 h a 60 °C. Se enfrió la mezcla de reacción a 0 °C, agua (0,5 ml), se añadió solución de hidróxido de sodio 1 N (1 ml) y de nuevo agua (1 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró el precipitado, se añadió acetato de etilo (20 ml) al filtrado y se separaron las fases. Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se extrajo el disolvente al vacío. El residuo (570 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (30 g, 19 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (4:1) y amoniaco al 1 % (25 % en H₂O).

60 **Ejemplo nº 18 (diastereómero polar)**

Rendimiento: 280 mg (41 %), sólido oleoso blanco.

Punto de fusión: 80-84 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,38 (ddd, 2H, J = 3,6, 13,3 Hz); 1,43–1,50 (m, 1H); 1,58–1,70 (m, 2H); 1,86–2,01 (m, 2H); 2,09 (m, 9H); 2,75 (s, 2H); 2,90 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 6,84 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 1,1 y 5,1 Hz). El protón NH no pudo identificarse.

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,8 (2C); 33,7 (2C); 38,1; 39,0; 42,3; 57,8; 59,8; 123,2; 124,9; 126,1; 143,2.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 265,2, R_t = 0,5 min.

Ejemplo nº 19

10

Dimetil-(3-metil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo nº 19, diastereómero polar)

Se añadió una solución de formalina acuosa con concentración del 37 % (1 ml) y cianoborohidruro de sodio (151 mg, 2,4 mmol) a una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (160 mg, 0,6 mmol) en metanol (6 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de añadir ácido acético (0,6 ml) se agitó adicionalmente la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la solución de reacción con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio, se extrajo el disolvente al vacío y se purificó el residuo (164 mg) por cromatografía de resolución rápida (16 g, 16 x 2 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en H₂O).

Ejemplo nº 19 (diastereómero polar)

Rendimiento: 90 mg (54 %), sólido blanco

Punto de fusión: 71-72 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34–1,43 (m, 2H); 1,52 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 1,64–1,75 (m, 2H); 1,84–1,99 (m, 2H); 2,08 (s, 8H); 2,30 (s, 3H); 2,40 (s, 2H); 2,48 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 6,83 (dd, 1H, J = 1,0 y 3,5 Hz); 7,02 (dd, 1H, J = 3,5 y 5,1 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 1,0 y 5,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 33,6 (2C); 34,4; 38,1 (2C); 38,6 (br.); 41,7; 42,6 (2C); 55,9; 59,6; 68,1 (br.); 74,8; 132,2; 124,9; 126,1; 143,3 (br).

LC-MS: [MH–HNMe₂]⁺: m/z = 234,2 (100 %) y [M+H]⁺: m/z = 279,3 (8 %), R_t = 0,2 min.

Ejemplo nº 20a

1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-butan-1-ona (Ejemplo nº 20a, diastereómero polar)

35

Se añadió cloruro de butirilo (69 mg, 68 µl, 0,65 mmol) a una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (142 mg, 0,54 mmol) y trietilamina (82 mg, 0,81 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se agitó la mezcla durante 2,5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de carbonato de potasio 1 M (6 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (180 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 19 x 2 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5).

Ejemplo nº 20a (diastereómero polar)

45 Rendimiento: 140 mg (78 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,96 (ddt, 3H, J = 0,6; 4,5 y 7,4 Hz); 1,33–1,45 (m, 2H); 1,57–1,78 (m, 6H); 1,84–2,03 (m, 2H); 2,09 (d, 3H, J = 0,7 Hz); 2,12 (s, 4H); 2,22 (dd, 3H, J = 6,7 y 14,5 Hz); 3,31 (s, 1H); 3,37 (s, 1H); 3,41–3,50 (m, 2H); 6,83–6,88 (m, 1H); 7,01–7,07 (m, 1H); 7,22–7,26 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,0; 18,3; 18,4; 31,1; 31,2; 32,8; 33,4; 35,6; 36,3; 36,8; 37,1; 38,1; 40,1; 42,9; 45,0; 55,3; 56,4; 59,9; 123,3; 123,6; 124,9; 125,1; 126,1; 126,4; 171,9; 172,0. Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida.

LC-MS: [MH–HNMe₂]⁺: m/z = 290,2 (100 %) y [M+H]⁺: m/z = 335,3 (90 %), R_t = 2,7 min.

Ejemplo nº 20b

55

1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona (Ejemplo nº 20b, diastereómero no polar)

Se añadió cloruro de butirilo (63 mg, 62 µl, 0,59 mmol) a una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero no polar) (130 mg, 0,49 mmol) y trietilamina (75 mg, 103 µl, 0,74 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de

carbonato de potasio (5 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 15 min.

Se separaron las fases y posteriormente se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (160 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5).

5

Ejemplo nº 20b (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 116 mg (71 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (t, 1,5H, J = 7,4 Hz); 0,96 (t, 1,5H, J = 7,4 Hz); 1,37–1,45 (m, 2H); 1,57–1,73 (m, 4H); 1,76 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 1,86 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 2,00–2,09 (m, 4H); 2,12 (s, 6H); 2,13–2,23 (m, 2H); 3,14 (s, 1H); 3,23 (s, 1H); 3,47 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 3,52 (t, 1H, J = 7,1 Hz); 6,84 (dd, 0,5H, J = 0,8, 3,6 Hz); 6,86 (dd, 0,5H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,02 (dd, 0,5H, J = 3,6, 5,2 Hz); 7,04 (dd, 0,5H, J = 3,6, 5,2 Hz); 7,22 (dd, 0,5H, J = 0,8, 5,1 Hz); 7,24 (dd, 0,5H, J = 1,1, 5,1 Hz).

10

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,97; 13,99; 18,4; 31,0; 33,1; 36,3; 36,7; 38,07; 38,09; 40,1; 42,1; 44,1; 45,2; 56,0; 57,6; 59,9; 123,5; 124,9; 126,21; 126,26; 171,8; 171,9.

15

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 290,2 (100 %) y [M+H]⁺ = 335,3 (50 %), R_t = 2,7 min.

Ejemplo nº 21

20 *(3-butil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina* (Ejemplo nº 21, diastereómero polar)

Se añadió butiraldehído (49 mg, 61 µl, 0,68 mmol) y cianoborohidruro de sodio (147 mg, 2,34 mmol) a una solución turbia de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (137 mg, 0,52 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de añadir ácido acético (0,52 ml) se agitó la mezcla durante 2 h más a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con una solución de bicarbonato de magnesio (20 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (157 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (16 g, 16 x 2,0 cm) con metanol y amoníaco al 0,5 % (25 % en H₂O).

30

Ejemplo nº 21 (diastereómero polar)

Rendimiento: 105 mg (63 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (t, 3H, J = 7,2 Hz); 1,27–1,53 (m, 8H); 1,64–1,74 (m, 2H); 1,85–1,99 (m, 2H); 2,10 (m, 8H); 2,33–2,40 (m, 2H); 2,42 (s, 2H); 2,50 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 6,85 (td, 1H, J = 1,0 y 3,6 Hz); 7,02–7,05 (m, 1H); 7,21–7,24 (m, 1H).

35

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 20,9; 31,0; 33,8; 34,5; 38,2; 40,8; 54,0; 56,8; 59,7; 65,6; 123,2; 124,9; 126,1. Una señal de tienilo C (aprox. 143 ppm) no pudo identificarse.

LC-MS: [MH–HNMe₂]⁺: m/z = 276,3 (100 %) y [M+H]⁺: m/z = 321,3 (16 %), R_t = 0,3 min.

40 **Ejemplo nº 22**

[3-(ciclopentilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina (Ejemplo nº 22, diastereómero polar)

Se añadió una solución de ciclopentanocarbaldehído (92 mg, 0,94 mmol) en metanol (1 ml) y cianoborohidruro de sodio (204 mg, 3,24 mmol) a una solución turbia de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (diastereómero polar) (190 mg, 0,72 mmol) en metanol (6 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de añadir ácido acético (0,72 ml) se agitó la mezcla durante 3 h más a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con una solución de bicarbonato de magnesio (30 ml) y se extrajo con cloruro de metileno/2-propanol (4:1, 2 x 30 ml) y cloruro de metileno (30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (357 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (35 g, 22 x 2,5 cm) con metanol y amoníaco al 0,2 % (25 % en H₂O).

50

Ejemplo nº 22 (diastereómero polar)

Rendimiento: 179 mg (72 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,13–1,24 (m, 2H); 1,37 (ddd, 2H, J = 3,5; 10,0 y 13,3 Hz); 1,44–1,63 (m, 6H); 1,64–1,81 (m, 4H); 1,84–2,03 (m, 3H); 2,10 (s, 8H); 2,31 (d, 2H, J = 7,3 Hz); 2,41 (s, 2H); 2,49 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1 y 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 1,1 y 5,1 Hz).

55

RMN ¹³C (CDCl₃): 25,2 (2C); 31,5 (2C); 33,7 (2C); 34,3 (2C); 37,7; 38,2; 39,1; 41,0; 54,3; 59,7; 62,5; 65,6; 123,2; 124,9; 126,1; 143,2.

60

LC-MS: [MH–HNMe₂]⁺: m/z = 302,3 (100 %) y [M+H]⁺: m/z = 347,3 (30 %), R_t = 1,9 min.

Ejemplo nº 24a y Ejemplo nº 24b

Etapas 1: éster etílico del ácido (4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexiliden)acético

- 5 Se añadió terc-butilato de potasio (3,01 g, 26,9 mmol) a una solución de fosfonoacetato de trietilo (6,02 g, 5,33 ml, 26,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida absoluta (30 ml) en argón. Se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente, antes de añadir una solución de 4-(dimetilamino)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (4,0 g, 17,9 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (60 ml) absoluta, y a continuación se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo (75 g) y se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Rendimiento: 5,20 g (99 %), aceite amarillo
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 2,03–2,12 (m, 2H); 2,13 (s, 6H); 2,15–2,27 (m, 2H); 2,90–3,09 (m, 4H); 4,13 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,61 (s, 1H); 6,87 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,03 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,23 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz).
- 15 LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 249,2 (90 %), R_t = 2,8 min.

Etapas 2: éster etílico del ácido (4-dimetilamino-1-nitrometil-4-tiofen-2-il-ciclohexil)acético

- 20 Se añadió fluoruro de tetra-*n*-butilamonio trihidratado (5,10 g, 19,5 mmol) y nitrometano (5,40 g, 4,79 ml, 88,5 mmol) a una solución del producto en bruto de éster etílico del ácido (4-dimetilamino-4-tiofen-2-ilciclohexiliden)acético (5,20 g, 17,7 mmol) en tetrahidrofurano (120 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a 70 °C y a continuación durante 18 h a 45 °C. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción. El residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (1:9).
- 25 Rendimiento: 4,9 g (78 %), aceite de color naranja
- RMN ¹H (CDCl₃): 1,20–1,28 (m, 3H); 1,44–1,53 (m, 4H); 1,77–1,88 (m, 4H); 2,09 (s, 6H); 2,46 y 2,61 (2 s, 2H); 4,04–4,22 (m, 2H); 4,62 y 4,77 (s, 2H); 6,82–6,85 (m, 1H); 7,02–7,06 (m, 1H); 7,22–7,25 (m, 1H).
- LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 355,2, R_t = 2,5 min.
- Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1 que sigue estando contaminada con
- 30 aprox. el 15 % de educto.

Etapas 3: 8-(dimetilamino)-8-tiofenil-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-ona (Ejemplo nº 30, diastereómero polar, Ejemplo nº 31, diastereómero no polar)

- 35 Se añadió una solución de la mezcla de diastereoisómeros de éster etílico del ácido (4-dimetilamino-1-nitrometil-4-tiofen-2-ilciclohexil)acético (4,90 g, 13,8 mmol) en etanol (138 ml) a una mezcla de polvo de hierro (3,85 g, 69 mmol) y cloruro de amonio (18,5 g, 345 mmol) en agua (14 ml) y se calentó la mezcla durante 5 h a reflujo. A continuación, se filtró la mezcla de reacción, se añadió una solución de bicarbonato de magnesio saturada (4 ml) al filtrado y se concentró la mezcla al vacío. Se separó el residuo por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con
- 40 cloruro de metileno/metanol (10:1) y amoniaco al 1 % (32 % en agua).
- Rendimiento: 2,33 g (61 %), mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1
- La mezcla de diastereoisómeros se separó por cromatografía de presión media repetida (230 g, 3,6 x 46 cm) o cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm), siendo el material de columna usado gel de sílice esférico (PharmPrep 60 CC (40-63 µm) y siendo el eluyente usado cloruro de metileno/metanol 95:5 y amoniaco al 1 %
- 45 (32 % en H₂O). La proporción entre el peso de muestra y gel de sílice fue en cada caso de aprox. 1:200.

Ejemplo nº 24a (diastereómero polar)

Punto de fusión: 215 °C, sólido blanco

- 50 RMN ¹H (CDCl₃): 1,47–1,55 (m, 2H); 1,78–1,86 (m, 2H); 1,97–2,09 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,12 (s, 2H); 3,23 (s, 2H); 5,69 (br s, 1H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,05 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,25 (dd, 1H, J = 1,2, 5,1 Hz).
- RMN ¹³C (CDCl₃): 32,6; 32,7, 38,1; 38,8; 43,1; 53,0; 59,3; 123,4; 124,9; 126,3; 142,6; 177,5.
- LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 234,2 (100 %) y [M+H]⁺ = 279,2 (16 %), R_t = 1,3 min.

55 Ejemplo nº 24b (diastereoisómero no polar)

Punto de fusión: 213–222 °C, sólido blanco

- RMN ¹H (CDCl₃): 1,46–1,54 (m, 2H); 1,76–1,84 (m, 2H); 1,93–2,12 (m, 4H); 2,09 (s, 6H); 2,26 (s, 2H); 3,08 (s, 2H); 5,78 (br s, 1H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz).
- 60 RMN ¹³C (CDCl₃): 32,7; 32,8; 38,1; 38,9; 42,5; 53,6; 59,5; 123,4; 124,8; 124,9; 126,3; 142,7; 177,5.

LC-MS: m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 234,2$ (100 %) y $[M+H]^+ = 279,2$ (22 %), $R_t = 1,4$ min.

Ejemplo nº 25

5 *Dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina* (Ejemplo nº 25, diastereómero no polar)

Se añadió una solución de 8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero no polar) (270 mg, 0,97 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (15 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (184 mg, 4,85 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml), mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 18 h a 60 °C. A
10 continuación, se añadieron agua (755 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (2,5 ml) y de nuevo agua (2,5 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de arena de mar y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (300 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (4:1) + amoníaco al 1 % (25 % en H₂O) → metanol + amoníaco al 1 %
15 (25 % en H₂O).

Ejemplo nº 25 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 182 mg (71 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,37 (ddd, 2H, J = 3,5, 10,1, 13,5 Hz); 1,57–1,65 (m, 4H); 1,89–1,99 (m, 2H); 2,06–2,15 (m, 3H);
20 2,10 (s, 6H); 2,57 (s, 2H); 2,93 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 6,84 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,02 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,22 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,9; 33,8; 38,2; 38,4; 42,4; 46,6; 59,4; 59,9; 123,2; 125,0; 126,1; 143,0.

LC-MS: m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 220,2$ (100 %) y $[M+H]^+ = 265,3$ (48 %), $R_t = 0,2$ min.

Ejemplo nº 27

(8-bencil-3-butil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (Ejemplo nº 27, diastereómero polar)

Se añadió cianoborohidruro de sodio (177 mg, 2,82 mmol) y butiraldehído (86 mg, 106 µl, 1,19 mmol) a una solución de (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina (diastereómero polar) (162 mg, 0,59 mmol) en metanol (5 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. Después de añadir ácido acético glacial (600 µl) se agitó la mezcla durante 2 h más a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió una solución de bicarbonato de magnesio saturada (20 ml) y se extrajo la solución con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por
35 cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 27 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 158 mg (93 %), aceite incoloro

40 RMN ¹H (CDCl₃): 0,88 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,06–1,16 (m, 2H); 1,22–1,34 (m, 4H); 1,38–1,47 (m, 2H); 1,60 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,64–1,74 (m, 4H); 2,21 (s, 2H); 2,29 (s, 6H); 2,35–2,41 (m, 2H); 2,58 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,62 (s, 2H); 7,10–7,13 (m, 2H); 7,16–7,28 (m, 3H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,9; 20,7; 30,1; 30,3; 33,0; 36,8; 37,2; 39,7; 40,9; 53,2; 56,7; 57,5; 64,3; 125,6; 127,9; 130,7; 139,3.

45 LC-MS: m/z: $[M+H]^+ = 329,4$, $R_t = 0,9$ min.

Ejemplo nº 28

1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona (Ejemplo nº 28, diastereómero no polar)

50 Se añadió trietilamina (193 mg, 264 µl, 1,9 mmol) y cloruro de butirilo (134 mg, 132 µl, 1,26 mmol) a una solución de N,N-dimetil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-amina (diastereómero no polar) (160 mg, 0,62 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Después de añadir cloruro de metileno (20 ml) se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (2 x
55 20 ml) y se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (205 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 28 (diastereoisómero no polar)

60 Rendimiento: 106 mg (50 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 y 0,95 (2 t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,28–1,39 (m, 2H); 1,56–1,70 (m, 4H); 1,80 y 1,89 (2 t, 2H, J = 7,1 Hz); 1,96–2,04 (m, 2H); 2,05 (s, 6H); 2,09–2,23 (m, 4H); 3,08 y 3,17 (2 s, 2H); 3,45–3,55 (m, 2H); 7,26–7,41 (m, 5H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 13,96; 14,0; 18,4; 30,4; 30,5; 31,10; 31,11; 34,3; 36,3; 36,7; 38,0; 40,3; 42,3; 44,1; 45,2; 56,4; 58,0; 60,7; 126,7; 127,4; 127,5; 127,6; 127,7; 136,5; 171,8.

- 5 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 329,4, R_t = 2,7 min.

Ejemplo nº 29

- 10 *1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona* (Ejemplo nº 29, diastereómero polar)

Se añadió trietilamina (235 mg, 322 µl, 2,3 mmol) y cloruro de butirilo (164 mg, 161 µl, 1,5 mmol) a una solución de N,N-dimetil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-amina (diastereómero polar) (200 mg, 0,77 mmol) en cloruro de metileno anhidro (5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Después de añadir cloruro de metileno (20 ml) se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (2 x 20 ml) y se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (260 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

- 20 **Ejemplo nº 29 (diastereoisómero polar)**

Rendimiento: 218 mg (86 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,23–1,35 (m, 2H); 1,52–1,74 (m, 8H); 2,02 y 2,04 (2 s, 6H); 2,18–2,26 (m, 3H); 2,23–2,41 (br s, 1H); 3,34 y 3,41 (2 s, 2H); 3,39–3,48 (m, 2H); 7,23–7,42 (m, 5H).

- RMN ¹³C (CDCl₃): 13,7; 14,0; 18,4; 18,5; 18,9; 30,1; 30,9; 31,2; 31,5; 36,4; 36,9; 37,8; 38,0; 38,1; 40,3; 42,3; 43,9; 45,0; 55,1; 56,4; 60,8; 126,5; 126,7; 127,6; 127,63; 127,67; 127,7; 171,9; 172,0.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 329,4, R_t = 2,8 min.

Ejemplo nº 30

- 30

Etapas 1: Éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico

Se añadió una solución de *n*-butil-litio 2,5 M en *n*-hexano (11 ml, 27,5 mmol) gota a gota a una solución de diisopropilamina (2,78 g, 3,92 ml, 27,5 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) en un matraz calentado minuciosamente a -78 °C en argón. Se agitó la solución de reacción durante 15 min a 0 °C y a continuación se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió una solución de 1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxilato de etilo (5,36 g, 25 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml) gota a gota en el curso de 20 min. Se agitó la mezcla resultante durante 1,5 h a -78 °C y a continuación se añadió lentamente gota a gota una solución de bromoacetronitrilo (3,58 g, 1,99 ml, 30 mmol) y 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-(1H)pirimidona (DMPU, 1,60 g, 1,5 ml, 12,5 mmol) en tetrahidrofurano (7,5 ml). A continuación, se calentó la solución de reacción a temperatura ambiente en el curso de aprox. 3 h y se agitó durante 20 h más a temperatura ambiente. Posteriormente se añadió ácido clorhídrico 0,5 N (19 ml) a la mezcla de reacción y se separaron las fases. Se extrajo la fase acuosa con éter dietílico (3 x 50 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de bicarbonato de magnesio (2 x 100 ml) y con una solución de cloruro de sodio (4 x 100 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (5,5 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (250 g, 27 x 5,4 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (1:2).

Rendimiento: 3,60 g (57 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,29 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,62–1,76 (m, 6H); 2,17–2,29 (m, 2H); 2,57 (s, 2H); 3,93 (t, 4H, J = 2,2 Hz); 4,23 (q, 2H, J = 7,1 Hz).

- 50 *Etapas 2: 1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona*

Se añadió borohidruro de sodio (2,68 g, 71 mmol) en porciones a una mezcla de éster etílico del ácido 8-cianometil-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carboxílico (3,6 g, 14,2 mmol) y cloruro de cobalto (II) (922 mg, 7,1 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) y agua (25 ml) a 0 °C en argón. Se agitó la mezcla de reacción durante 2 d a temperatura ambiente. A continuación, se añadió solución de amoníaco con una concentración del 25 % (2,5 ml) a la mezcla de reacción y se filtró la mezcla formada. Se lavó el residuo en el filtro con tetrahidrofurano/agua (2:1). Se concentró el filtrado al vacío y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con una solución de cloruro de sodio, se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 2,50 g (83 %), sólido blanco que contenía todavía aprox. el 15 % de educto.

- 60 RMN ¹H (CDCl₃): 1,49–1,64 (m, 5H); 1,82–1,91 (m, 2H); 1,96–2,04 (m, 2H); 2,03–2,08 (m, 2H); 3,29–3,34 (m, 2H);

3,95 (s, 4H); 5,51 (br s, 1H).

Etapas 3: 3-azaspiro[4.5]decano-4,8-diona

- 5 Se añadió ácido sulfúrico acuoso con una concentración del 5 % (60 ml) a una solución de 1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona (3,48 g, 16,5 mmol) en acetona (50 ml) y se agitó la mezcla durante 1 d a temperatura ambiente. Se añadió una solución de carbonato de potasio 1 M (60 ml) a la mezcla de reacción y se concentró la mezcla al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (4 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio

10 y se concentró al vacío.

Rendimiento: 2,72 g (98 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,73–1,89 (m, 2H); 2,08–2,21 (m, 4H); 2,33 (ddd, 2H, J = 5,8, 10,2 y 15,0 Hz); 2,70 (td, 2H, J = 6,3 y 14,8 Hz); 3,41 (dt, 2H, J = 0,8 y 7,1 Hz); 3,72 (s, 1H).

15 Etapa 4: Dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (1,97 ml, 7,86 mmol) y a continuación una solución de 3-azaspiro[4.5]decano-4,8-diona (1,09 mg, 6,55 mmol) en metanol (12 ml) a una solución de dimetilamina acuosa con una concentración del 40 % (3,3 ml, 26,2 mmol), enfriada a 0 °C, y metanol (1,5 ml). Se añadió cianuro de potasio (853 mg, 13,1 mmol) a esta mezcla y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. Después de añadir agua (30 ml) se extrajo la solución con éter dietílico (3 x 30 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró, como resultado de lo cual se aisló el producto (390 mg). A continuación, se extrajo posteriormente la solución acuosa con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron los extractos combinados de cloruro de metileno con sulfato de sodio y se concentró, como resultado de lo cual se obtuvieron 820 mg del producto.

25 Rendimiento: 1,21 g (83 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,35–1,67 (m, 3H); 1,76–2,09 (m, 5H); 2,18–2,31 (m, 2H); 2,33 y 2,35 (2s, 6H); 3,28–3,35 (m, 2H); 6,50 y 6,60 (2s, 1H). Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 2:1.

Etapas 5: 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona

30 (Ejemplo nº 42, diastereómero polar)

Se calentó magnesio (292 mg, 12 mmol) y un cristal de yodo en un aparato seguro en argón hasta que se formó yodo gaseoso. Después de 10 min se añadió éter dietílico absoluto (20 ml) y cristal de yodo adicional. Se calentó la mezcla hasta el punto de ebullición y a continuación se añadió lentamente gota a gota una solución de 2-bromo-5-metiltiofeno (2,12 g, 1,35 ml, 12 mmol) en éter dietílico absoluto (20 ml) de manera que la solución continuó en ebullición. Tras el final de la adición se calentó la mezcla durante 30 min más a reflujo y a continuación se enfrió la solución a 0 °C.

- Se añadió lentamente gota a gota una solución de dimetilamino-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,06 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) a esta solución en argón enfriada con hielo y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) se extrajo el tetrahidrofurano al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificaron 160 mg del producto en bruto (1,56 g), para su liberación, por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1), como resultado de lo cual se obtuvieron 139 mg del compuesto objetivo puro. Este es el diastereoisómero polar. El resto se hizo reaccionar adicionalmente como producto en bruto.

Ejemplo nº 30 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 1,56 g (producto en bruto)

50 Punto de fusión: 173-176 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,27–1,33 (m, 2H); 1,66 (dt, J = 12,9, 3,2 Hz, 2H); 2,00 (t, J = 6,9 Hz, 2H); 2,11 (s, 6H); 2,18 (dt, J = 13,2, 3,1 Hz, 2H); 2,36–2,43 (m, 2H); 2,46 (s, 3H); 3,27–3,31 (m, 2H); 6,21 (br s, 1H); 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 6,65–6,67 (m, 1H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 15,2; 28,0; 31,8; 32,6; 37,9; 38,7; 43,3; 58,5; 123,6; 124,7; 137,2; 143,1; 182,8.

55 LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 248,2, R_t = 2,5 min.

Ejemplo nº 31

Dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina

60 (Ejemplo nº 31, diastereómero polar)

Se añadió una solución de 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (1,40 g, 4,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (456 mg, 12 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) en un aparato calentado minuciosamente, mientras se enfriaba con hielo, y a continuación se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Se añadió agua (857 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (2,1 ml) y de nuevo agua (2,1 ml) a la solución de reacción, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de arena de mar y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificaron 160 mg del producto en bruto (1,18 g), para su liberación, por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1) → metanol + amoníaco al 1 % (25 % en agua), como resultado de lo cual se obtuvieron 80 mg del compuesto objetivo, que contenía todavía impurezas mínimas.

Ejemplo nº 31 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 1,18 g (producto en bruto), aceite viscoso amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,37–1,41 (m, 2H); 1,47 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 1,57–1,65 (m, 2H); 1,85–1,91 (m, 2H); 2,00–2,16 (m, 2H, solapado); 2,11 (s, 6H); 2,47 (s, 3H); 2,75 (s, 2H); 2,91 (t, J = 7,1 Hz, 2H); 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 6,67–6,68 (m, 1H). El protón NH no pudo identificarse.
 RMN ¹³C (CDCl₃): 15,3; 32,9; 33,6; 38,2; 42,4; 46,1; 57,9; 59,9; 64,2; 124,3; 124,9; 137,6; 140,8.
 LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 234,2, R_t = 0,7 min.

Ejemplo nº 32

1-[8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
 (Ejemplo nº 32, diastereómero polar)

Se añadió cloruro de butirilo (91 mg, 90 µl, 0,86 mmol) a una solución de 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (diastereómero polar) (200 mg, 0,72 mmol) y trietilamina (110 mg, 152 µl, 1,1 mmol) en cloruro de metileno absoluto (10 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se ajustó la mezcla de reacción a pH 9-10 con una solución de carbonato de potasio 1 M y se agitó durante 15 min. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (230 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PharmPrep 60 CC, 40-63 mm, 10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (4:1).

Ejemplo nº 32 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 153 mg (63 %), aceite viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94–0,98 (m, 3H); 1,35–1,46 (m, 2H); 1,58–1,71 (m, 6H); 1,81–1,95 (m, 2H); 2,10 (s, 2H); 2,13 (s, 4H); 2,19 (m, 4H); 2,46 (d, J = 1,0 Hz, 1H); 2,47 (d, J = 1,0 Hz, 2H); 3,30 (s, 1,3H); 3,36 (s, 0,7H); 3,42–3,49 (m, 2H); 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 0,3H); 6,62 (d, J = 3,5 Hz, 0,7H); 6,66 (dd, J = 3,4; 1,1 Hz, 0,3H); 6,69 (dd, J = 3,4; 1,1 Hz, 0,7H).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 14,0; 15,3; 18,3; 31,2; 31,3; 32,6; 33,3; 36,3; 36,9; 37,3; 38,1; 40,1; 42,0; 43,9; 45,0; 55,2; 56,2; 60,1; 60,4; 124,3; 124,6; 124,9; 125,2; 137,7; 138,0; 171,8; 171,9.
 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
 LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 304,3, R_t 3,0 min.

Ejemplo nº 33

3-butil-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
 (Ejemplo nº 33, diastereómero no polar)

Se agitó una mezcla de 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar) (200 mg, 0,72 mmol) y terc-butilato de potasio (92 mg, 0,82 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) durante 40 min a temperatura ambiente, antes de añadir yodobutano (151 mg, 94 µl, 0,82 mmol) y se realizó la agitación durante 18 h más a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (190 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) + amoníaco al 1 % (25 % en H₂O).

Ejemplo nº 33 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 130 mg (54 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,22–1,33 (m, 2H); 1,39–1,50 (m, 4H); 1,70–1,79 (m, 2H); 1,92–2,08 (m,

4H); 2,10 (s, 6H); 2,32 (s, 2H); 3,04 (s, 2H); 3,22 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 6,84 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 13,7; 20,0; 29,3; 32,7; 32,9; 35,6; 38,1; 42,0; 43,8; 58,6; 59,5; 123,4; 124,9; 126,2; 142,8; 173,5.

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 290,3 (100 %) y [M+H]⁺ = 335,3 (33 %), R_t = 2,9 min.

5

Ejemplo nº 34

8-(dimetilamino)-3-metil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

(Ejemplo nº 34, diastereómero no polar)

10

Se agitó una mezcla de 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar) (200 mg, 0,72 mmol) y terc-butilato de potasio (92 mg, 0,82 mmol) en *N,N*-dimetilformamida (5 ml) durante 40 min a temperatura ambiente, antes de añadir yoduro de metilo (116 mg, 51 µl, 0,82 mmol) y se realizó la agitación durante 5 h más a temperatura ambiente. Dado que la reacción no estaba completa, se añadió de nuevo terc-butilato de potasio (40 mg, 0,36 mmol) y yoduro de metilo (58 mg, 25 µl, 0,41 mmol) y se agitó la mezcla durante 18 h más a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la mezcla de reacción con acetato de etilo (50 ml) y se lavó con agua (3 x 10 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) + amoniaco al 1 % (25 % en H₂O).

20

Ejemplo nº 34 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 124 mg (59 %), sólido blanco

Punto de fusión: 88-94 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,40–1,49 (m, 2H); 1,68–1,78 (m, 2H); 1,90–2,07 (m, 4H); 2,08 (s, 6H); 2,29 (s, 2H); 2,77 (s, 3H); 3,04 (s, 2H); 6,82 (dd, 1H, J = 0,9, 3,4 Hz); 7,02 (dd, 1H, J = 3,6, 5,0 Hz); 7,21 (dd, 1H, J = 0,8, 5,1 Hz).

25

RMN ¹³C (CDCl₃): 29,5; 32,6; 32,9; 35,3; 38,1; 43,4; 59,4; 61,0; 123,4; 124,9; 126,2; 142,7; 173,7.

LC-MS: m/z: [MH-HNMe₂]⁺ = 248,2 (100 %) y [M+H]⁺ = 293,3 (50 %), R_t = 2,2 min.

Ejemplo nº 35

30

[3-butil-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina

(Ejemplo nº 35, diastereómero polar)

Se añadió butiraldehído (61 mg, 75 µl, 0,84 mmol), ácido acético (650 µl) y cianoborohidruro de sodio (184 mg, 2,9 mmol) sucesivamente a una solución de dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina (diastereómero polar) (180 mg, 0,65 mmol) en metanol absoluto (5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió solución de bicarbonato de potasio saturada (30 ml) a la mezcla de reacción y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno/2-propanol (4:1) (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (186 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PharmPrep 60 CC, 40-63 mm, 10 g, 20 x 1,5 cm) con metanol que contenía amoniaco al 1 % (25 % en H₂O).

40

Ejemplo nº 35 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 106 mg (49 %), aceite viscoso incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (t, J = 7,3 Hz, 3H); 1,27–1,52 (m, 8H); 1,62–1,69 (m, 2H); 1,78–1,93 (m, 2H); 2,02–2,05 (m, 2H); 2,11 (s, 6H); 2,34–2,38 (m, 2H); 2,41 (s, 2H); 2,46 (d, J = 1,1 Hz, 3H); 2,49 (d, J = 6,9 Hz, 2H); 6,61 (d, J = 3,5 Hz, 1H); 6,67 (qd, J = 3,3, 1,0 Hz, 1H).

45

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 15,3; 20,9; 31,1; 33,6; 34,6; 38,2; 40,8; 54,0; 56,8; 59,8; 65,6; 124,3; 124,9; 137,5.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 335,2, R_t = 1,6 min.

50

Ejemplo nº 41

1-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-2-metoxietanona

Se disolvió dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina (Ejemplo nº 31) (0,28 g, 1,00 mmol) y trietilamina (0,33 ml, 2,40 mmol) en THF abs. (5 ml) en argón, se añadió cloruro de metoxiacetilo (0,11 ml, 0,13 g, 1,20 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 d. Para continuar la mezcla de reacción se concentró hasta sequedad al vacío, se recogió el residuo en cloruro de metileno y se lavó la mezcla con una solución de NaHCO₃ saturada (2 x 25 ml) y agua (2x 25 ml). Se secó la fase orgánica sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo obtenido se purificó por medio de un cartucho PuriFlash 430 e Interchim 15 µm x 25 g

60

con cloroformo/metanol (100:0 → 0:100).

Rendimiento: 120 mg (34 %)

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34–1,41 (2 H, m); 1,53–1,68 (4 H, m); 1,94 (2 H, m); 2,10 (2 H, s); 2,17 (6 H, s); 2,44 (3 H, m); 3,27 (1 H, s); 3,36–3,41 (4 H, m); 3,47 (2 H, t); 3,97 (2 H, d); 6,64 (2 H, m).

5

Etapa 2: [3-(2-metoxietil)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina (Ejemplo n° 58, diastereómero polar)

Se añadió LiAlH₄ (26 mg, 0,68 mmol) a una solución de 1-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-2-il]-2-metoxietanona (0,12 g, 0,34 mmol) en THF abs. (5 ml) en argón y se agitó la mezcla a reflujo durante 1 h. Para continuar se hidrolizó la mezcla de reacción con unas gotas de agua a 0 °C. A continuación, se agitó posteriormente la suspensión durante 1 h. Se filtró la solución sobre un sinterizado de arena de mar, se enjuagó la arena con THF y cloruro de metileno y se concentró al vacío la solución combinada.

15 **Ejemplo n° 41 (diastereoisómero polar)**

Rendimiento: 62 mg (54 %)

RMN ¹H (CDCl₃): 1,34–1,42 (2 H, m); 1,50 (2 H, t); 1,66 (2 H, m); 1,81 (2 H, bs); 2,05 (1 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,45 (5 H, s); 2,54 (2 H, t); 2,60 (2 H, t); 3,33 (3 H, s); 3,46 (2 H, t); 6,60 (1 H, m); 6,65 (1 H, m).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 337,2, R_t = 1,1 min.

20

Ejemplo n° 48

2-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona (Ejemplo n° 48, diastereómero polar)

25 Se añadió carbonildiimidazol (365 mg, 2,25 mmol) a una solución de ácido ciclopropilacético (180 mg, 174 µl, 1,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a reflujo (evolución de CO₂). Se añadió una solución de dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina (Ejemplo n° 18) (397 mg, 1,5 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a la solución y se agitó la mezcla durante 2 h a reflujo. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en acetato de etilo (30 ml) y se extrajo la solución con agua (3 x 20 ml).

30 Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5).

Ejemplo n° 48 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 280 mg (54 %), aceite pardo

35 RMN ¹H (CDCl₃): 0,12–0,19 (2 H, m); 0,55 (2 H, ddd, J = 8,1, 5,8 y 4,6 Hz); 1,03–1,14 (1 H, m); 1,34–1,45 (2 H, m); 1,58–1,63 (1,4 H, m); 1,64–1,72 (3 H, m); 1,85–2,03 (2,6 H, m); 2,09 (3 H, s); 2,13 (3 H, br s); 2,17–2,20 (3 H, m); 3,29 (1,2 H, s); 3,38 (0,8 H, s); 3,41 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 3,49 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 6,85 (0,4 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 6,86–6,88 (0,6 H, m); 7,03 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,06 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,24–7,28 (0,6 H, m).

40 RMN ¹³C (CDCl₃): 4,4; 4,4; 6,8; 6,9; 31,1; 31,2; 32,8; 33,0; 33,3; 35,6; 37,2; 38,0; 38,1; 39,5; 39,9; 40,0; 42,0; 43,9; 45,0; 55,3; 56,4; 60,0; 123,4; 123,8; 124,9; 125,4; 126,1; 126,4; 143,5; 171,4; 171,5.

Los espectros de RMN muestran a veces un conjunto de señales duplicadas (rotámeros).

LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 302,3 (100 %) y [M+H]⁺ = 347,3 (50 %), R_t = 2,8 min.

45 **Ejemplo n° 92**

8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Ejemplo n° 92, un diastereoisómero)

50 Se añadió una solución de bromuro de ciclohexilmetilmagnesio 0,5 M en tetrahidrofurano (63,2 ml, 31,6 mmol) gota a gota a una solución de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (2 g, 9,03 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (75 ml) a 0 °C y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio saturada (90 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 25 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (2,4 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida 55 (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (98:2) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo n° 92 (un diastereoisómero)

Rendimiento: 1,20 g (46 %), sólido blanco

Punto de fusión: 190–193 °C

60 RMN ¹H (CDCl₃): 0,88–1,00 (2 H, m); 1,06–1,27 (8 H, m); 1,32 (2 H, dt, J = 14,1 y 3,4 Hz); 1,54–1,74 (7 H, m); 2,03

(2 H, t, J = 7,0 Hz); 2,08 (2 H, dt, J = 13,2 y 3,2 Hz); 2,16 (6 H, s); 3,26–3,31 (2 H, m); 6,04 (1 H, br s).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 26,2; 26,7; 27,0; 28,9; 32,0; 32,9; 33,5; 36,0; 36,9; 37,7; 38,1; 38,8; 43,8; 56,4; 183,5.
 Se aisló solo un diastereoisómero.
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 293,2, baja actividad UV.

5

Ejemplo nº 93*Etapas 1: (8-ciclohexilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)dimetilamina*

- 10 Se añadió una solución de 8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Ejemplo nº 158, un diastereoisómero) (1,05 g, 3,59 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (683 mg, 18 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C y agua (700 µl). A continuación, se añadió gota a gota una solución de hidróxido de sodio 1 N (1,4 ml) y de nuevo agua (1,4 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se agitó la suspensión durante 1 h a
- 15 temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de sulfato de sodio. Se lavó el residuo en el filtro con tetrahidrofurano y se concentró el filtrado al vacío.
 Rendimiento: 884 mg (99 %), aceite incoloro
 RMN ¹H (CDCl₃): 0,89–1,01 (2 H, m); 1,06–1,45 (9 H, m); 1,50–1,74 (10 H, m); 1,80–1,90 (2 H, m); 2,17 (6 H, s); 2,64 (2 H, s); 2,94 (2 H, t, J = 7,1 Hz). El protón NH no pudo identificarse.

20

Etapas 2: 1-[8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona (Ejemplo nº 159, un diastereómero)

- Se añadió cloruro de butirilo (193 mg, 190 µl, 1,80 mmol) a una solución de (8-ciclohexilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)dimetilamina (420 mg, 1,5 mmol) y trietilamina (230 mg, 315 µl, 2,26 mmol) en cloruro de metileno anhidro (15 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (15 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 5 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (515 mg) se purificó
- 30 por cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,8 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 93 (un diastereoisómero)

Rendimiento: 448 mg (85 %), aceite incoloro

- 35 RMN ¹H (CDCl₃): 0,88–1,01 (5 H, m); 1,05–1,46 (10 H, m); 1,52–1,91 (13 H, m); 2,157 y 2,164 (6 H, 2 s); 2,12–2,25 (2 H, m); 3,17 (1,2 H, s); 3,25 (0,8 H, s); 3,46 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); (1,2 H, t, J = 7,2 Hz).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 14,0; 18,4; 18,5; 26,2; 26,5; 28,7; 29,2; 29,8; 30,3; 33,1; 33,2; 35,9; 36,1; 36,2; 36,8; 37,1; 37,7; 37,9; 40,3; 42,0; 44,3; 45,2; 57,1; 57,2; 59,5; 171,77; 171,84.
 Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).
- 40 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 349,3, baja actividad UV.

Ejemplo nº 95*Etapas 1: 8-ciclopentilmetil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona*

45

- Se añadió una solución de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,96 g, 8,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) gota a gota a una solución de yoduro de ciclopentilmetilmagnesio (aprox. 32 mmol) en una atmósfera de argón a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 18 h a temperatura ambiente y a continuación se añadió solución de cloruro de amonio saturada (80 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se separaron
- 50 las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (1,88 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).
 Rendimiento: 519 mg (21 %), sólido blanco
 RMN ¹H (CDCl₃): 0,98–1,10 (2 H, m); 1,10–1,17 (2 H, m); 1,30–1,40 (4 H, m); 1,42–1,84 (9 H, m); 2,01 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,17 (6 H, s); 3,28 (2 H, dd, J = 13,9 y 0,8 Hz); 6,51 (1 H, s).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 25,2; 27,2; 29,1; 32,2; 35,3; 36,1; 36,9; 38,9; 43,8; 56,2; 183,3.

55

Etapas 2: (8-ciclopentilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)dimetilamina

- 60 Se añadió una solución de 8-ciclopentilmetil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (539 mg, 1,93 mmol) en

tetrahidrofurano anhidro (20 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (368 mg, 9,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C y Posteriormente se añadió agua (377 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (754 µl) y de nuevo agua (754 µl) gota a gota, mientras se enfriaba con hielo. Se agitó la suspensión durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de sulfato de sodio, se lavó el residuo en el filtro con tetrahidrofurano y se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 463 mg (90 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,00–1,12 (2 H, m); 1,17–1,27 (2 H, m); 1,31–1,95 (17 H, m); 2,18 (6 H, s); 2,64 (2 H, s); 2,93 (2 H, t, J = 7,0 Hz). La señal NH no pudo identificarse.

RMN ¹³C (CDCl₃): 25,0; 29,8; 31,8; 35,1; 36,0; 36,7; 37,2; 37,4; 42,6; 46,6; 56,9; 60,7.

Etapa 3

[3-butil-8-(ciclopentilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina (Ejemplo n° 164, un diastereómero)

Se añadió cloruro de butirilo (114 mg, 112 µl, 1,07 mmol) a una solución de (8-ciclopentilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-il)dimetilamina (237 mg, 0,89 mmol) y trietilamina (136 mg, 187 µl, 1,34 mmol) en cloruro de metileno anhidro (10 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (9 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 15 min a temperatura ambiente. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (307 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo n° 95 (un diastereoisómero)

Rendimiento: 206 mg (68 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 (1,5 H, t, J = 7,4 Hz); 0,95 (1,5 H, t, J = 7,4 Hz); 1,00–1,14 (2 H, m); 1,20–1,30 (2 H, m); 1,32–1,84 (20 H, m); 2,10–2,24 (7 H, m); 3,17 (1 H, s); 3,25 (1 H, s); 3,45 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 3,50 (1 H, t, J = 7,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,0; 18,4; 25,1; 28,8; 29,5; 29,8; 30,2; 33,0; 35,0; 35,1; 35,2; 35,5; 35,7; 36,1; 36,2; 36,5; 36,8; 36,9; 37,0; 37,2; 40,3; 42,2; 44,3; 45,3; 56,7; 56,8; 57,1; 59,5; 171,76; 171,84.

Los espectros RMN muestran a veces conjuntos de señales duplicados (rotámeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 335,3, baja actividad UV.

Ejemplo n° 106 y Ejemplo n° 107

Etapa 1: 10-butil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona

Se añadió terc-butilato de potasio (3,19 g, 28,4 mmol) a una solución de sustancia D (ecuación 1) (5,0 g, 23,7 mmol) en N,N-dimetilformamida (40 ml), después de lo cual precipitó un precipitado, y a continuación se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió yoduro de n-butilo (5,23 g, 3,23 ml, 28,4 mmol) a la suspensión y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en acetato de etilo (100 ml) y se lavó la solución con agua (3 x 40 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 5,30 g (84 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,22–1,34 (2 H, m); 1,42–1,50 (4 H, m); 1,53–1,62 (2 H, m); 1,81–1,88 (2 H, m); 1,91 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,93–2,02 (2 H, m); 3,26 (4 H, t, J = 7,0 Hz); 3,92–3,95 (4 H, m).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 268,3, R_t = 3,3 min.

Etapa 2: 10-butil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecano

Se añadió una solución de 10-butil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecan-9-ona (5,22 g, 19,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (40 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (2,95 g, 77,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (20 ml), mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 66 h a 50 °C. A continuación, se añadió con cuidado a la mezcla agua (2,95 ml), solución de hidróxido de sodio con una concentración del 15 % (2,95 ml) y de nuevo agua (8,85 ml), mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de arena de mar y se lavó el residuo con tetrahidrofurano. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 4,83 g (98 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,26–1,36 (2 H, m); 1,40–1,49 (2 H, m); 1,55–1,66 (10 H, m); 2,33–2,38 (4 H, m); 2,53 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,92 (4 H, s).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 254,4, R_t = 2,0 min.

Etapa 3: 2-butil-2-azaspiro[4.5]decan-8-ona

Se agitó una solución de 10-butil-1,4-dioxa-10-azadispiro[4,2,4,2]tetradecano (4,83 g, 19,1 mmol) en ácido sulfúrico con una concentración del 5 % (50 ml) durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se lavó la solución de reacción con éter dietílico (3 x 20 ml) con el fin de extraer las sustancias neutras presentes. A continuación, se

5 alcalinizó la fase acuosa (pH ~9) con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas de la extracción alcalina con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,54 g (89 %), aceite amarillo

10 RMN ¹H (CDCl₃): 0,92 (3 H, t, J = 6,9 Hz); 1,34 (2 H, qd, J = 14,3 y 7,2 Hz); 1,43–1,52 (2 H, m); 1,76 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,87 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,31–2,38 (4 H, m); 2,39–2,44 (2 H, m); 2,49 (2 H, s); 2,62 (2 H, t, J = 6,9 Hz).

Etapas 4: 2-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo

Se añadió ácido clorhídrico 4 N (4,23 ml) y a continuación una solución del producto en bruto de 2-butil-2-azaspiro[4.5]decano-8-ona (3,54 g, 16,9 mmol) en metanol (20 ml) a una solución de dimetilamina acuosa con una

15 concentración del 40 % (10,4 ml, 75,3 mmol), enfriada a 0 °C, y metanol (4,7 ml). Se añadió cianuro de potasio (2,67 g, 40 mmol) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (75 ml) a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (6 x 15 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

20 Rendimiento: 4,27 g (96 %), aceite amarillo.

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros.

RMN ¹H (CDCl₃): Están presentes todas las señales características.

Etapas 5: [2-butil-8-(iminofenilmetil)-2-azaspiro[4.5]decano-8-il]-dimetilamina

25 Se añadió una solución de feniltio 1,8 M en éter di-n-butílico (4,2 ml, 7,6 mmol) gota a gota a una solución de 2-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,0 g, 3,8 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (40 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (10 ml) y solución de cloruro de sodio (10 ml), se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno

30 (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,59 g (> 100 %, producto en bruto)

Se siguió haciendo reaccionar el producto sin purificación previa.

RMN ¹H (DMSO-d₆): Están presentes todas las señales características (dos diastereoisómeros).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 342,3, R_t = 0,6 min.

35

Etapas 6: [3-butil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decano-8-il]-fenilmetanona (Ejemplo n° 180, diastereómero polar y Ejemplo n° 181, diastereómero no polar)

Se acidificó una solución del producto en bruto de [2-butil-8-(iminofenilmetil)-2-azaspiro[4.5]decano-8-il]-dimetilamina

40 (1,57 g, máx. 3,8 mmol) en tetrahidrofurano/agua (1:1, ~20 ml) con ácido fórmico (5 ml) y se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró el tetrahidrofurano al vacío y se extrajo el residuo acuoso con acetato de etilo (3 x 10 ml). Los extractos acuosos ácidos combinados se alcalinizaron con una solución de hidróxido de sodio 1 N y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados de la extracción alcalina con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de

45 resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con cloroformo/metanol (95:5) y ácido acético al 1 %. Para obtener las bases libres de los lotes de producto particulares, se concentraron al vacío en cada caso las fracciones, se recogieron los residuos en una solución de carbonato de potasio 1 M y se extrajeron las suspensiones con cloruro de metileno (3 x 10 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Ejemplo n° 106 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 250 mg (19 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,88 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,24–1,37 (4 H, m); 1,39–1,54 (4 H, m); 1,62–1,71 (4 H, m); 2,03–2,09 (2 H, m); 2,26 (2 H, s); 2,31 (6 H, s); 2,32–2,37 (2 H, m); 2,57 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 7,33–7,39 (2 H, m); 7,43–7,49 (1 H, m); 8,21–8,25 (2 H, m).

50 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 343,4, R_t = 2,2 min.

Ejemplo n° 107 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 170 mg (13 %), aceite amarillo

60 RMN ¹H (CDCl₃): 0,92 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,27–1,38 (4 H, m); 1,46–1,65 (8 H, m); 2,06–2,12 (2 H, m); 2,32 (6 H, s); 2,47–2,52 (2 H, m); 2,55 (s, 2 H); 2,63 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 7,34–7,39 (2 H, m); 7,44–7,49 (1 H, m); 8,20–8,24 (2 H,

m).

LC-MS: m/z: $[M+H]^+$ = 343,4, R_t = 2,2 min.

Ejemplo nº 117

5

8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona (Ejemplo nº 117, un diastereómero)

Se añadió lentamente una suspensión de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,76 g, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (75 ml) gota a gota a una suspensión 0,5 M de bromuro de 5-cloro-2-tienilmagnesio (5,29 g, 48 ml, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano en argón, formándose una solución clara. A continuación, se agitó la solución durante toda la noche a 50 °C. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (100 ml) se extrajo el tetrahidrofurano al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,45 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (97:3).

Ejemplo nº 117 (un diastereoisómero)

Rendimiento: 1,47 g (59 %), sólido amarillo.

Punto de fusión: 198-201 °C

20 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,28–1,34 (2 H, m); 1,61–1,68 (2 H, m); 2,01 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,12 (6 H, s); 2,17 (2 H, dt, J = 13,1 y 3,1 Hz); 2,32–2,40 (2 H, m); 3,28–3,32 (2 H, m); 5,90 (1 H, br s); 6,60 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,83 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 27,9; 31,5; 32,7; 37,9; 38,7; 43,1; 58,9; 123,1; 125,2; 127,4; 144,4; 182,4.

LC-MS: m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 268,2, R_t = 2,6 min.

25

Ejemplo nº 152

8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 152, diastereómero polar)

30 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (diastereoisómero polar) (900 mg, 2,3 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se añadió cloruro de metileno (30 ml) al residuo y se lavó la mezcla con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (622 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (14:1) y amoníaco al 0,5 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 152 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 502 mg (75 %), sólido blanco

40 Punto de fusión: 198-201 °C

RMN 1H ($CDCl_3$): 1,46–1,54 (2 H, m); 1,72–1,80 (2 H, m); 1,85–2,10 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,25 (2 H, s); 2,45 (3 H, d, J = 1,0 Hz); 3,07 (2 H, s); 5,72 (1 H, br s); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66–6,69 (1 H, m).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 15,2; 32,6; 32,8; 38,2; 38,9; 42,3; 53,7; 59,7; 124,5; 125,0; 137,9; 177,4.

LC-MS: m/z: $[MH-HNMe_2]^+$ = 248,3 (100 %) y $[M+H]^+$ = 293,3 (10 %), R_t = 2,2 min.

45

Ejemplo nº 153

8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 153, diastereómero no polar)

50 Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 251, diastereoisómero no polar) (820 mg, 2,09 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se añadió cloruro de metileno (30 ml) al residuo y se lavó la mezcla con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (530 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 153 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 425 mg (70 %), sólido blanco

60 RMN 1H ($CDCl_3$): 1,46–1,56 (2 H, m); 1,74–1,84 (2 H, m); 1,86–2,09 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,115 (2 H, s); 2,47 (3 H,

d, J = 1,1 Hz); 3,22 (2 H, s); 5,78 (1 H, br s); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,67–6,69 (1 H, m).
 RMN ^{13}C (CDCl_3): 15,2; 32,6; 38,1; 38,8; 43,2; 52,7; 59,4; 124,5; 124,9; 137,9; 140,0; 177,4.
 LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 293,3, R_t = 2,2 min.

5 Ejemplo nº 162

Etapa 1: 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

- Se añadió una suspensión de 8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (536 mg, 2,4 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) gota a gota a una solución de cloruro de fenilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano (3 ml, 6 mmol), enfriada a 0 °C, en argón y a continuación se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (15 ml) se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.
- 15 Rendimiento: 601 mg (92 %), sólido blanco (producto en bruto)
 Mezcla de diastereoisómeros: relación polar : no polar = 1:2.
 La proporción de diastereoisómeros se determinó con la ayuda de los singletes del grupo HN-CH_2 a 3,27 (diastereoisómero polar) y 3,02 ppm (diastereoisómero no polar) en el espectro RMN ^1H .

20 Etapa 2: éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxílico

- Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (4,05 g, 18,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y 4-dimetilaminopiridina (206 mg, 1,69 mmol) a una solución de 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (4,60 g, 16,9 mmol) en acetonitrilo anhidro (300 ml) y tetrahidrofurano anhidro (100 ml) y se agitó la mezcla durante 3 d a temperatura ambiente. Dado que la reacción no estaba completa, se añadió de nuevo una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,00 g, 9 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a 50 °C y durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se extrajo el disolvente al vacío, se disolvió el residuo en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó la solución con agua (3 x 50 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (7,00 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).
- 30 Diastereoisómero no polar
 Rendimiento: 1,40 g (22 %), sólido blanco
 Punto de fusión: 174–176 °C
 RMN ^1H (CDCl_3): 1,34–1,42 (2 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,72–1,82 (2 H, m); 1,96–2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,10–2,24 (2 H, m); 2,25 (2 H, s); 3,61 (2 H, s); 7,26–7,31 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m).
 35 RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,1; 30,0; 32,2; 34,3; 38,0; 45,8; 56,6; 60,1; 82,8; 126,8; 127,4; 127,8; 150,1; 173,4.
 LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 373,4, R_t = 2,6 min.
 Diastereoisómero polar
 Rendimiento: 1,26 g (20 %), sólido blanco
 40 Punto de fusión: 176–181 °C
 RMN ^1H (CDCl_3): 1,34–1,44 (2 H, m); 1,48 (9 H, s); 1,68–1,77 (2 H, m); 1,90–2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,15–2,30 (2 H, m); 2,48 (2 H, s); 3,36 (2 H, s); 7,28–7,32 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m).
 RMN ^{13}C (CDCl_3): 28,0; 29,8; 32,3; 34,5; 38,0; 44,9; 57,6; 60,3; 60,5; 82,7; 126,8; 127,5; 127,8; 136,2; 150,1; 173,4.
 LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 373,4, R_t = 3,0 min.

45 Etapa 3: 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero no polar)

- Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero no polar) (1,46 g, 3,9 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.
- 50 Rendimiento: 1,03 g (96 %), sólido blanco
 Punto de fusión: > 260 °C
 55 RMN ^1H (CDCl_3): 1,37–1,46 (2 H, m); 1,76–1,84 (2 H, m); 1,90–2,02 (2 H, br s); 2,04 (6 H, s); 2,06 (2 H, s); 2,15–2,27 (2 H, br s); 3,27 (2 H, s); 5,60 (1 H, s); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m).

Etapa 4: 8-(dimetilamino)-3-metil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 162, diastereómero no polar)

- 60 Se añadió terc-butilato de potasio (74 mg, 0,66 mmol) a una suspensión de 8-dimetilamino-8-fenil-2-

- azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero no polar) (150 mg, 0,55 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y N,N-dimetilformamida anhidra (3 ml) y se agitó la mezcla durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió yoduro de metilo (94 mg, 41 μ l, 0,66 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró la solución al vacío. Después de añadir acetato de etilo (50 ml) se lavó la mezcla con agua (3 x 20 ml). A continuación, se extrajo la fase orgánica con ácido fórmico con una concentración del 5 % (3 x 20 ml). Se ajustaron las fases ácidas acuosas combinadas a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio 5 N y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.
- 10 **Ejemplo nº 162 (diastereoisómero no polar)**
 Rendimiento: 120 mg (76 %), sólido blanco
 Punto de fusión: 145-148 °C
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,33–1,42 (2 H, m); 1,70–1,78 (2 H, m); 1,85–2,02 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,13–2,25 (2 H, m); 2,83 (3 H, s); 3,34 (2 H, s); 7,24–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m).
- 15 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,7; 30,2; 33,1; 35,5; 38,0; 44,2; 60,1; 60,5; 126,7; 127,4; 127,7; 173,8.
 LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 287,4, R_t = 1,3 min.

Ejemplo nº 186

20 *Etapa 1: 2-[3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-metilbutil]-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona*

- Se agitó una suspensión de hidróxido de sodio en polvo secada al vacío (106 mg, 2,64 mmol) en dimetilsulfóxido absoluto (5 ml) durante 40 min a temperatura ambiente. A continuación, se le añadió 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (Ejemplo nº 152, etapa 3, diastereómero no polar) (180 mg, 0,66 mmol), antes de añadir una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutilo (272 mg, 0,73 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml), y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió de nuevo una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutilo (136 mg, 0,37 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (100 ml) a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se recogió repetidamente el residuo en tolueno (3 x 10 ml) y cada vez se concentró la mezcla de nuevo al vacío.
- 30 El producto en bruto (420 mg, > 100 %) se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación previa.

35 *Etapa 2: 8-dimetilamino-2-(3-hidrox-3-metilbutil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona* (Ejemplo nº 186, diastereómero no polar)

- Se añadió ácido clorhídrico 2 N (7,5 ml) a una solución del producto en bruto de 2-[3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-metilbutil]-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero no polar) (420 mg, máx. 0,66 mmol) en metanol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se alcalinizó la mezcla de reacción con una solución de carbonato de potasio 1 M y se extrajo el metanol al vacío. Se extrajo el residuo acuoso con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (4:1).

45 **Ejemplo nº 186 (diastereoisómero no polar)**

- Rendimiento: 105 mg (44 %), sólido blanco
 Punto de fusión: 114-119 °C
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,25 (6 H, s); 1,30–1,41 (2 H, m); 1,63–1,68 (2 H, m); 1,69–1,79 (2 H, m); 1,91–2,03 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,13–2,24 (4 H, m); 2,28–2,45 (1 H, br s); 3,27 (2 H, s); 3,37–3,42 (2 H, m); 7,25–7,30 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m).
- 50 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,6; 30,2; 32,8; 35,8; 38,0; 38,8; 40,1; 44,5; 58,3; 60,1; 69,5; 126,7; 127,4; 127,7; 136,4; 174,0.
 LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 314,3 (82 %) y [M+H]⁺ = 359,3 (100 %), R_t = 2,3 min.

Ejemplo nº 187

55 *Etapa 1: 2-[3-(terc-butildimetilsilaniloxi)-3-metilbutil]-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona*

- Se agitó una suspensión de hidróxido de sodio en polvo secada al vacío (106 mg, 2,64 mmol) en dimetilsulfóxido absoluto (5 ml) durante 40 min a temperatura ambiente. A continuación, se le añadió 8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (180 mg, 0,66 mmol) y se añadió una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-

butildimetilsililoxi)-3-metilbutilo (272 mg, 0,73 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml). Después de 2 h a temperatura ambiente se añadió de nuevo una solución de 4-metilbencenosulfonato de 3-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutilo (136 mg, 0,37 mmol) en dimetilsulfóxido (2 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió agua (100 ml) a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se recogió repetidamente el residuo en tolueno (3 x 10 ml) y cada vez se concentró la mezcla de nuevo al vacío. El producto en bruto (450 mg, > 100 %) se hizo reaccionar adicionalmente sin purificación previa.

Etapla 2: 8-dimetilamino-2-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (Ejemplo nº 187, diastereómero polar)

Se añadió ácido clorhídrico 2 N (7,5 ml) a una solución del producto en bruto de 2-[3-(terc-butildimetilsililoxi)-3-metilbutil]-8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero polar) (450 mg, máx. 0,66 mmol) en metanol (20 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se alcalinizó la mezcla de reacción con una solución de carbonato de potasio 1 M y se extrajo el metanol al vacío. Se extrajo el residuo acuoso con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (4:1). El lote de productos (150 mg) obtenido por este procedimiento contenía 3-metil-1,3-butanodiol como impureza y se purificó de nuevo por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1).

Ejemplo nº 187 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 120 mg (51 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,21 (6 H, s); 1,32–1,40 (2 H, m); 1,56–1,61 (2 H, m); 1,67–1,74 (2 H, m); 1,88–2,00 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,15–2,29 (2 H, m); 2,34 (2 H, s); 3,02 (2 H, s); 3,31–3,36 (2 H, m); 7,24–7,30 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 29,5; 30,0; 33,0; 35,9; 38,0; 38,6; 40,0; 43,6; 59,2; 60,7; 69,5; 126,7; 127,6; 127,8; 136,2; 174,0.
 LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 314,3 (100 %) y [M+H]⁺ = 359,4 (55 %), R_t = 2,6 min.

Ejemplo nº 213

30

Etapla 1: éster metílico del ácido 3-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)propiónico

Se añadió acetato de metilo (2,00 g, 2,16 ml, 24 mmol) a una solución del Ejemplo nº 21 (320 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) y se agitó la mezcla durante 3 d a 150 °C. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo (365 mg) por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 0,5 % (25 % en agua).

Rendimiento: 274 mg (65 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,33–1,41 (2 H, m); 1,51 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,65–1,74 (2 H, m); 1,87–2,00 (2 H, m); 2,10 (8 H, s); 2,44 (2 H, s); 2,47–2,56 (4 H, m); 2,70–2,75 (2 H, m); 3,68 (3 H, s); 6,85 (1 H, d, J = 3,0 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,23 (1 H, br d, J = 4,8 Hz).

Etapla 2: 1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-etilpentan-3-ol (Ejemplo nº 213, diastereómero polar)

Se añadió tetra-isopropilato de titanio (45 mg, 48 µl, 0,16 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 3-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)propiónico (274 mg, 0,78 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en argón. A continuación, se añadió lentamente gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio 0,3 M (7,8 ml, 2,34 mmol) en éter dietílico en el curso de 1 h y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se añadió ácido sulfúrico acuoso con una concentración del 5 % (5 ml) a la solución de color amarillo miel y se agitó la mezcla vigorosamente. Se estableció el pH 10 por adición de solución de carbonato de potasio 2 M y se extrajo la mezcla con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (250 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 213 (diastereoisómero polar)

Rendimiento: 85 mg (29 %), aceite

RMN ¹H (CDCl₃): 0,84 (6 H, t, J = 7,5 Hz); 1,31–1,58 (10 H, m); 1,64–1,74 (2 H, m); 1,88–1,98 (2 H, m); 2,00–2,09 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,48 (2 H, s); 2,58 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 2,64–2,69 (2 H, m); 6,25 (1 H, br s); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,21 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 8,1; 26,9; 30,9; 33,5; 33,9; 37,2; 38,1; 40,9; 52,2; 53,5; 59,6; 65,5; 74,9; 123,2; 124,8; 126,1;

143,1.

LC-MS: m/z : $[M+H]^+ = 379,4$, $R_t = 1,9$ min.**Ejemplo nº 214**

5

Etapas 1: 8-dimetilamino-8-tiofen-2-ilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

Se calentó cloruro de litio (269 mg, 6,33 mmol) por medio de una pistola de aire caliente en un matraz Schlenk en alto vacío durante 10 min. A continuación, se añadió magnesio (220 mg, 9,05 mmol) y se calentó la mezcla una vez más durante 10 min por medio de una pistola de aire caliente en alto vacío. A continuación, se añadió tetrahidrofurano absoluto (1,5 ml) recién destilado sobre hidruro de calcio y a continuación se añadió una gota de una solución de hidruro de diisobutilaluminio con una concentración del 25 % en tolueno y se agitó la mezcla durante 5 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió la sustancia F (ecuación 1, $R_1 = R_2 = \text{metil}$) (400 mg, 1,18 mmol) y a esta suspensión se le añadió lentamente gota a gota una solución, secada durante 40 min en un tamiz molecular de 4 Å, de 2-(bromometil)tiofeno (1,18 g, 6,66 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (2 ml) recién destilado sobre hidruro de calcio, observándose calentamiento de la solución y disolución de la sustancia de partida. Se agitó la mezcla de reacción durante 30 min a temperatura ambiente y a continuación durante 3 h a 55 °C. Posteriormente se añadió lentamente una solución de cloruro de amonio saturada (6 ml) y se agitó la mezcla durante 16 h a temperatura ambiente. Después de añadir solución de hidróxido de sodio 2 M (8 ml) y agua (30 ml) se extrajo la mezcla con acetato de etilo (2 x 100 ml) y cloroformo/metanol (7:1, 50 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (30 ml) y se secó con sulfato de magnesio y se extrajo el disolvente al vacío. Se recogió el residuo (706 mg) en éter dietílico (20 ml), se filtró la suspensión, se lavó el residuo en el filtro con éter dietílico y se concentró el filtrado al vacío. Este residuo se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2 cm) con acetato de etilo/metanol (2:0,1 → 2:0,4) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

25 Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 240 mg (45 %), aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,15 (2 H, d, $J = 13,1$ Hz); 1,32 (2 H, t, $J = 14,1$ Hz); 1,74–1,87 (4 H, m); 2,02–2,12 (2 H, m); 2,29 (6 H, s); 2,85 (2 H, s); 3,21 (2 H, t, $J = 7,1$ Hz); 6,16 (1 H, s); 6,75 (1 H, d, $J = 2,8$ Hz); 6,92 (1 H, dd, $J = 5,2$ y 3,4 Hz); 7,12 (1 H, dd, $J = 5,2$ y 1,2 Hz).

30 LC-MS: $[M+H]^+$: $m/z = 293,3$, $R_t = 2,2$ min.

Diastereoisómero polar

Rendimiento: 20 mg (3,8 %), aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,46–1,63 (4 H, m); 1,70–1,85 (4 H, m); 2,00 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 2,31 (6 H, s); 3,10 (2 H, s); 3,28 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 6,25 (1 H, s); 6,86 (1 H, dd, $J = 3,4$ Hz); 6,90 (1 H, dd, $J = 5,1$ Hz); 7,13 (1 H, dd, $J = 5,1$ Hz).

35 LC-MS: $[M+H]^+$: $m/z = 293,3$, $R_t = 0,6$ min.**Etapas 2: N,N-dimetil-8-(tiofen-2-ilmetil)-2-azaspiro[4.5]decan-8-amina (diastereómero no polar)**

Se añadió lentamente 8-dimetilamino-8-tiofen-2-ilmetil-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (diastereómero no polar) (230 mg, 0,79 mmol), disuelta en tetrahidrofurano absoluto (6 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (150 mg, 3,95 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (5 ml) en un matraz Schlenk en argón a 0 °C. A continuación, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla durante 16 h a 50 °C. A continuación, se añadió sucesivamente agua (150 µl), solución de hidróxido de sodio con una concentración del 15 % (150 µl), tetrahidrofurano (10 ml) y agua (450 µl) a 0 °C y se agitó la suspensión durante 1 h a temperatura ambiente. Se filtró la suspensión a través de sulfato de sodio, se lavó el residuo con cloruro de metileno (2 x 30 ml) y se concentró el filtrado hasta sequedad al vacío.

45 Rendimiento: 207 mg (95 %), aceite amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3): 1,20–1,28 (2 H, m); 1,33–1,45 (4 H, m); 1,60–1,71 (4 H, m); 2,28 (6 H, s); 2,65 (2 H, s); 2,87–2,93 (4 H, m); 6,76 (1 H, dd, $J = 3,4$ y 1,1 Hz); 6,92 (1 H, dd, $J = 5,2$ y 3,4 Hz); 7,12 (1 H, dd, $J = 5,2$ y 1,2 Hz).

LC-MS: $[M+H]^+$: $m/z = 279,3$, $R_t = 0,2$ min.

50

Etapas 3: 1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-ilmetil-2-azaspiro[4.5]dec-2-il)-butan-1-ona (Ejemplo nº 214, diastereómero no polar)

Se añadió primero trietilamina (116 mg, 160 µl, 1,14 mmol) y a continuación lentamente cloruro de butirilo (99 mg, 96 µl, 0,93 mmol) a una solución de N,N-dimetil-8-(tiofen-2-ilmetil)-2-azaspiro[4.5]decan-8-amina (diastereómero no polar) (199 mg, 0,72 mmol) en cloruro de metileno absoluto (5 ml) en un matraz Schlenk de 10 ml en argón a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a temperatura ambiente y a continuación se añadió solución de carbonato de sodio saturado (20 ml). Después de añadir cloruro de metileno (10 ml) se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 25 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas sucesivamente con una solución de carbonato de sodio saturado (20 ml), una solución de hidróxido de sodio 0,2 M

(10 ml) y una solución de cloruro de sodio saturada (10 ml) y se secó con sulfato de magnesio y se extrajo el disolvente al vacío. El producto en bruto (264 mg) se purificó primero por cromatografía de resolución rápida (PuriFlash PF-15SIHP, 8 g) con cloruro de metileno/metanol 95:5→80:20 y amoníaco al 1 % (25 % en agua) y a continuación de nuevo por cromatografía de resolución rápida (7 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol 5 (95:5→80:20) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 217 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 161 mg (65 %), sólido amarillo.

Punto de fusión: 86 °C

- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 0,94 (3 H, t, J = 7,4 Hz); 1,21–1,47 (4 H, m); 1,56 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 1,60–1,77 (7 H, m); 2,18 (2 H, t, J = 7,5 Hz); 2,27 y 2,28 (6 H, s); 2,88 y 2,90 (2 H, 2 s); 3,16 (1 H, s); 3,24 (1 H, s); 3,38–3,46 (2 H, m); 6,80–6,73 (1 H, m); 6,91–6,94 (1 H, m); 7,13 (1 H, d, J = 5,1 Hz). Algunas señales se observarán como un conjunto de señales duplicadas (rotámeros).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 13,99; 14,01; 18,3; 18,4; 28,5; 29,0; 29,8; 30,1; 31,1; 31,3; 32,7; 34,9; 36,3; 36,7; 37,1; 37,1; 40,1;
 15 42,0; 44,2; 45,3; 57,36; 57,38; 59,4; 123,9; 124,0; 126,3; 126,5; 126,45; 126,60; 126,7; 141,0; 141,2; 171,7; 171,8.
 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 349,3, R_t = 2,8 min.

Ejemplo nº 234

20 Etapa 1: Bromuro de ciclopent-1-en-magnesio

Se calentaron magnesio (1,70 g, 70 mmol) y un cristal de yodo en un aparato seguro de manera que se formó yodo gaseoso. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y a continuación se añadió tetrahidrofurano anhidro (17 ml) y cristal de yodo adicional. A continuación, se añadió una solución de 1-bromociclopenteno (10,3 g, 70 mmol) en
 25 tetrahidrofurano anhidro (23 ml) gota a gota de manera que la mezcla de reacción inició la ebullición. Se agitó la mezcla durante 1 h más a reflujo y a continuación se enfrió a temperatura ambiente. La solución obtenida de esta forma se empleó en la etapa siguiente.

Etapa 2: (8-ciclopent-1-enil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina

- 30 Se añadió una solución de 8-(dimetilamino)-1,4-dioxaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (6,05 g, 28,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) gota a gota a la solución de la etapa 1 (máx. 70 mmol). Se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente y a continuación durante 2 h a 60 °C y Posteriormente se añadió solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) y agua (50 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se ajustó el pH de la mezcla a 9
 35 con una solución de hidróxido de sodio 4 N. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se purificó el producto en bruto por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).
 Rendimiento: 2,54 g (35 %), aceite amarillo
 40 RMN ¹H (CDCl₃): 1,50–1,60 (2 H, m); 1,70–1,94 (8 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,24–2,30 (2 H, m); 2,31–2,39 (2 H, m); 3,88–3,96 (4 H, m); 5,53 (1 H, m).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 23,6; 29,0; 31,4; 32,2; 33,1; 38,5; 58,4; 64,1; 109,0; 128,2; 143,8.
 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 252,3, R_t = 1,9 min.

45 Etapa 3: (8-ciclopentil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina

Se añadió rodio al 5 % sobre óxido de aluminio activado (2,05 g, 1 mmol) a una solución de (8-ciclopent-1-enil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina (2,53 g, 10 mmol) en metanol anhidro (220 ml). Se agitó la suspensión durante 18 h a 50 °C y bajo una presión de hidrógeno de 4 bar y a continuación se filtró a través de Celita que había sido
 50 lavada previamente con metanol. Se concentró el filtrado al vacío.
 Rendimiento: 2,51 g (100 %), aceite amarillo
 RMN ¹H (CDCl₃): 1,20–1,34 (2 H, m); 1,38–1,64 (10 H, m); 1,68–1,78 (2 H, m); 1,82–1,94 (2 H, m); 2,07 (1 H, m); 2,27 (6 H, s); 3,91–3,94 (4 H, m).
 RMN ¹³C (CDCl₃): 25,0; 28,0; 28,5; 30,0; 37,8; 43,8; 57,5; 64,1; 109,6.

55 Etapa 4: 4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexanona

Se agitó una solución de (8-ciclopentil-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina (5,21 g, 20,5 mmol) en ácido sulfúrico acuoso 1 M (150 ml) durante 48 h a temperatura ambiente. Se lavó la mezcla con cloruro de metileno (2 x 70 ml). Se
 60 alcalinizó la fase acuosa con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 ml).

Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 3,52 g (82 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18–1,34 (2 H, m); 1,40–1,80 (8 H, m); 1,96–2,08 (2 H, m); 2,10–2,22 (3 H, m); 2,34 (6 H, s); 2,51–2,63 (2 H, m).

5 RMN ¹³C (CDCl₃): 24,9; 28,6; 30,1; 36,6; 37,2; 38,0; 43,4; 57,5.

El carbono del carbonilo se detectó mediante un espectro gHMBC a 212 ppm.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 210,3, R_t = 0,8 min.

Etapas 5: éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexiliden)acético

10

Se añadió terc-butanolato de potasio (2,99 g, 26,7 mmol) a una solución de éster trietílico del ácido fosfonoacético (6,74 g, 5,98 mmol, 30,1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a 50 °C. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución de 4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexanona (3,96 g, 18,9 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (50 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (75 g). Se extrajo la suspensión con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron estas fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se añadió primero tolueno repetidamente al residuo y cada vez se concentró de nuevo la mezcla al vacío y posteriormente se repitió el procedimiento con ciclohexano. Se recogió este residuo (5,49 g) en acetato de etilo (30 ml) y se extrajo la solución con ácido acético con una concentración del 10 % (5 x 30 ml). Se alcalinizaron las fases acuosas ácidas combinadas con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (5 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 4,36 g (77 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,14–1,70 (13 H, m); 1,78–2,40 (5 H, m); 2,32 (6 H, s); 2,57 (1 H, br t, J = 13,9 Hz); 3,55 (1 H, br d, J = 12,6 Hz); 4,13 (2 H, q, J = 7,0 Hz); 5,58 (1 H, s).

25

Etapas 6: éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilamino-1-nitrometilciclohexil)acético

Se añadió nitrometano (1,22 ml, 1,07 mmol, 20 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilaminociclohexiliden)acético (4,35 g, 15,6 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (5,36 g, 17 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (37 ml). Se agitó la solución durante 7,5 h a 70 °C y a continuación durante 18 h a 45 °C. Se concentró la mezcla al vacío. El residuo (9,9 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (1:4).

Rendimiento: 3,04 g (57 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (0,3 H, t, J = 7,0 Hz); 1,27 (2,7 H, t, J = 7,1 Hz); 1,30–1,75 (16 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,24 (6 H, s); 2,46 (0,2 H, s); 2,59 (1,8 H, s); 4,15 (2 H, q, J = 7,1 Hz); 4,58 (1,8 H, s); 4,81 (0,2 H, s)

35 RMN ¹³C (CDCl₃): 14,2; 25,05; 24,14; 25,4; 28,1; 28,45; 28,50; 35,0; 36,8; 37,7; 43,6; 44,0; 44,1; 57,4; 60,1; 60,2; 84,3; 171,3.

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros.

40 *Etapas 7: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona*

Se añadió una suspensión acuosa de níquel de Raney con una concentración del 50 % (1,15 ml) a una solución de éster etílico del ácido (4-ciclopentil-4-dimetilamino-1-nitrometilciclohexil)acético (3,04 g) en metanol (50 ml). Se agitó la suspensión durante 5 h a 60 °C y bajo una presión de hidrógeno de 5 bar. Se filtró la suspensión a través de Celita, se lavó el residuo en el filtro con metanol (2 x 10 ml) y se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 2,36 g (100 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,80 (16 H, m); 2,05 (1 H, m); 2,12 (0,3 H, s); 2,20 (1,7 H, s); 2,26 (6 H, s); 3,09 (1,7 H, s); 3,18 (0,3 H, s); 6,04 (1 H, br s).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 7:1.

50

Etapas 8: éster terc-butilico del ácido 8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decan-2-carboxílico

Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (2,14 g, 9,83 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 ml) y 4-dimetilaminopiridina (69 mg, 0,87 mmol) a una solución de 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (2,36 g, 8,92 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 50 °C. Dado que la conversión (RMN ¹H) no fue completa, se añadió más carbonato de di-terc-butilo (2,14 g, 9,83 mmol) y se agitó la mezcla durante otras 18 h a 50 °C. Se concentró la mezcla al vacío y se recogió el residuo en cloruro de metileno (100 ml). Se lavó la solución con agua (3 x 80 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (2 x 50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (3,54 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (98:2-95:5).

60

Rendimiento:

diastereoisómero no polar

Rendimiento: 1,74 g (53 %), sólido amarillento

RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,36 (6 H, m); 1,38–1,63 (6 H, m); 1,51 (9 H, s); 1,64–1,80 (4 H, m); 2,05 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,40 (2 H, s); 3,44 (2 H, s).

diastereoisómero polar

Rendimiento: 408 mg (12 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,10–1,85 (25 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,54 (2 H, s).

10

Etapas 9: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar)

Se añadió ácido trifluoroacético (10 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero no polar (1,74 g, 4,77 mmol) en cloruro de metileno anhidro (75 ml) y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío, se recogió el residuo en cloruro de metileno (150 ml) y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 50 ml). Se extrajo la fase acuosa con una mezcla de cloruro de metileno/isopropanol (4:1, 3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,08 g (86 %), sólido blanco

20 RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,82 (16 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,21 (2 H, s); 2,26 (6 H, s); 3,10 (2 H, s); 5,86 (1 H, br s).

Etapas 10: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero polar)

Se añadió ácido trifluoroacético (3,38 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero polar (446 mg, máx. 1,22 mmol, contaminado) en cloruro de metileno anhidro (35 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se concentró la mezcla al vacío, se recogió el residuo en cloruro de metileno (40 ml) y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 30 ml). Se extrajo la fase acuosa con una mezcla de cloruro de metileno/isopropanol (4:1, 3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (326 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (38 g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Rendimiento: 176 mg (54 %), sólido blanco

30 RMN ¹H (CDCl₃): 1,16–1,32 (4 H, m); 1,36–1,62 (8 H, m); 1,63–1,82 (4 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,14 (2 H, s); 2,26 (6 H, s); 3,20 (2 H, s); 5,81 (1 H, br s).

35

Etapas 11: 8-ciclopentil-3-(2-ciclopropil-etil)-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 234, diastereoisómero no polar)

Se agitó una suspensión de hidróxido de sodio (96 mg, 2,39 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (5 ml) durante 40 min a temperatura ambiente, 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar) (158 mg, 0,6 mmol) y posteriormente se añadió a continuación una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropiletilo (144 mg, 0,6 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (2 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. Se añadió de nuevo una solución de 4-metilbencenosulfonato de 2-ciclopropiletilo (72 mg, 0,3 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (2 ml) a la mezcla de reacción y se agitó la mezcla durante 18 h más a temperatura ambiente. Se añadió agua (150 ml) a la mezcla y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (3 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (300 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (18 g, 20 x 2,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (98:2). Se obtuvieron 60 mg del compuesto objetivo en una forma pura por este procedimiento. Se recogió el producto contaminado (90 mg) obtenido por cromatografía de resolución rápida en acetato de etilo (10 ml) y se extrajo la solución con ácido fórmico acuoso con concentración del 10 % (4 x 20 ml). Se alcalinizaron las fases acuosas ácidas combinadas con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Ejemplo nº 234 (diastereoisómero no polar)

55 Rendimiento: 131 mg (66 %), aceite amarillento

RMN ¹H (CDCl₃): 0,00–0,05 (2 H, m); 0,38–0,45 (2 H, m); 0,61 (1 H, m); 1,10–1,80 (18 H, m); 2,03 (1 H, m); 2,24 (6 H, s); 2,25 (2 H, s); 3,08 (2 H, s); 3,29 (2 H, t, J = 7,2 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 4,2; 8,5; 25,1; 25,4; 25,8; 26,0; 26,9; 28,5; 31,6; 32,3; 32,4; 36,3; 37,8; 42,4; 42,5; 44,2; 57,7; 61,1; 173,7.

60 LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 333,4, R_t = 2,6 min.

Ejemplo nº 272

Etapas 1: éster metílico del ácido 3-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)propiónico

- 5 Se añadió acrilato de metilo (4,18 g, 4,20 ml, 46 mmol) a una solución de N,N-dimetil-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-8-
amina (600 mg, 2,32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C. Se
concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo (767 mg) por cromatografía de resolución rápida (38
g, 20 x 2,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 0,5 % (25 % en agua).

Etapas 2: 4-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-metilbutan-2-ol (Ejemplo nº 272)

- Se añadió una solución de bromuro de metilmagnesio 1,4 M (1,26 ml, 1,76 mmol) en tolueno/tetrahidrofurano (3:1) a
una solución de éster metílico del ácido 3-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)propiónico (150 mg, 0,44
15 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) en argón y se agitó la mezcla durante toda la noche a temperatura
ambiente. Se añadió ácido sulfúrico acuoso con una concentración del 5 % (5 ml) a la solución y se agitó la mezcla
vigorosamente. Se estableció el pH 10 por adición de una solución de carbonato de potasio 2 M y se extrajo la
mezcla con cloruro de metileno (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se
concentró al vacío. Se recogió el residuo (130 mg) en acetato de etilo (30 ml) y a continuación se extrajo la solución
20 con ácido fórmico acuoso con concentración del 5 % (3 x 20 ml). Se ajustaron las fases ácidas acuosas combinadas
a pH 10 con una solución de hidróxido de sodio 5 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las
fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Datos analíticos del **ejemplo 272**:

- 25 RMN ¹H (CDCl₃): 1,22 (6 H, s); 1,23–1,30 (2 H, m); 1,44 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 1,56–1,60 (2 H, m); 1,60–1,70 (2 H, m);
1,80–1,97 (2 H, m); 2,01 (6 H, s); 2,10–2,26 (2 H, m); 2,52 (2 H, s); 2,57 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 2,70–2,75 (2 H, m);
6,10–6,80 (1 H, br s); 7,22–7,30 (3 H, m); 7,32–7,39 (2 H, m).
RMN ¹³C (CDCl₃): 29,6; 31,0; 34,2; 37,7; 38,0; 38,3; 41,2; 52,8; 53,4; 60,5; 65,4; 71,0; 126,4; 127,6; 127,61.
LC-MS (procedimiento 1): m/z: [M+H]⁺ = 345,4, R_t = 0,4 min.

Ejemplo nº 275

3-(2-ciclopropiletil)-8-metilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 275, diastereoisómero no polar)

- 35 Se añadió N-yodosuccinimida (348 mg, 1,55 mmol) a una solución de 3-(2-ciclopropiletil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-
azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ej. nº 184, serie no polar, 350 mg, 1,03 mmol) en acetonitrilo anhidro (10 ml) y se agitó la
mezcla durante 5 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de hidróxido de sodio 4 M (3 ml)
a la solución de reacción y se agitó la mezcla durante 20 min a temperatura ambiente. Se separaron las fases y se
extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (2 x 10 ml). Se concentraron las fases orgánicas combinadas al vacío.
40 Se recogió el residuo (550 mg) en metanol (5 ml), se añadió ácido clorhídrico 2 M (2 ml) a la solución y se agitó la
mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se diluyó la solución con agua (10 ml) y se lavó con éter
dietílico (3 x 10 ml). Se alcalinizó la solución acuosa (pH ~10) con una solución de hidróxido de sodio 2 M y se
extrajo con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se
concentró al vacío. El producto en bruto (240 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida en PharmPrep
45 60 CC (12 g, 18 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (50:1) + amoníaco al 0,5 % (25 % en agua) y
cromatografía de resolución rápida posterior renovada en PharmPrep 60 CC (4 g, 14 x 1,0 cm) con metanol.

Ejemplo nº 275 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 155 mg (46 %), resina incolora

- 50 RMN ¹H (CDCl₃): 0,04–0,08 (2 H, m); 0,42–0,49 (2 H, m); 0,59–0,70 (1 H, m); 1,42 (2 H, dd, J = 14,4 y 7,01 Hz);
1,45–1,53 (2 H, m); 1,73–1,99 (7 H, m); 2,00 (3 H, s); 2,24 (2 H, s); 3,22 (2 H, s); 3,32–3,37 (2 H, m); 7,18–7,28 (1 H,
m); 7,32–7,39 (4 H, m).
RMN ¹³C (CDCl₃): 4,3; 8,6; 28,6; 31,9; 32,4; 32,5; 35,8; 38,0; 42,6; 56,9; 59,7; 125,9; 126,5; 128,4; 173,5.
LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 327,3, R_t = 2,6 min.

Ejemplo nº 337

Etapas 1: 8-dimetilamino-8-[1,2,3]triazol-1-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

- 60 Se añadió una solución de dimetilamina 2 M en tetrahidrofurano (1,8 ml, 3,6 mmol), 1,2,3-triazol (228 mg, 191 µl, 3,3

mmol) y un tamiz molecular 4 Å (1,00 g) a una solución de 2-azaspiro[4.5]decano-3,8-diona (500 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla de reacción y se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 704 mg (89 %), sólido blanco

5

Etapas 2: 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona

Se añadió una suspensión de 8-dimetilamino-8-[1,2,3]triazol-1-il-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona (2,10 g, máximo 8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (60 ml) gota a gota a una suspensión de bromuro de 5-cloro-2-tienilmagnesio 0,5 M (45 ml, 22,5 mmol) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y a continuación se agitó la mezcla durante 6 h a 50 °C y durante 18 h a temperatura ambiente. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (100 ml) se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se filtró y se concentró el filtrado al vacío.

15 Rendimiento: 1,95 g (> 100 %), sólido marrón

El espectro RMN ¹H (CDCl₃) muestra todas las señales requeridas de la mezcla de diastereoisómeros.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 313,2, R_t = 2,3 min.

Etapas 3: éster terc-butílico del ácido 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico

20 (diastereoisómero polar y no polar)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,92 g, 8,8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (100 mg, 0,8 mmol) a una solución de 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona (1,70 g, máximo 8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) y acetonitrilo anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Después de 4 h y 1 d en cada caso se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1,92 g, 8,8 mmol) y dimetilaminopiridina (100 mg, 0,8 mmol) y a continuación se agitó la mezcla durante 4 d a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó la solución con agua (3 x 50 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (1,70 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 30

4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (30:1).

diastereoisómero no polar

Rendimiento: 224 mg (7 %), aceite pardo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,42–1,50 (3 H, m); 1,52 (9 H, s); 1,75–1,83 (2 H, m); 1,90–2,03 (3 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,56 (2 H, s); 6,60 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

35 diastereoisómero polar

Rendimiento: 260 mg (8 %), aceite pardo

RMN ¹H (CDCl₃): 1,44–1,50 (3 H, m); 1,50 (9 H, s); 1,70–1,78 (2 H, m); 1,88–2,03 (3 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,43 (2 H, s); 3,44 (2 H, s); 6,61 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

40 *Etapas 4: 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano-3-ona*

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero no polar) (224 mg, 0,54 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se añadió cloruro de metileno (20 ml) al residuo y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 126 mg (74 %), sólido marrón

Punto de fusión: 170–175 °C

50 RMN ¹H (CDCl₃): 1,46–1,55 (2 H, m); 1,76–1,85 (2 H, m); 1,90–2,01 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,14 (2 H, s); 3,22 (2 H, s); 5,55 (1 H, br s); 6,61 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

Se añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero polar) (155 mg, 0,37 mmol) en cloruro de metileno anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se añadió cloruro de metileno (20 ml) al residuo y se lavó la mezcla con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Diastereoisómero polar

Rendimiento: 66 mg (56 %), sólido marrón

60 RMN ¹H (CDCl₃): 1,46–1,54 (2 H, m); 1,75–1,83 (2 H, m); 1,89–2,03 (4 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,25 (2 H, s); 3,10 (2 H, s); 5,48 (1 H, br s); 6,61 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

Etapla 5: 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-(dimetilamino)-3-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (Ejemplo nº 460, diastereoisómero no polar)

- 5 Se agitó una suspensión de hidróxido de sodio en polvo secada al vacío (96 mg, 2,4 mmol) en dimetilsulfóxido anhidro (10 ml) durante 40 min a temperatura ambiente y a continuación se añadió 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (serie no polar, 126 mg, 0,41 mmol) y tosilato de 3-metoxi-3-metilbut-1-ilo (136 mg, 0,5 mmol). Posteriormente se agitó la mezcla de reacción durante 1 d a temperatura ambiente. Después de añadir agua (50 ml) se extrajo la mezcla de reacción con acetato de etilo (3 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas
- 10 combinadas con sulfato de sodio y se filtró y se concentró el filtrado al vacío. Se añadió tolueno repetidamente al residuo y cada vez se concentró la mezcla al vacío. El producto en bruto (152 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoniaco al 0,5 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 337 (diastereoisómero no polar)

- 15 Rendimiento: 98 mg (58 %), sólido amarillo.
Punto de fusión: 86-90 °C
RMN ¹H (CDCl₃): 1,18 (6 H, s); 1,41–1,49 (2 H, m); 1,62–1,69 (2 H, m); 1,70–1,79 (2 H, m); 1,91–2,00 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,19 (3 H, s); 3,20 (2 H, s); 3,28–3,34 (2 H, m); 6,60 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,84 (1 H, d, J = 3,8 Hz).
- 20 RMN ¹³C (CDCl₃): 24,9; 32,4; 32,6; 35,5; 36,8; 38,0; 38,2; 44,3; 49,2; 58,0; 59,6; 73,5; 124,2; 124,5; 127,8; 173,2.
LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 414,3, R_t = 2,8 min.

Ejemplo nº 364

- 25 *Etapla 1: (8-butil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina*

- Se añadió una solución del Ejemplo nº 19 (5,00 g, 19,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (3,01 g, 79,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) en un aparato calentado minuciosamente, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C y a continuación durante
- 30 72 h a temperatura ambiente. Se añadió agua (3 ml), solución de hidróxido de sodio con una concentración del 15 % (3 ml) y de nuevo agua (9 ml) gota a gota a la mezcla de reacción, mientras se enfriaba con hielo, y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se filtró la suspensión a través de arena de mar, se lavó el residuo con tetrahidrofurano y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se recogió el residuo varias veces en cloruro de metileno (3 x 25 ml) y en cada caso se concentró de nuevo la solución al vacío.
- 35 Rendimiento: 4,71 g (100 %), aceite amarillo
RMN ¹H (CDCl₃): 0,87 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,14–1,33 (10 H, m); 1,44–1,57 (8 H, m); 2,13 (6 H, s); 2,80 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 3,65 (1 H, br s).

- Etapla 2: 1-(8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-ciclopropiletanona* (Ejemplo nº 364, diastereoisómero polar)
- 40

- Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (122 mg, 0,8 mmol) a una solución de ácido ciclopropilacético (137 mg, 1,4 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a reflujo. Posteriormente se añadió una solución de (8-butil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il)-dimetilamina (238 mg, 1,0 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (10 ml) y
- 45 se agitó la mezcla durante 2 h más a reflujo. A continuación, se concentró la solución de reacción al vacío y se recogió el residuo en acetato de etilo (40 ml). Se lavó la solución obtenida con una solución de carbonato de potasio 1 M (2 x 20 ml), agua (3 x 20 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (20 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (210 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

50

Ejemplo nº 364 (diastereoisómero polar)

- Rendimiento: 93 mg (33 %), aceite amarillo
RMN ¹H (CDCl₃): 0,13–0,17 (2 H, m); 0,52–0,57 (2 H, m); 0,91 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,04–1,13 (1 H, m); 1,16–1,46 (10 H, m); 1,50–1,67 (4 H, m, solapado por la señal de agua), 1,72 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 1,78 (1,2 H, t, J = 7,1 Hz); 2,19 (2 H, m); 2,21 (3 H, s); 2,22 (3 H, s); 3,18 (1 H, s); 3,30 (1 H, s); 3,43 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,52 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz).
- 55 RMN ¹³C (CDCl₃): 4,42; 4,44; 6,9; 7,0; 14,17; 14,20; 23,76; 23,81; 26,2; 26,6; 28,1; 28,9; 30,2; 30,5; 30,6; 30,8; 33,8; 36,3; 37,3; 37,4; 39,5; 39,9; 40,3; 42,2; 44,2; 45,3; 56,4; 56,5; 58,8; 171,40; 171,44.
LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 321,4 (100 %), R_t = 2,8 min.

- 60 **Ejemplo nº 408**

Etapa 1: Dimetil-(8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il)amina

Se añadió una solución del ejemplo 431 (8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona) (diastereoisómero no polar, 327 mg, 1,2 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (114 mg, 3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) en argón y a continuación se agitó la mezcla durante 18 h a temperatura ambiente. Dado que la reacción no estaba completa, se calentó la mezcla a 50 °C y se agitó durante 3 h más. Después de añadir agua (200 µl), solución de hidróxido de sodio 1 M (500 µl) y agua (500 µl) se agitó la mezcla durante 1 h y se filtró la suspensión a través de arena de mar. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

10 Rendimiento: 310 mg (100 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,23–1,32 (2 H, m); 1,54–1,62 (2 H, m); 1,65 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 1,85–1,96 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,05–2,11 (1 H, m); 2,23–2,35 (2 H, m); 2,53 (2 H, s); 2,95 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,34–7,40 (2 H, m).

15 **Etapa 2: 2-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona** (Ejemplo nº 408, diastereoisómero no polar)

Se añadió N,N'-carbonildiimidazol (130 mg, 0,8 mmol) a una solución de ácido ciclopropilacético (100 mg, 96 µl, 1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a reflujo. Después de añadir dimetil-(8-fenil-2-azaspiro[4.5]dec-8-il)amina (155 mg, 0,6 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se agitó la solución durante 2 h más a reflujo. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en acetato de etilo (30 ml) y se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio 2 M (3 x 30 ml), agua (3 x 30 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (30 ml). Se separó la fase orgánica, se secó con sulfato de sodio y se filtró y se concentró el filtrado al vacío. El producto en bruto (210 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (10 g, 20 x 1,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 0,5 % (25 % en agua).

Ejemplo nº 408 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 65 mg (32 %), aceite incoloro

30 RMN ¹H (CDCl₃): 0,06–0,16 (2 H, m); 0,47–0,57 (2 H, m); 0,97–1,12 (1 H, m); 1,24–1,40 (3 H, m); 1,60–1,70 (3 H, m); 1,80 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,88 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,04 (6 H, s); 2,07–2,22 (4 H, m); 3,06 y 3,18 (2 H, 2 s); 3,46 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 3,54 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,33–7,41 (2 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 4,36; 4,42; 30,4; 30,5; 31,1; 34,2; 38,1; 39,4; 39,8; 40,3; 42,3; 44,2; 45,3; 58,0; 60,6; 126,7; 127,4; 127,5; 127,7; 171,4.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 341,3, R_t = 2,8 min.

35

Ejemplo nº 417**Etapa 1: éster etílico del ácido [4-dimetilamino-4-(5-fluorotiofen-2-il)-ciclohexiliden]acético**

40 Se añadió terc-butanolato de potasio (1,21 g, 10,8 mmol) a una solución de éster trietílico del ácido fosfonoacético (2,73 g, 2,42 ml, 12,2 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (15 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a 50 °C. Se enfrió la solución a temperatura ambiente y a continuación se añadió una solución de 4-(dimetilamino)-4-(5-fluorotiofen-2-il)ciclohexanona (1,85 g, 7,66 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 20 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (30 g). Se extrajo la suspensión con éter dietílico (4 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se añadió tolueno repetidamente al residuo y a continuación se añadió ciclohexano repetidamente y en cada caso se concentró la mezcla de nuevo al vacío. Se recogió el residuo (2,42 g) en acetato de etilo (30 ml) y se extrajo la solución con ácido fórmico acuoso con concentración del 10 % (5 x 30 ml). Se alcalinizaron las fases acuosas ácidas combinadas con una solución de hidróxido de sodio 4 N y se extrajo con cloruro de metileno (5 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 2,0 g (84 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (CDCl₃): 1,27 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,90–2,08 (2 H, m); 2,09–2,28 (4 H, m); 2,17 (6 H, s); 2,82–2,96 (1 H, m); 3,00–3,15 (1 H, m); 4,14 (2 H, q, J = 7,1 Hz); 5,62 (1 H, s); 6,38 (1 H, dd, J = 3,9 y 1,6 Hz); 6,47 (1 H, t, J = 3,5 Hz).

55

Etapa 2: éster etílico del ácido [4-dimetilamino-4-(5-fluorotiofen-2-il)-1-nitrometilciclohexil]acético

Se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (555 mg, 1,8 mmol) y nitrometano (5,40 g, 4,79 ml, 88 mmol) a una solución de éster etílico del ácido [4-dimetilamino-4-(5-fluorotiofen-2-il)-ciclohexiliden]acético (500 mg, 1,6 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a 70 °C y a continuación durante 18 h a 45 °C. A

60

continuación, se concentró la solución de reacción al vacío y se purificó el residuo (1,31 g) por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PuriFlash PF-50SIHP, 50 μ m, 100 g, 20 x 4,0 cm) con ciclohexano/acetato de etilo (2:1 $\rightarrow$ 1:1). El compuesto objetivo se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros (aprox. 1:1).

5 Rendimiento: 415 mg (70 %), aceite viscoso amarillo claro

RMN ^1H (CDCl_3): 1,24 y 1,26 (3 H, 2 t, J = 7,1 Hz); 1,46–1,53 (2 H, m); 1,77–1,86 (2 H, m); 1,93–2,01 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,48 (1 H, s); 2,60 (1 H, s); 4,12 y 4,16 (2 H, 2 q, J = 7,2 Hz); 4,64 (1 H, s); 4,76 (1 H, s); 6,38–6,43 (2 H, m).
LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 373,32$ (55%) y $[\text{MH}-\text{NHMe}_2]^+ = 328,2$ (100%), $R_t = 2,7$ y 2,9 min.

10 Etapa 3: 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Se añadió una solución de éster etílico del ácido [4-dimetilamino-4-(5-fluorotiofen-2-il)-1-nitrometilciclohexil]acético (415 mg, 1,1 mmol) en etanol (10 ml) a una mezcla de polvo de hierro (307 mg, 5,5 mmol), cloruro de amonio (1,42 g, 28 mmol) y agua (1,1 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 4 h a 80 °C. Se filtró la mezcla de reacción y se lavó el residuo con etanol. Se alcalinizó la solución etanólica con una solución de bicarbonato de magnesio con una concentración del 5 % y se extrajo el etanol al vacío. Se extrajo la suspensión acuosa con cloruro de metileno (3 x 20 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (20 ml) y se filtró a través de papel de separación de fases y se concentró el filtrado al vacío. El producto en bruto (306 mg) se sometió a ciclación completamente.

20

Etapa 4: 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

Se añadió terc-butilato de potasio (419 mg, 3,7 mmol) a una solución de etapa 3 (900 mg, 3,0 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio saturada (5 ml) a la solución de reacción, se concentró la mezcla al vacío y se añadió agua (50 ml) al residuo. Se extrajo la fase acuosa con cloruro de metileno (4 x 30 ml), se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (30 ml) y se filtró a través de papel de separación de fases y se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 662 mg (66 %), espuma viscosa de color amarillo claro

25 RMN ^1H (CDCl_3): 1,47–1,54 (2 H, m); 1,75–1,83 (2 H, m); 1,90–2,00 (4 H, m); 2,116 (3 H, s); 2,119 (3 H, s); 2,14 (1 H, s); 2,25 (1 H, s); 3,10 (1 H, s); 3,22 (1 H, s); 5,55 (1 H, br s); 6,38–6,40 (1 H, m); 6,42–6,44 (1 H, m).

LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297,3$ (60%) y $[\text{MH}-\text{NHMe}_2]^+ = 252,2$ (100%), $R_t = 1,8$ min.

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1.

35 Etapa 5: éster terc-butilico del ácido 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero polar y no polar)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (528 mg, 2,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (25 mg, 0,2 mmol) a una solución de 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (660 mg, producto en bruto, máximo 2,2 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano anhidro (25 ml) y acetonitrilo anhidro (25 ml) y se agitó la mezcla durante 18 h a 50 °C. A continuación, se concentró la solución de reacción al vacío y se separó la mezcla de diastereoisómeros (890 mg) por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PuriFlash PF-50SIHP, 50 μ m, 38 g, 20 x 2,5 cm) con acetato de etilo que contenía metanol al 1 %.

Diastereoisómero no polar

45 Rendimiento: 447 mg (51 %), sólido amarillo claro

Punto de fusión: 130–132 °C

RMN ^1H (CDCl_3): 1,43–1,51 (2 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,75–1,81 (2 H, m); 1,89–2,02 (4 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 3,56 (2 H, s); 6,39 (1 H, dd, J = 1,6 y 4,1 Hz); 6,42–6,43 (1 H, m).

Diastereoisómero polar

50 Rendimiento: 337 mg (41 %), sólido amarillo claro

Punto de fusión: 152–155 °C

RMN ^1H (CDCl_3): 1,46–1,51 (2 H, m, solapado); 1,51 (9 H, s); 1,71–1,77 (2 H, m); 1,88–2,03 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,43 (2 H, s); 3,45 (2 H, s); 6,39 (1 H, dd, J = 1,5 y 4,1 Hz); 6,42–6,44 (1 H, m).

55 Etapa 6: 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar)

Se añadió ácido trifluoroacético (2,5 ml, 25 % v/v) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (serie no polar, 430 mg, 1,1 mmol) en cloruro de metileno absoluto (10 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró la solución de reacción al vacío y se recogió el residuo en cloruro de metileno (50 ml). Se lavó la solución con una solución de

60

carbonato de potasio 1 M (3 x 30 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (30 ml) y se filtró a través de papel de separación de fases y se concentró el filtrado al vacío.

Diastereoisómero no polar:

Rendimiento: 248 mg (77 %), sólido de color rosa claro

5 Punto de fusión: 198-204 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,48–1,54 (2 H, m); 1,76–1,83 (2 H, m); 1,91–1,97 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,14 (2 H, s); 3,22 (2 H, s); 5,70 (1 H, br s); 6,39 (1 H, dd, J = 1,7 y 4,0 Hz); 6,42–6,44 (1 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 32,0; 32,1; 32,4; 38,0; 38,9; 43,0; 52,5; 59,5; 106,3; 106,4; 121,1; 162,5; 165,4; 177,2.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 297,2 (72 %) y [MH-NHMe₂]⁺ = 252,2 (100 %), R_t = 1,7 min.

10

Etapas 7: 1-[8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-3-metilbutan-1-ona (Ejemplo nº 549, diastereoisómero no polar)

Se agitó una suspensión de hidróxido de sodio en polvo secada al vacío (70 mg, 1,8 mmol) en dimetilsulfóxido absoluto (5 ml) durante 20 min a temperatura ambiente. A continuación se le añadió una solución de 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero no polar, 130 mg, 0,44 mmol) en dimetilsulfóxido absoluto (5 ml) y una solución de tosilato de 3-metoxi-3-metilbut-1-ilo (144 mg, 0,53 mmol) en dimetilsulfóxido (5 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a 80 °C. Posteriormente se añadió agua (50 ml) a la solución de reacción y se extrajo la mezcla con acetato de etilo (4 x 20 ml). Se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (20 ml) y se filtró a través de papel de separación de fases y se concentró el filtrado al vacío. Se añadió tolueno y cloruro de metileno (3 x 10 ml de cada) varias veces sucesivamente al residuo y en cada caso se concentró de nuevo la mezcla al vacío a 60 °C con el fin de eliminar el dimetilsulfóxido sin traza. El producto en bruto (154 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PuriFlash PF-50SIHP, 50 µm, 5 g, 15 x 0,9 cm) con acetato de etilo/metanol (9:1).

25

Ejemplo nº 417 (diastereoisómero no polar)

Rendimiento: 116 mg (67 %), sólido blanco

Punto de fusión: 93 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18 (6 H, m); 1,43–1,49 (2 H, m); 1,64–1,68 (2 H, m); 1,71–1,77 (2 H, m); 1,91–1,97 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,19 (2 H, s); 3,19 (3 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,30–3,34 (2 H, m); 6,39 (1 H, dd, J = 1,7 y 3,9 Hz); 6,41–6,43 (1 H, m).

RMN ¹³C (CDCl₃): 24,9; 32,2; 32,6; 35,5; 36,8; 38,0; 38,3; 44,4; 49,2; 59,5; 73,6; 106,3; 106,4; 121,1; 162,5; 165,4; 173,3.

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 397,3 (100 %) y [MH-NHMe₂]⁺ = 352,3 (35 %), R_t = 2,6 min.

35

Ejemplo nº 424

Etapas 1: 8-ciclopent-1-enil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

Se añadió una solución de bromuro de ciclopentenilmetilmagnesio (máximo 17 mmol) gota a gota a una solución de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (958 mg, 4,32 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se calentó la mezcla a 60 °C y se agitó durante 1 h a esta temperatura. Se añadió una solución de cloruro de amonio saturada (25 ml) y agua (20 ml) a la suspensión, mientras se enfriaba con hielo. Se separaron las fases y se extrajo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 30 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo (900 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (85 g, 4,0 x 20 cm) con cloruro de metileno/metanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Rendimiento: 527 mg (46 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,18–1,26 (2 H, m); 1,31–1,41 (2 H, m); 1,75–1,85 (2 H, m); 1,97 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,01–2,10 (2 H, m); 2,11–2,20 (2 H, m); 2,18 (6 H, s); 2,22–2,36 (4 H, m); 3,25–3,30 (2 H, m); 5,44 (1 H, m); 6,38 (1 H, br s).

RMN ¹³C (CDCl₃): 23,6; 28,2; 29,1; 31,9; 32,9; 34,0; 38,3; 38,6; 38,8; 43,2; 56,9; 125,8; 146,0; 183,2.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 263,4, R_t = 2,3 min.

Etapas 2: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona

55

Se añadió rodio al 5 % en óxido de aluminio (960 mg, 0,47 mmol) a una solución de 8-ciclopent-1-enil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (2,5 g, 9,5 mmol) en metanol anhidro (20 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h bajo una presión de hidrógeno de 2 bar. Se añadió metanol (20 ml) a la mezcla de nuevo y se agitó la mezcla durante 2 h más bajo una presión de hidrógeno de 2 bar. Como todavía no se había conseguido el educto, se diluyó la mezcla de reacción con metanol (110 ml), se añadió de nuevo rodio al 5 % en óxido de aluminio (1,92 g, 0,95

60

mmol) y se aplicó hidrógeno durante 20 h bajo una presión de hidrógeno de 4 bar. Se filtró la suspensión a través de Celita, se lavó el residuo con metanol y se concentró el filtrado al vacío. Se repartió el residuo entre acetato de etilo y solución de ácido cítrico con concentración del 10 % (40 ml de cada). Se lavó la fase orgánica con una solución de ácido cítrico con concentración del 10 % (3 x 80 ml). Se alcalinizaron las fases acuosas ácidas combinadas con solución de hidróxido de sodio 4 M y se extrajo con cloruro de metileno (4 x 50 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (202 mg) se purificó por cromatografía de resolución rápida (85 g, 20 x 4,0 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Rendimiento: 757 mg (30 %), sólido blanco

RMN ¹H (CDCl₃): 1,14 (2 H, dd, J = 11,8 y 1,2 Hz); 1,20–1,34 (4 H, m); 1,40–1,63 (6 H, m); 1,73 (2 H, dd, J = 14,9 y 2,8 Hz); 1,98–2,14 (5 H, m); 2,28 (6 H, s); 3,29–3,30 (2 H, m); 6,20 (1 H, s).

RMN ¹³C (CDCl₃): 25,0; 26,5; 27,3; 28,3; 31,9; 37,9; 38,9; 44,2; 44,4; 57,4; 183,4.

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 265,4,4, Rt = 2,2 min.

Etapa 3: 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano

Se añadió una solución de 8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-1-ona (758 mg, 2,8 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (30 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (542 mg, 14,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml), mientras se enfriaba con hielo. Se agitó la suspensión durante 4 h a 50 °C. Se añadió agua (560 µl), solución de hidróxido de sodio 1 M (1,1 ml) y de nuevo agua (1,1 ml) a la mezcla, mientras se enfriaba con hielo. Se agitó la suspensión durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se filtró a través de sulfato de sodio. Se lavó el residuo con tetrahidrofurano y se concentró el filtrado al vacío.

Rendimiento: 689 mg (96 %), aceite incoloro

RMN ¹H (CDCl₃): 1,11–1,20 (2 H, m); 1,22–1,36 (4 H, m); 1,40–1,70 (12 H, m); 1,98 (1 H, br s); 2,05 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,61 (2 H, s); 2,93 (2 H, t, J = 7,0 Hz).

LC-MS: [M+H]⁺: m/z = 251,4, Rt = 0,3 min.

Ejemplo nº 425

Etapa 1: 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-4-ona

Se añadió lentamente una suspensión de 8-(dimetilamino)-1-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (1,76 g, 7,9 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (75 ml) gota a gota a una suspensión de bromuro de 5-cloro-2-tienilmagnesio 0,5 M (5,29 g, 48 ml, 23,9 mmol) en tetrahidrofurano en argón, formándose una solución clara. A continuación, se agitó la solución durante toda la noche a 50 °C. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (100 ml) se extrajo el tetrahidrofurano al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (3 x 50 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,45 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/metanol (97:3).

Rendimiento: 1,47 g (59 %), sólido amarillo.

Punto de fusión: 198–201 °C

RMN ¹H (CDCl₃): 1,28–1,34 (2 H, m); 1,61–1,68 (2 H, m); 2,01 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,12 (6 H, s); 2,17 (2 H, dt, J = 13,1 y 3,1 Hz); 2,32–2,40 (2 H, m); 3,28–3,32 (2 H, m); 5,90 (1 H, br s); 6,60 (1 H, d, J = 3,8 Hz); 6,83 (1 H, d, J = 3,8 Hz).

RMN ¹³C (CDCl₃): 27,9; 31,5; 32,7; 37,9; 38,7; 43,1; 58,9; 123,1; 125,2; 127,4; 144,4; 182,4.

LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 268,2, Rt = 2,6 min.

Etapa 2: [8-(5-cloro-2-tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-dimetilamina (Ejemplo nº 425)

Se añadió una solución 2 M de complejo de sulfuro de boro-dimetilo en tetrahidrofurano (6,42 ml, 12,8 mmol) a una solución de 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-4-ona (1,34 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (150 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a reflujo y durante toda la noche a 50 °C. Como la reacción todavía no se había completado, se añadió de nuevo esta misma cantidad de complejo de sulfuro de borano-dimetilo 2 M y se agitó la mezcla durante 6 h más a reflujo y durante el fin de semana a temperatura ambiente. Se añadió agua (100 ml) a la solución de reacción y se concentró la mezcla al vacío. Se añadió tolueno, metanol y cloruro de metileno (3 x 30 ml de cada uno) sucesivamente al residuo y se concentró de nuevo la mezcla al vacío. Se siguió haciendo reaccionar el producto sin purificación.

Rendimiento: 1,95 g (151 %), aceite amarillo viscoso

El espectro RMN ¹H muestra todas las señales esperadas.

LC-MS: m/z: [MH–HNMe₂]⁺ = 254,3, Rt = 2,7 min.

El contenido del producto es un máximo del 66 %.

Ejemplo nº 426

Etapas 1: éster terc-butilico del ácido 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico

- 5 Se añadió una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexano (2,2 ml, 5,5 mmol) gota a gota a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carboxílico (Ejemplo nº 79) (1,55 g, 4,3 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (100 ml) en un aparato calentado minuciosamente a -78 °C en argón y se agitó la mezcla durante 30 min a esta temperatura. La solución adquirió un color amarillo. Se le añadió una solución de N-bencenosulfonil-N-fluorobencenosulfonamida (1,74 g, 5,5 mmol) en tetrahidrofurano absoluto (50 ml) gota a gota y a continuación se calentó la mezcla lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 18 h más a esta temperatura. La solución adquirió un color rojo. Después de añadir solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) se extrajo el tetrahidrofurano al vacío. Se extrajo la solución acuosa obtenida con cloruro de metileno (3 x 30 ml) y se lavaron las fases orgánicas combinadas con una solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,50 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida en gel de sílice esférico (PharmPrep 60 CC, 40-63 µm, 100 g, 20 x 4,0 cm) con acetato de etilo/isopropanol (99:1). Rendimiento: no puede determinarse ya que se obtuvieron varias fracciones mixtas de un aceite viscoso de color naranja de diferente pureza
- 10 RMN ¹H (CDCl₃): 1,34–1,42 (2 H, m); 1,46 (9 H, s); 1,57–1,66 (4 H, m); 1,78–1,97 (4 H, m); 2,11 (2 H, s); 2,13 (4 H, s); 3,18 (0,7 H, s); 3,22 (1,3 H, s); 3,32 (0,7 H, t, J = 7,1 Hz); 3,37 (1,3 H, t, J = 7,1 Hz); 6,35–6,40 (1 H, m); 6,42 (1 H, t, J = 3,5 Hz).
- 20 RMN ¹³C (DMSO-d₆): 28,6; 31,3; 32,1; 32,9; 36,6; 37,0; 38,1; 40,7; 41,5; 44,0; 44,4; 55,6; 60,2; 79,1; 106,3; 121,3; 154,8; 162,5; 165,4.
- Algunas señales C están duplicadas debido a la estructura de amida (rotámeros). Por este motivo, tampoco se
- 25 determinaron las constantes de acoplamiento de C-F.
- LC-MS: m/z: [MH-NHMe₂]⁺ = 383,4, R_t = 3,3 min.

Etapas 2: [8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-dimetilamina (Ejemplo 426)

- 30 Se añadió ácido trifluoroacético (15 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (1,35 g, máx. 3,5 mmol, ligeramente contaminado) en cloruro de metileno absoluto (60 ml) y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente. Se concentró la solución de reacción al vacío y se añadió cloruro de metileno (50 ml) al residuo. Se lavó la solución obtenida con una solución de bicarbonato de potasio saturada (3 x 30 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (50 ml), se secó con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se siguió haciendo reaccionar el producto sin purificación.
- 35 Rendimiento: 738 mg (producto en bruto), aceite viscoso de color naranja
- RMN ¹H (CDCl₃): 1,43 (2 H, ddd, J = 13,1, 8,1 y 4,9 Hz); 1,61 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 1,68–1,74 (2 H, m); 1,86–1,99 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,88 (2 H, s); 3,09 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 5,02 (1 H, br. s); 6,38 (1 H, dd, J = 4,0 y 1,7 Hz); 6,42 (1 H, dd, J = 4,0 y 3,1 Hz).
- 40

Ejemplo nº 427

Etapas 1: éster etílico del ácido 2-[4-(azetidin-1-il)-4-(2-tienil)ciclohexiliden]acético

- 45 Se añadió terc-butolato de potasio (2,82 g, 25,1 mmol) a una solución de éster trietilico del ácido fosfonoacético (5,60 g, 4,8 ml, 25,1 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) en argón y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de 4-(azetidin-1-il)-4-(tiofen-2-il)ciclohexanona (3,96 g, 16,8 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (60 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (80 g). Se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró al vacío.
- 50 Rendimiento: 4,79 g (93 %), aceite parduzco
- RMN ¹H (CDCl₃): 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,76–1,85 (m, 2H); 1,87–2,02 (m, 4H); 2,12–2,20 (m, 1H); 2,44–2,57 (m, 1H); 2,89–3,05 (m, 2H); 3,11 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 4,13 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,61 (br s, 1H); 6,89 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,08 (dd, 1H, J = 5,1, 1,5 Hz); 7,25–7,28 (m, 1H, solapado por la señal de CDCl₃).
- 55

Etapas 2: éster etílico del ácido 2-[4-(azetidin-1-il)-1-(nitrometil)-4-(2-tienil)ciclohexil]-acético

- Se añadió nitrometano (1,24 g, 1,09 ml, 20,3 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido 2-[4-(azetidin-1-il)-4-(2-tienil)ciclohexiliden]acético (4,79 g, 15,7 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (5,43 g, 17,2 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó la mezcla durante 6 h a 70 °C y durante 18 h a 45 °C. A continuación, se
- 60

concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el producto en bruto (12,0 g) por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/ciclohexano (9:1).

Rendimiento: 4,18 g (74 %), aceite amarillento.

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,10–1,24 (m, 3H); 1,37–1,47 (m, 2H); 1,63–1,86 (m, 8H); 2,42 y 2,46 (2 s, 2H); 2,92–2,99 (m, 4H); 3,98–4,05 (m, 2H); 4,68 y 4,69 (2 s, 2H); 6,96 (dt, 1H, J = 3,5, 1,1 Hz); 7,09–7,12 (m, 1H); 7,47 (dd, 1H, J = 5,1, 1,0 Hz).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 2:3.

Etapas 3: 8-(azetidin-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona

10

Se añadió una solución de éster etílico del ácido 2-[4-(azetidin-1-il)-1-(nitrometil)-4-(2-tienil)ciclohexil]-acético (3,90 g, 10,7 mmol) en etanol (100 ml) a una mezcla de polvo de hierro (2,84 g, 53 mmol), cloruro de amonio (14,2 g, 265 mmol) y agua (10 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 4 h a 80 °C. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo con etanol. Se alcalinizó el filtrado por adición de solución de bicarbonato de magnesio con una concentración del 5 % (8 ml) y a continuación se concentró al vacío. El producto en bruto (6,30 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua). La mezcla de diastereoisómero no polar y polar aislada (1,60 g) se purificó por cromatografía de presión media a 8-10 bar en un cartucho PuriFlash (PF-15SIHP, 40 g, 15 µm) y 2 cartuchos PuriFlash (PF-15SIHP, 120 g, 15 µm) con cloruro de metileno/isopropanol (9:1) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

20 Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 504 mg (16 %), sólido blanco

Punto de fusión: 180-183 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,31–1,40 (m, 2H); 1,63–1,77 (m, 8H); 2,02 (s, 2H); 2,93 (s, 2H); 2,96 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 6,95 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,10 (dd, 1H, J = 8,6, 3,5 Hz); 7,41 (br s, 1H); 7,46 (d, 1H, J = 5,1 Hz).

25 Diastereoisómero polar

Rendimiento: 772 mg (25 %), sólido blanco

Punto de fusión: 170-172 °C

RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,30–1,40 (m, 2H); 1,62–1,82 (m, 8H); 1,93 (s, 2H); 2,96 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,03 (s, 2H); 6,95 (dd, 1H, J = 3,5 Hz, 1,1 Hz); 7,10 (dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,45 (br s, 1H); 7,46 (dd, 2H, J = 5,1 Hz, 1,0 Hz).

30

Etapas 4: 8-(azetidin-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decano (diastereómero polar) (Ejemplo 427)

Se añadió una solución de 8-(azetidin-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereoisómero polar) (765 mg, 2,63 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (500 mg, 13,1 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 60 °C. Después de añadir agua (500 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y agua de nuevo (1,3 ml) se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 696 mg (96 %), aceite incoloro

40 RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (ddd, 2H, J = 13,1, 9,4, 3,7 Hz); 1,40–1,46 (m, 3H); 1,60–1,90 (m, 8H); 2,75 (s, 2H); 2,89 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 3,07 (t, 4H, J = 7,0 Hz); 6,88 (dd, 1H, J = 3,5, 1,1 Hz); 7,09 (dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 5,1, 1,1 Hz).

Ejemplo nº 428

45

8-(azetidin-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decano (diastereómero no polar) (Ejemplo nº 428)

Se añadió una solución de 8-(azetidin-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereoisómero no polar) (504 mg, 1,73 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (330 mg, 8,65 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla durante toda la noche a 60 °C. Después de añadir agua (300 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (800 µl) y agua de nuevo (800 µl) se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar. Se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 414 mg (87 %), aceite

55 RMN ¹H (CDCl₃): 1,35 (ddd, 2H, J = 13,4, 9,9, 3,7 Hz); 1,56–1,64 (m, 3H); 1,70–1,93 (m, 8H); 2,55 (s, 2H); 2,94 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 3,08 (t, 4H, J = 7,1 Hz); 6,87 (dd, 1H, J = 3,5, 1,1 Hz); 7,08 (dd, 1H, J = 5,1, 3,5 Hz); 7,27 (dd, 1H, J = 5,1, 1,1 Hz).

Ejemplo nº 429

60

Etapas 1: éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-4-fenilciclohexiliden)acético

Se añadió terc-butilato de potasio (3,52 g, 31,4 mmol) a una solución de éster trietílico del ácido fosfonoacético (7,03 g, 6,2 ml, 31,4 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (30 ml) en argón y se agitó la mezcla durante 10 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de 4-(azetidín-1-il)-4-fenilciclohexanona (4,81 g, 21 mmol) en N,N-dimetilformamida anhidra (60 ml) a la mezcla y se agitó la mezcla durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se vertió en agua con hielo (80 g). Se extrajo la suspensión acuosa con éter dietílico (4 x 40 ml). Se secaron los extractos orgánicos combinados con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 6,30 g (100 %), aceite amarillento.

10 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,18 (t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,65 (quin, 2H, J = 7,0 Hz); 1,75–1,90 (m, 2H); 1,96–2,10 (m, 3H); 2,73–2,82 (m, 2H); 2,88–2,96 (m, 1H); 2,90 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 4,05 (q, 2H, J = 7,1 Hz); 5,62 (s, 1H); 7,23–7,45 (m, 5H).

Etapas 2: éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-1-nitrometil-4-fenilciclohexil)acético

15 Se añadió nitrometano (1,65 g, 1,45 ml, 27,1 mmol) a una mezcla de éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-4-fenilciclohexiliden)acético (6,30 g, 21 mmol) y fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (7,26 g, 23 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) y se agitó la mezcla durante 6 h a 70 °C y durante 18 h a 45 °C. Dado que la reacción no estaba completa, se añadió de nuevo fluoruro de tetra-n-butilamonio trihidratado (2,42 g, 7,6 mmol) y nitrometano (550 mg, 483 µl, 9 mmol) y se agitó la mezcla durante 5 h más a 70 °C y durante 18 h a 45 °C. Se concentró al vacío la mezcla de reacción y se purificó el residuo (17,0 g) por cromatografía de resolución rápida (200 g, 20 x 5,7 cm) con acetato de etilo/metanol (95:5).

Rendimiento: 4,92 g (65 %), aceite parduzco

25 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,10 y 1,18 (2 t, 3H, J = 7,1 Hz); 1,30–1,42 (m, 2H); 1,62 (t, 2H, J = 6,8 Hz); 1,70–1,80 (m, 4H); 1,85–1,95 (m, 2H); 2,36 (s, 1H); 2,84 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,95–4,08 (m, 2H); 4,63 y 4,73 (m, 2H); 7,26–7,45 (m, 5H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 361,4, R_t = 2,6 y 2,7 min.

Está presente una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de 4:3.

Etapas 3: 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

30 Se añadió una solución de éster etílico del ácido (4-azetidín-1-il-1-nitrometil-4-fenilciclohexil)acético (4,92 g, 13,5 mmol) en etanol (130 ml) a una mezcla de polvo de hierro (3,58 g, 67 mmol), cloruro de amonio (17,9 g, 334 mmol) y agua (13 ml) y a continuación se agitó la mezcla durante 4 h a 80 °C y durante toda la noche a 65 °C. Se filtró la mezcla y se lavó el residuo en el filtro con etanol. Se alcalinizó el filtrado por adición de solución de bicarbonato de magnesio con una concentración del 5 % (8 ml) y a continuación se concentró al vacío. El residuo (10,0 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (400 g, 20 x 7,5 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua). La mezcla de diastereoisómero no polar y polar aislada (1,80 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida en dos columnas con PharmPrep (40-63 µm, 200 g, 20 x 5,7 cm) y las fracciones mixtas (670 mg) así obtenidas se purificaron en un cartucho PuriFlash (PF-15SIHP, 200 g, 15 µm) en cada caso con cloruro de metileno/etanol (95:5) y amoníaco al 1 % (25 % en agua).

Diastereoisómero no polar

Rendimiento: 719 mg (19 %), sólido blanco

Punto de fusión: 180–187 °C

45 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,21–1,31 (m, 2H); 1,56–1,84 (m, 8H); 2,06 (s, 2H); 2,85 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 2,88 (s, 2H); 7,22–7,46 (m, 6H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 285,4, R_t = 1,9 min.

Diastereoisómero polar

Rendimiento: 907 mg (24 %), sólido blanco

Punto de fusión: 150–155 °C

50 RMN ¹H (DMSO-d₆): 1,20–1,33 (m, 2H); 1,58–1,87 (m, 8H); 1,88 (s, 2H); 2,84 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,07 (s, 2H); 7,25–7,49 (m, 6H).

LC-MS: m/z: [M+H]⁺ = 285,4, R_t = 1,8 min.

Etapas 4: 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano (diastereoisómero polar) (Ejemplo 429)

55 Se añadió una solución de 8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero polar) (892 mg, 3,14 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (80 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (599 mg, 15,7 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Después de añadir agua (500 µl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y de nuevo agua (1,3 ml) se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar y se

secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 830 mg (98 %), aceite incoloro

RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,12–1,22 (m, 2H); 1,23–1,30 (m, 2H); 1,52–1,66 (m, 4H); 1,70–1,81 (m, 3H); 2,53 (s, 2H); 2,70 (t, 2H, J = 7,1 Hz); 2,82 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,34–3,42 (m, 2H); 7,24–7,34 (m, 3H); 7,37–7,43 (m, 2H).

5 LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 271,4, R_t = 0,4 min.

Ejemplo nº 430

8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano (diastereómero no polar)

10

Se añadió una solución de 8-azetidín-1-il-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona (diastereoisómero no polar) (701 mg, 2,46 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) gota a gota a una suspensión de hidruro de aluminio y litio (470 mg, 12,3 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (20 ml) a 0 °C en argón y a continuación se agitó la mezcla a 60 °C durante toda la noche. Después de añadir agua (500 μl), solución de hidróxido de sodio 1 N (1,3 ml) y agua de nuevo (1,3

15

ml) se agitó la mezcla durante una hora a temperatura ambiente y posteriormente se filtró a través de arena de mar y se secó el filtrado con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 663 mg (95 %), aceite incoloro

RMN ^1H (DMSO- d_6): 1,10–1,20 (m, 2H); 1,48 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 1,50–1,66 (m, 4H); 1,70–1,80 (m, 3H); 2,34 (s, 2H); 2,74 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 2,84 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,20–3,40 (m, 2H); 7,23–7,34 (m, 3H); 7,36–7,42 (m, 2H).

20 LC-MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 271,4, R_t = 0,2 min.

Ejemplo nº 431

8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereómero polar)

25

Se añadió ácido trifluoroacético (5 ml) a una solución de éster terc-butílico del ácido 8-dimetilamino-3-oxo-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero polar) (1,28 g, 3,43 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Se concentró al vacío la mezcla de reacción, se disolvió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de bicarbonato de magnesio saturada (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

30

Rendimiento: 875 mg (94 %), sólido blanco

Punto de fusión: 220–222 °C

RMN ^1H (CDCl_3): 1,34–1,44 (2 H, m); 1,72–1,81 (2 H, m); 1,86–2,02 (2 H, br s); 2,04 (6 H, s); 2,16–2,29 (2 H, m); 2,30 (2 H, s); 3,01 (2 H, s); 5,60 (1 H, s); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m).

35

Ejemplo nº 432 y 433

Etapas 1: 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

40

Se añadió una suspensión de 8-(dimetilamino)-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-8-carbonitrilo (2,21 g, 10 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (140 ml) gota a gota a una solución de cloruro de n-butilmagnesio 2 M en tetrahidrofurano anhidro (20 ml, 40 mmol) a 0 °C en argón y se agitó la mezcla durante 20 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadió una solución de cloruro de amonio saturada (50 ml) a la solución. Se separaron las fases y se extrajo la

45

fase acuosa con cloruro de metileno (3 x 20 ml). Se secaron las fases orgánicas combinadas con sulfato de sodio y se concentró al vacío. Se recogió el producto en bruto (3,97 g) en cloruro de metileno y se lavó la suspensión con una solución de carbonato de potasio. A continuación, se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Rendimiento: 1,88 g (75 %), aceite incoloro que cristalizó con el tiempo

50

RMN ^1H (CDCl_3): 0,90 y 0,91 (3 H, 2 t, J = 7,2 Hz); 1,14–1,47 (10 H, m); 1,51–1,61 (2 H, m); 1,67–1,82 (2 H, m); 2,18 y 2,19 (2 H, 2 s); 2,21 (s, 6 H); 3,15 y 3,18 (2 H, 2 s); 5,90 y 5,93 (1 H, br s).

Se trata de una mezcla de diastereoisómeros en la proporción de aprox. 1:1.

LC/MS: m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ = 253,3, R_t = 1,3 min.

55

Etapas 2: éster terc-butílico del ácido 8-butil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico (diastereoisómero polar y no polar)

Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,71 g, 12,4 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (90 mg, 0,75 mmol) a una solución de 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (1,84 g, 7,3 mmol) en acetonitrilo anhidro (60 ml) y

60

tetrahidrofurano anhidro (20 ml). Se agitó la mezcla de reacción durante 72 h a 50 °C. A continuación, se concentró

al vacío. Se recogió el residuo en cloruro de metileno (100 ml) y se lavó la solución con agua (3 x 80 ml) y solución de cloruro de sodio saturada (50 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío. El producto en bruto (2,37 g) se purificó por cromatografía de resolución rápida (220 g, 20 x 5,7 cm) con cloruro de metileno/metanol (95:5-9:1-4:1).

5 Diastereoisómero no polar:

Rendimiento: 819 mg (32 %), sólido de color naranja

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,17–1,40 (10 H, m); 1,51 (9 H, s); 1,54–1,76 (4 H, m); 2,21 (6 H, s); 2,39 (2 H, s); 3,49 (2 H, s).

Diastereoisómero polar:

10 Rendimiento: 647 mg (25 %), aceite amarillo

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,22–1,48 (10 H, m); 1,53 (9 H, s); 1,58–1,76 (4 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,39 (2 H, s); 3,52 (2 H, s).

Fracción mixta:

Rendimiento: 310 mg (12 %), aceite amarillo

15

Etapas 3: 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona (diastereoisómero polar) (Ejemplo n° 432)

Se añadió ácido trifluoroacético (12,5 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-butil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero polar (603 mg, 1,71 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 4 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Diastereoisómero polar:

25 Rendimiento: 365 mg (85 %), sólido amarillento

RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,11–1,48 (10 H, m); 1,53–1,64 (2 H, m); 1,69–1,79 (2 H, m); 2,17 (2 H, s); 2,21 (6 H, s); 3,17 (2 H, s); 6,10 (br s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 23,7; 26,5; 28,3; 30,7 (2 C); 31,9 (2 C); 37,3 (2 C); 39,0; 44,0; 52,6; 56,2; 177,9.

30 *Etapas 4: 8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona* (diastereoisómero no polar) (Ejemplo n° 433)

Se añadió ácido trifluoroacético (12,5 ml) a una solución de éster terc-butilico del ácido 8-butil-8-dimetilamino-3-oxo-2-azaspiro[4.5]decano-2-carboxílico - diastereoisómero no polar (740 mg, 2,09 mmol) en cloruro de metileno anhidro (50 ml) y se agitó la mezcla durante 2 h a temperatura ambiente. A continuación, se concentró al vacío la mezcla de reacción, se recogió el residuo en cloruro de metileno (50 ml) y se lavó la solución con una solución de carbonato de potasio con una concentración del 25 % (3 x 20 ml). Se secó la fase orgánica con sulfato de sodio y se concentró al vacío.

Diastereoisómero no polar:

Rendimiento: 416 mg (79 %), sólido amarillo.

40 RMN ¹H (CDCl₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,16–1,43 (10 H, m); 1,58–1,78 (4 H, m); 2,19 (2 H, s); 2,22 (6 H, s); 3,14 (2 H, s); 5,97 (br s, 1 H).

RMN ¹³C (CDCl₃): 14,1; 23,8; 26,6; 28,6; 30,6 (2 C); 31,8 (2 C); 37,3 (2 C); 39,1; 42,1; 54,6; 177,7.

De acuerdo con las instrucciones generales de síntesis descritas y de forma análoga a los ejemplos concretos de síntesis ofrecidos a modo de ejemplo, se prepararon los siguientes ejemplos a partir de precursores polares y no polares (8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, (8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina, 8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona, 8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina, 8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona, 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina, dimetil-(8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina, 8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-(ciclopentilmetil)-N,N-dimetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-amina, 8-ciclopentil-N,N-dimetil-2-azaspiro[4.5]decan-8-amina, 8-(azetidín-1-il)-8-(tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]decano, 8-(azetidín-1-il)-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano, 8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona, 8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona) por acilación, arilación, alquilación, aminación reductora o reducción de amidas.

Ej. n°	Diastereómero*	Bloque fundamental/ Procedimiento/ Rendimiento	LC-MS [M+H] ⁺ / R _t	Espectro RMN
36	1	Ej. n° 31/Acilación/19 %	[M+H] ⁺ = 361,2, R _t = 3,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,37 (2 H, m); 1,53-1,65 (4 H, m); 1,81-1,93 (4 H, m); 2,10 (9 H, m); 2,29 (2 H, m); 2,44 (3 H, s); 3,14 (2 H, m); 3,32 (2 H, m); 3,43 (2 H, t); 6,60 (2 H, m).
37	1	Ej. n° 31/Acilación/18 %	[M+H] ⁺ = 347,1, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,73 (2 H, m); 0,96 (2 H, m); 1,40-1,46 (2 H, m); 1,56-1,73 (5 H, m); 1,89 (2 H, m); 2,09 (4 H, s); 2,12 (4 H, s); 2,45 (3 H, s); 3,35 (1 H, s); 3,49 (3 H, t); 3,62 (1 H, t); 6,65 (2 H, m).
38	1	Ej. n° 31/Acilación/18 %	[M+H] ⁺ = 349,2, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,10 (6 H, d); 1,37-1,44 (2 H, m); 1,57-1,71 (4 H, m); 1,80-1,94 (2 H, m); 2,01 (1 H, m); 2,11 (7 H, m); 2,45 (3 H, s); 2,59 (1 H, m); 3,33 (2 H, m); 3,45 (2 H, m); 6,64 (2 H, m).
39	1	Ej. n° 31/Acilación/28 %	[M+H] ⁺ = 363,2, R _t = 3,3 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,94 (6 H, m); 1,40 (2 H, m); 1,56-1,69 (4 H, m); 1,95 (2 H, m); 2,05 (3 H, m); 2,12 (8 H, m); 2,45 (3 H, s); 3,30 (1 H, s); 3,35 (1 H, s); 3,45 (2 H, m); 6,62 (1 H, m); 6,67 (1 H, m).
40	1	Ej. n° 31/Acilación/27 %	[M+H] ⁺ = 335,2, R _t = 2,7 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,12 (3 H, t); 1,39 (2 H, m); 1,58 (4 H, m); 1,84 (2 H, m); 2,06 (4 H, s); 2,09 (4 H, s); 2,22 (2 H, m); 2,43 (3 H, s); 3,25 (1 H, s); 3,33 (1 H, s); 3,40 (2 H, m); 6,62 (2 H, m).
42	1	Ej. n° 18/Acilación/90 %	[M+H] ⁺ = 337,2, R _t = 2,0 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,39 (2 H, m); 1,60-1,70 (4 H, m); 1,94 (2 H, m); 2,09 (7 H, m); 2,15 (1 H, b s); 3,28 (1 H, s); 3,42 (5 H, m); 3,51 (1 H, s); 3,99 (2 H, s); 6,84 (1 H, s); 7,03 (1 H, s); 7,22 (1 H, s).
43	1	Ej. n° 18/Acilación/88 %	[M+H] ⁺ = 347,2, R _t = 1,8 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32 (2 H, m); 1,52 (1 H, t); 1,58 (3 H, t); 1,62-1,93 (4 H, m); 2,00-2,12 (10 H, m); 2,29 (2 H, m); 3,09 (2 H, m); 3,28 (1 H, m); 3,38 (1 H, t); 6,77 (1 H, m); 6,97 (1 H, m); 7,16 (1 H, m).
44	1	Ej. n° 18/Acilación/37 %	[M+H] ⁺ = 333,2, R _t = 2,4 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,73 (2 H, m); 0,98 (2 H, m); 1,40-1,75 (6 H, b m); 1,94 (2 H, b s); 2,09 (2 H, s); 2,12 (4 H, s); 2,20 (2 H, b s); 3,38 (1 H, s); 3,49 (2 H, m); 3,64 (1 H, t); 6,86 (1 H, m); 7,04 (1 H, m); 7,27 (1 H, m).
45	1	Ej. n° 18/Acilación/57 %	[M+H] ⁺ = 335,2, R _t = 2,0 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,04 (6 H, m); 1,35 (2 H, m); 1,53 (1 H, t); 1,63 (3 H, m); 1,88 (2 H, m); 2,03 (6 H, m); 2,11 (2 H, m); 2,55 (1 H, m); 3,28 (2 H, m); 3,41 (2 H, m); 6,78 (1 H, m); 6,97 (1 H, m); 7,16 (1 H, m).
46	1	Ej. n° 18/Acilación/51 %	[M+H] ⁺ = 349,2, R _t = 2,2 min	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,93 (6 H, m); 1,37 (2 H, m); 1,56 (1 H, t); 1,63 (3 H, m); 1,89 (2 H, m); 2,01-2,17 (11 H, b m); 3,27 (1 H, s); 3,33 (1 H, s); 3,41 (2 H, m); 6,08 (1 H, m); 6,97 (1 H, m); 7,18 (1 H, m).
47	1	Ej. n° 70 Reducción/90 %	[M+H] ⁺ = 323,2, R _t = 0,5 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,36 (2 H, m); 1,50 (2 H, t); 1,68 (2 H, m); 1,89 (2 H, m); 2,08 (8 H, s); 2,46 (2 H, s); 2,54 (2 H, t); 2,60 (2 H, t); 3,33 (3 H, s); 3,46 (2 H, t); 6,82 (1 H, m); 7,01 (1 H, m); 7,20 (1 H, m).
49	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/69 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 274,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 319,3 (40 %), R _t = 0,4 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,10-0,15 (2 H, m); 0,43-0,50 (2 H, m); 0,82-0,92 (1 H, m); 1,27-1,35 (2 H, m); 1,52 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,62-1,71 (2 H, m); 1,82-2,01 (4 H, m); 1,99 (6 H, s); 2,30-2,45 (2 H, m); 2,51-2,56 (2 H, m); 2,63-2,72 (2 H, m); 6,92 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,41 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 3,6; 8,7; 32,7; 33,0; 36,0; 37,7; 40,5; 41,3; 41,6; 52,9; 58,6; 59,9; 65,0; 123,5; 124,7; 126,3; 143,2.

50	1	Ej. n° 18/Acilació n/48 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 316,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361,4 (65 %), R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32–1,44 (2 H, m); 1,59 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 1,62–1,75 (5 H, m); 1,77–2,01 (4 H, m); 2,02–2,24 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,33–2,38 (2 H, m); 2,66–2,78 (1 H, m); 3,29 (1,2 H, s); 3,34 (0,8 H, s); 3,42 (0,8 H, t, J = 7,6 Hz); 3,45 (1,2 H, t, J = 7,8 Hz); 6,82–6,86 (1 H, m); 7,00–7,06 (1 H, m); 7,20–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,71; 18,74; 28,5; 28,6; 31,1; 31,2; 32,3; 32,8; 33,5; 35,6; 37,0; 38,08; 38,09; 40,1; 41,2; 41,7; 42,0; 43,7; 45,1; 53,4; 55,3; 56,5; 59,8; 123,3; 123,5; 124,8; 125,1; 126,1; 126,3; 142,1; 143,7; 171,0; 171,1.
51	1	Ej. n° 48/Reducció n/55 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 288,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 333,4 (25 %), R _t = 0,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,01–0,06 (2 H, m); 0,38–0,44 (2 H, m); 0,59–0,72 (1 H, m); 1,34–1,43 (4 H, m); 1,52 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,66–1,74 (2 H, m); 1,84–1,99 (2 H, m); 2,05–2,18 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,45 (2 H, s); 2,47–2,57 (4 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,3; 9,1; 33,7; 34,3; 38,2; 40,9; 54,0; 56,9; 59,6; 65,5; 123,2; 125,0; 126,2.
52	1	Ej. n° 50/Reducció n/65 %	MH– HNMe ₂] ⁺ = 302,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 347,4 (25 %), R _t = 1,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,3, 10,0 y 3,5 Hz); 1,50 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,54–1,64 (4 H, m); 1,65–1,73 (2 H, m); 1,78–1,96 (4 H, m); 1,98–2,16 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,20–2,30 (3 H, m); 2,41 (2 H, s); 2,49 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,7; 28,4; 33,7; 34,5; 36,1; 38,2; 40,8; 54,0; 54,8; 59,6; 65,8; 123,2; 124,9; 126,1.
53	1	Ej. n° 43/Reducció n/60 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 288,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 333,4 (20 %), R _t = 1,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38–1,48 (2 H, m); 1,60–1,82 (8 H, m); 1,85–1,94 (1 H, m); 1,94–2,04 (2 H, m); 2,06–2,18 (4 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,55–2,95 (6 H, m); 6,85 (1 H, br d, J = 3,0 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22–7,24 (1 H, dd, J = 5,0 y 0,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,7; 27,8; 30,3; 33,3; 33,6; 36,9; 38,1; 41,1; 53,5; 59,9; 62,2; 64,4; 123,6; 125,3; 126,3.
54	1	Ej. n° 18/Acilació n/55 %	[M+H] ⁺ = 363,3, R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,91 (6 H, t, J = 6,1 Hz); 1,34–1,45 (2 H, m); 1,50–1,73 (8 H, m); 1,80–2,08 (2 H, m); 2,09 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,15–2,26 (3 H, m); 3,30 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,41–3,50 (2 H, m); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,23–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 22,3; 22,38; 22,41; 27,9; 28,0; 31,1; 31,2; 32,4; 32,8; 33,4; 33,7; 33,8; 35,6; 37,2; 38,1; 40,1; 42,0; 44,0; 45,0; 55,5; 56,5; 59,9; 123,3; 123,5; 124,8; 125,0; 126,1; 126,3; 172,17; 172,2.
55	1	Ej. n° 18/Acilació n/36 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 315,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 360,2 (10 %), R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38–1,46 (2 H, m); 1,60 y 1,61 (6 H, 2 s); 1,65 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 1,68–1,81 (3 H, m); 1,93–2,09 (3 H, m); 2,10 y 2,11 (6 H, 2 s); 3,43 (0,7 H, s); 3,63 (1,3 H, 3 s); 3,55 (1,3 H, t, J = 7,5 Hz); 3,83 (0,7 H, t, J = 7,0 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,07; 25,1; 30,4; 31,2; 33,0; 33,1; 34,0; 36,7; 38,0; 38,1; 39,2; 43,0; 46,2; 46,4; 57,9; 59,8; 121,7; 121,8; 123,4; 124,8; 124,9; 126,2; 126,3; 165,9.

56	1	Ej. n° 18/Acilació n/50 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 332,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 377,3 (50 %), R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,45 (2 H, m); 1,50–1,74 (5 H, m); 1,76–2,06 (3 H, m); 2,09 y 2,10 (6 H, 2 s); 2,12–2,40 (2 H, m); 2,30–2,40 (2 H, m); 2,66–2,76 (1 H, m); 3,28 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,40–3,50 (3 H, m); 3,70–3,78 (1 H, m); 3,82–3,89 (1 H, m); 3,93–4,00 (1 H, m); 6,84 (1 H, dt, J = 3,7 y 1,1 Hz); 7,01–7,06 (1 H, m); 7,22 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,24 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 31,1; 31,2; 32,3; 32,83; 32,85; 33,4; 35,3; 35,5; 37,0; 38,1; 38,5; 40,1; 42,1; 43,9; 45,1; 55,4; 56,4; 59,8; 67,6; 73,31; 73,33; 123,3; 123,5; 124,8; 125,1; 126,1; 126,3; 143,6; 170,40; 170,44.
57	1	Ej. n° 18/Acilació n/41 %	[M+H] ⁺ = 349,3, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,44 (2 H, m); 1,60–1,72 (5 H, m); 1,85–2,08 (2 H, m); 2,09 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,11–2,18 (1 H, m); 3,06 (1,2 H, s); 3,23 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 3,40 (0,8 H, s); 3,52 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 3,87–3,98 (1 H, m); 4,74–4,81 (2 H, m); 4,90–4,96 (2 H, m); 6,83–6,86 (1 H, m); 7,01–7,06 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,9; 31,2; 32,9; 32,3; 35,0; 36,9; 38,04; 38,09; 38,3; 38,5; 40,1; 42,1; 44,2; 44,3; 55,6; 55,9; 59,8; 73,01; 73,03; 123,4; 123,5; 124,9; 125,0; 126,2; 126,3; 169,6; 169,7.
58	1	Ej. n° 18/Acilació n/23 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 313,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 358,2 (6 %), R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38–1,54 (4 H, m); 1,55–1,81 (8 H, m); 1,95–2,08 (2 H, m); 2,10 y 2,12 (6 H, 2 s); 3,38 (0,8 H, s); 3,50 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 3,71 (1,2 H, s); 3,90 (0,8 H, t, J = 1,1 Hz); 6,86 (1 H, br d, J = 3,5 Hz); 7,03–7,07 (1 H, m); 7,23–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,3; 16,7; 30,7; 31,1; 33,2; 38,07; 38,1; 39,9; 42,5; 45,7; 46,1; 120,3; 123,4; 124,9; 126,2; 126,3; 163,0.
59	1	Ej. n° 18/Acilació n/84 %	[M+H] ⁺ = 393,3, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,15 (2,4 H, s); 1,16 (3,6 H, s); 1,30–1,46 (2 H, m); 1,60 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 1,63–1,74 (2,8 H, m); 1,80–2,02 (4 H, m); 2,04–2,22 (8 H, m); 2,23–2,30 (2 H, m); 3,16 (1,2 H, s); 3,18 (1,8 H, s); 3,32 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,44–3,50 (2 H, m); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,21–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 24,7; 25,0; 28,7; 29,1; 31,0; 31,1; 32,7; 33,4; 34,0; 34,2; 35,6; 37,1; 38,1; 40,0; 42,0; 44,0; 45,0; 49,1; 53,4; 55,5; 56,4; 59,8; 73,90; 73,94; 123,2; 124,7; 126,0; 126,2; 171,91; 171,94.
60	1	Ej. n° 18/Acilació n/57 %	[M+H] ⁺ = 377,3, R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34–1,46 (2 H, m); 1,56–1,74 (7 H, m); 1,84–2,02 (4 H, m); 2,09 y 2,12 (6 H, 2 s); 2,16–2,26 (1 H, m); 2,52–2,61 (1 H, m); 3,34–3,54 (6 H, m); 3,99–4,05 (2 H, m); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,21–7,27 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 28,58; 28,6; 31,0; 31,2; 32,8; 33,4; 35,5; 37,1; 38,1; 39,6; 39,8; 39,9; 42,0; 44,2; 44,7; 55,6; 56,0; 59,8; 67,3; 123,3; 123,6; 124,8; 125,1; 126,1; 126,4; 173,0; 173,1.
61	1	Ej. n° 18/Acilació n/68 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 327,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 372,3 (5 %), R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,37–1,46 (2 H, m); 1,63–1,78 (4 H, m); 1,93–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,12–2,15 (1 H, m); 2,20–2,33 (1 H, m); 2,53–2,68 (2 H, m); 2,72–2,82 (2 H, m); 3,35 (1,2 H, s); 3,42 (0,8 H, s); 3,51–3,57 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,04 (1 H, td, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,5; 30,5; 30,6; 31,2; 33,0; 33,1; 34,4; 37,2; 38,0; 38,1; 38,8; 39,0; 39,8; 42,7; 44,9; 45,5; 56,7; 57,1; 59,8; 120,8; 120,9; 123,4; 124,9; 126,2; 126,3; 164,4; 164,7.

62	1	Ej. n° 18/Acilació n/61 %	$[M+H]^+ = 361,3$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,03–0,08 (2 H, m); 0,38–0,45 (2 H, m); 0,66–0,76 (1 H, m); 1,34–1,45 (2 H, m); 1,50–1,64 (3 H, m); 1,64–1,72 (3 H, m); 1,85–2,02 (3 H, m); 2,03 y 2,12 (6 H, 2 s); 2,14–2,25 (1 H, m); 2,31–2,38 (2 H, m); 3,32 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,34–3,50 (2 H, m); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,21–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 4,5; 10,7; 28,5; 30,12; 30,15; 31,1; 31,2; 32,8; 33,4; 34,4; 34,8; 35,6; 37,1; 38,1; 40,1; 42,0; 43,9; 45,0; 55,3; 56,5; 59,9; 123,3; 123,5; 124,9; 125,1; 126,1; 126,3; 143,6; 171,87; 171,9.
63	1	Ej. n° 18/Acilació n/67 %	$[M+H]^+ = 365,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,35–1,44 (8 H, m); 1,53–1,58 (1 H, m); 1,64–1,75 (3 H, m); 1,95–2,09 (3 H, m); 2,10 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,12–2,18 (1 H, m); 3,18 y 3,19 (3 H, 2 s); 3,42 (0,7 H, s); 3,57 (1,3 H, t, J = 7,4 Hz); 3,62 (1,3 H, s); 3,73 (0,7 H, t, J = 7,0 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,7 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,1; 30,3; 30,6; 31,4; 32,9; 33,1; 34,0; 38,07; 38,1; 38,6; 42,4; 45,4; 45,8; 51,57; 51,59; 56,8; 57,7; 59,9; 79,5; 79,8; 123,3; 124,8; 126,1; 126,3; 172,6; 172,9.
64	1	Ej. n° 18/Acilació n/58 %	$[M+H]^+ = 377,3$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,34–1,45 (2 H, m); 1,51–1,73 (6 H, m); 1,84–2,00 (4 H, m); 2,09 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,13–2,23 (2 H, m); 2,34–2,43 (1 H, m); 2,57–2,65 (1 H, m); 3,28–3,40 (2 H, m); 3,40–3,55 (2 H, m); 3,70–3,77 (1 H, m); 3,82–3,90 (1 H, m); 4,25–4,32 (1 H, m); 6,84–6,86 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,63; 25,66; 31,1; 31,15; 31,2; 31,5; 31,6; 32,8; 32,9; 33,3; 38,1; 40,1; 40,5; 40,9; 42,0; 43,9; 45,2; 55,4; 56,6; 59,9; 67,81; 67,84; 75,99; 76,0; 123,3; 124,8; 126,1; 126,3; 169,5; 169,6.
65	1	Ej. n° 18/Acilació n/28 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 334,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,22 (2,6 H, s); 1,23 (3,4 H, s); 1,32–1,47 (2 H, m); 1,57–1,74 (4 H, m); 1,83 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,87–2,02 (2 H, m); 2,02–2,24 (2 H, m); 2,08 (2,6 H, s); 2,11 (3,4 H, s); 2,36–2,44 (2 H, m); 3,32 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,43–3,50 (2 H, m); 6,84 (0,4 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 6,85 (0,6 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,02 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,05 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,25 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). La señal OH no pudo identificarse. RMN ^{13}C (CDCl ₃): 29,1; 29,4; 29,5; 31,1; 31,2; 32,7; 33,4; 35,5; 37,2; 38,1; 40,0; 42,1; 44,1; 45,2; 55,7; 56,7; 59,7; 69,51; 69,55; 123,2; 123,4; 124,7; 125,1; 126,0; 126,2; 172,6; 172,7.
66	1	Ej. n° 18/Acilació n/50 %	$[M+H]^+ = 363,2$ (4 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 318,3$ (100 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (DMSO-d ₆): 1,22–1,32 (2 H, m); 1,41–1,48 (1 H, m); 1,52–1,66 (6 H, m); 1,68–1,77 (1 H, m); 1,99 (4 H, s); 2,00 (2 H, s); 1,94–2,06 (4 H, m, solapado); 2,45–2,52 (2 H, m, solapado por la señal DMSO); 3,17 (0,8 H, s); 3,32 (1,2 H, t, J = 7,1 Hz, solapado por la señal de agua); 3,35 (1,2 H, s); 3,54 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 5,747 (0,3 H, s); 5,754 (0,7 H, s); 6,92–6,94 (1 H, m); 7,04–7,07 (1 H, m); 7,40–7,42 (1 H, m). RMN ^{13}C (DMSO-d ₆): 12,2; 29,9; 30,0; 30,7; 32,4; 32,5; 33,4; 33,6; 37,7; 38,7; 41,5; 44,4; 44,5; 54,8; 59,0; 59,1; 75,2; 75,5; 123,6; 124,8; 124,9; 126,3; 171,1; 171,2.

67	1	Ej. n° 18/Acilació n/30 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 327,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 372,3 (98 %), R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,95–1,02 (2 H, m); 1,32–1,37 (2 H, m); 1,37–1,46 (2 H, m); 1,61–1,75 (4 H, m); 1,87–2,06 (3 H, m); 2,10 (2,5 H, s); 2,11 (3,5 H, s); 2,13–2,22 (1 H, m); 2,45 (2 H, s); 3,29 (1,1 H, s); 3,39 (0,9 H, s); 3,46 (0,9 H, t, J = 7,1 Hz); 3,52 (1,1 H, t, J = 7,3 Hz); 6,83–6,86 (1 H, m); 7,02 (0,5 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,04 (0,5 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (0,5 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,24 (0,5 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 6,6; 6,7; 14,0; 31,0; 31,1; 32,8; 33,3; 35,4; 36,9; 38,1; 38,1; 39,3; 39,7; 40,1; 42,3; 44,2; 45,2; 55,6; 56,5; 59,8; 59,8; 123,1; 123,2; 123,3; 123,6; 124,8; 125,1; 126,1; 126,3; 143,5; 167,2; 167,2.
68	1	Ej. n° 18/Acilació n/44 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 341,2 (95 %) [M+H] ⁺ = 386,3 (100 %), R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34–1,46 (2 H, m); 1,60–1,75 (4 H, m); 1,85–2,06 (4 H, m); 2,08 (2,5 H, s); 2,11 (3,5 H, s); 2,16–2,30 (4 H, m); 2,58–2,67 (2 H, m); 2,69 (0,8 H, s); 2,70 (1,2 H, s); 3,30 (1,2 H, s); 3,37 (0,8 H, s); 3,45 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,50 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 6,84 (0,4 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 6,86 (0,6 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,02 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,05 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,25 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz).
69	1	Ej. n° 18/Acilació n/32 %	[M+H] ⁺ = 375,3, R _t = 3,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,35–1,45 (2 H, m); 1,46–1,76 (10 H, m); 1,78–1,96 (3 H, m); 1,96–2,09 (3 H, m); 2,09 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,16–2,32 (3 H, m); 3,29 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,40–3,50 (2 H, m); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,01–7,09 (1 H, m); 7,21–7,25 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,2; 18,29; 18,30; 27,8; 27,9; 27,96; 28,0; 31,1; 31,2; 31,5; 31,7; 31,97; 31,99; 32,04; 32,5; 32,8; 33,4; 35,2; 35,5; 35,7; 35,73; 37,1; 38,1; 40,1; 42,0; 43,9; 45,0; 55,4; 56,4; 59,9; 77,2; 77,5; 123,3; 123,5; 124,9; 125,1; 126,1; 126,3; 171,9; 172,0.
70	1	Ej. n° 57/Reducci ón/44 %	[M+H] ⁺ = 335,3, R _t = 0,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32–1,40 (2 H, m); 1,48 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,63–1,71 (2 H, m); 1,75–2,00 (3 H, m); 2,00–2,08 (1 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,35 (2 H, s); 2,46 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,73 (2 H, d, J = 7,3 Hz); 3,13–3,22 (1 H, m); 4,42 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,78 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,0 Hz); 6,84 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, d, J = 5,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 19,8; 33,6; 34,3; 34,7; 38,1; 41,0; 53,8; 59,6; 59,8; 65,7; 76,5; 123,2; 124,9; 126,1.
71	1	Ej. n° 13/Reducci ón/77 %	[M+H] ⁺ = 259,2, R _t = 0,6 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,31 (2 H, m); 1,43 (2 H, m); 1,63 (2 H, m); 1,91 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,24 (2 H, m); 2,84 (2 H, s); 2,95 (2 H, m); 7,25–7,39 (5 H, m).
72	1	Ej. n° 71/Acilació n/86 %	[M+H] ⁺ = 329,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,23–1,35 (m, 2H); 1,52–1,74 (m, 8H); 2,02 y 2,04 (2 s, 6H); 2,18–2,26 (m, 3H); 2,23–2,41 (br s, 1H); 3,34 y 3,41 (2 s, 2H); 3,39–3,48 (m, 2H); 7,23–7,42 (m, 5H). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,7; 14,0; 18,4; 18,5; 18,9; 30,1; 30,9; 31,2; 31,5; 36,4; 36,9; 37,8; 38,0; 38,1; 40,3; 42,3; 43,9; 45,0; 55,1; 56,4; 60,8; 126,5; 126,7; 127,6; 127,63; 127,67; 127,7; 171,9; 172,0.
73	1	Ej. n° 71/Acilació n/56 %	[M+H] ⁺ = 301,2, R _t = 1,5 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,30 (2 H, m); 1,54 (1 H, m); 1,62 (3 H, m); 1,83–1,96 (2 H, m); 2,00–2,03 (9 H, m); 2,19 (1 H, m); 2,32 (1 H, m); 3,32–3,45 (4 H, m); 7,23–7,39 (5 H, m).
74	1	Ej. n° 71/Aminaci ón reductiva/8 3 %	[M+H] ⁺ = 315,3, R _t = 1,4 min	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t); 1,30 (4 H, m); 1,44 (4 H, m); 1,66 (2 H, m); 1,85 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,26 (2 H, m); 2,37 (2 H, m); 2,46 (4 H, m); 7,29 (5 H, m).

75	1	Ej. n° 71/Acilació n/51 %	$[M+H]^+ = 371,4$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,23–1,34 (2 H, m); 1,51–1,70 (5 H, m); 1,83–1,98 (4 H, m); 2,03 y 2,05 (6 H, 2 s); 2,09–2,25 (2 H, m); 2,25–2,45 (2 H, m); 2,59 (0,6 H, d, J = 6,9 Hz); 2,63 (0,4 H, d, J = 6,9 Hz); 3,33–3,53 (4 H, m); 3,69–3,77 (1 H, m); 3,81–3,91 (1 H, m); 4,24–4,33 (1 H, m); 7,26–7,33 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 30,0; 30,1; 30,7; 31,16; 31,2; 31,4; 31,5; 31,57; 31,6; 36,0; 37,6; 38,0; 38,1; 40,4; 40,5; 40,9; 42,3; 43,9; 45,2; 55,1; 56,5; 60,9; 67,81; 67,85; 76,0; 126,5; 126,7; 127,6; 127,7; 127,8; 137,4; 169,7; 169,7.
76	1	Ej. n° 71/Acilació n/29 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 335,3$ (22 %) $[M+H]^+ = 380,4$ (100 %), $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,24–1,36 (2 H, m); 1,56 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 1,62 (3 H, m); 1,83–2,11 (9 H, m); 2,15–2,31 (4 H, m); 2,33–2,44 (1 H, m); 2,59–2,68 (2 H, m); 2,69 (0,8 H, s); 2,71 (1,2 H, s); 3,34 (1,2 H, s); 3,41 (0,8 H, s); 3,43–3,51 (2 H, m); 7,24–7,33 (3 H, m); 7,34–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 17,1; 30,0; 30,8; 31,2; 31,4; 32,5; 33,2; 33,3; 35,9; 37,5; 38,0; 38,1; 40,4; 41,5; 42,0; 42,5; 43,9; 45,2; 55,3; 56,2; 60,8; 124,5; 124,5; 126,5; 126,9; 127,6; 127,6; 127,7; 127,8; 137,5; 167,0; 167,1.
77	1	Ej. n° 71/Acilació n/25 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 321,3$ (16 %) $[M+H]^+ = 366,3$ (100 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,96–1,02 (2 H, m); 1,25–1,37 (4 H, m); 1,57 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 1,62–1,70 (3 H, m); 1,83–1,99 (2 H, m); 2,03 (2,6 H, s); 2,04 (3,4 H, s); 2,16–2,25 (1 H, m); 2,29–2,38 (1 H, m); 2,45 (0,8 H, s); 2,46 (1,2 H, s); 3,32 (1,2 H, s); 3,43 (0,8 H, s); 3,41–3,53 (2 H, s); 7,23–7,32 (3 H, m); 7,33–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 6,7; 6,7; 14,0; 30,1; 30,8; 31,1; 31,4; 35,8; 37,5; 38,0; 38,1; 39,3; 39,7; 40,4; 42,5; 44,2; 45,2; 55,4; 56,4; 60,8; 123,1; 123,2; 126,5; 126,8; 127,6; 127,6; 127,7; 127,8; 137,3; 167,2; 167,2.
78	1	Ej. n° 71/Acilació n/25 %	$[M+H]^+ = 357,3$, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,26–1,36 (2 H, m); 1,55 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 1,59–1,70 (3 H, m); 1,82–2,00 (2 H, m); 2,02 y 2,05 (6 H, 2 s); 2,13–2,40 (2 H, m); 2,67 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 3,34 (1,1 H, s); 3,37 (0,9 H, s); 3,38–3,46 (3 H, m); 4,38–4,44 (2 H, m); 4,90 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,3 Hz); 7,24–7,32 (3 H, m); 7,34–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 20,1; 30,1; 30,8; 31,1; 31,4; 31,5; 31,6; 35,8; 37,4; 37,9; 38,0; 38,1; 38,5; 39,8; 40,4; 42,3; 43,8; 44,9; 55,1; 56,3; 60,7; 77,4; 77,5; 126,5; 126,7; 127,5; 127,54; 127,6; 127,7; 137,3; 169,5; 169,6.
79	1	Ej. n° 71/Acilació n/58 %	$[M+H]^+ = 357,4$, $R_t = 3,1$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 y 0,92 (6 H, 2 d, J = 6,3 Hz); 1,24–1,36 (2 H, m); 1,50–1,70 (7 H, m); 1,77–1,99 (2 H, m); 2,02 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,16–2,27 (3 H, m); 2,29–2,40 (1 H, m); 3,40 (1,2 H, s); 3,34 (0,8 H, s); 3,41–3,48 (2 H, m); 7,24–7,32 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,37; 22,4; 27,9; 28,0; 31,0; 30,9; 31,2; 31,5; 32,4; 32,9; 33,8; 36,0; 37,6; 38,0; 38,1; 40,3; 42,3; 43,9; 45,0; 55,2; 56,3; 60,8; 126,5; 126,7; 127,6; 127,63; 127,7; 127,8; 172,19; 172,2.
80	1	Ej. n° 71/Acilació n/58 %	$[M+H]^+ = 354,4$, $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,25–1,38 (2 H, m); 1,54–1,58 (1 H, m); 1,58 y 1,60 (6 H, 2 s); 1,62–1,73 (3 H, m); 1,88–2,00 (2 H, m); 1,98 y 2,02 (6 H, 2 s); 2,17–2,30 (2 H, m); 3,45 (0,7 H, s); 3,65 (1,3 H, s); 3,51 (1,3 H, t, J = 7,0 Hz); 3,79 (0,7 H, t, J = 7,0 Hz); 7,23–7,31 (3 H, m); 7,34–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,01; 25,07; 30,2; 30,5; 30,6; 31,4; 34,4; 36,6; 37,9; 38,0; 39,3; 43,2; 46,1; 46,3; 57,5; 57,9; 60,6; 121,6; 121,8; 126,5; 126,6; 127,4; 127,5; 127,7; 165,6; 165,9.

81	1	Ej. n° 71/Acilació n/40 %	$[M+H]^+ = 371,4$, $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,24–1,35 (2 H, m); 1,52–1,68 (6 H, m); 1,80–1,98 (4 H, m); 2,02 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,15–2,43 (2 H, m); 2,51–2,61 (1 H, m); 3,36–3,51 (6 H, m); 3,98–4,05 (2 H, m); 7,25–7,32 (3 H, m); 7,33–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 28,6; 30,1; 31,0; 31,1; 31,4; 35,7; 37,6; 38,0; 39,6; 39,8; 40,1; 42,3; 44,1; 44,6; 55,4; 55,9; 60,7; 67,3; 67,32; 126,5; 126,7; 127,5; 127,6; 127,8; 135,2; 137,4; 173,0; 173,1.
82	1	Ej. n° 71/Acilació n/14 %	$[M+H]^+ = 373,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,23 (2,4 H, s); 1,24 (3,6 H, s); 1,27–1,35 (2 H, m); 1,51–1,57 (1,2 H, m); 1,59–1,70 (2,8 H, m); 1,81–1,98 (4 H, m); 2,03 (2,4 H, s); 2,06 (3,6 H, s); 2,16–2,45 (4 H, m); 3,35 (1,2 H, s); 3,40 (0,8 H, s); 3,41–3,49 (2 H, m); 7,23–7,41 (5 H, m). La señal OH no pudo identificarse. El espectro RMN 1H en DMSO-d ₆ muestra la señal OH a 4,22 y 4,25 ppm. RMN ^{13}C (CDCl ₃): 27,6; 29,1; 29,4; 29,5; 30,0; 30,7; 31,2; 31,3; 35,9; 37,2; 37,4; 37,9; 38,0; 40,3; 42,2; 44,2; 45,0; 55,3; 56,2; 60,7; 69,4; 74,7; 74,8; 75,2; 126,4; 126,9; 127,5; 127,7; 129,9; 137,4; 172,5; 172,6.
83	1	Ej. n° 71/Acilació n/77 %	$[M+H]^+ = 387,4$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,15 (2,6 H, s); 1,17 (3,4 H, s); 1,27–1,36 (2 H, m); 1,51–1,57 (1,2 H, m); 1,59–1,70 (2,8 H, m); 1,80–1,99 (4 H, m); 2,02 (2,6 H, s); 2,03 (3,4 H, m); 2,16–2,40 (4 H, m); 3,16 (1,3 H, s); 3,18 (1,7 H, s); 3,35 (1,2 H, s); 3,40 (0,8 H, s); 3,41–3,48 (2 H, m); 7,23–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,0; 25,0; 28,7; 29,1; 30,1; 30,7; 31,3; 31,5; 34,0; 34,0; 34,2; 35,9; 37,5; 38,0; 40,4; 42,3; 44,0; 44,9; 49,1; 55,3; 56,2; 60,7; 73,90; 73,94; 126,5; 126,7; 127,6; 127,7; 171,92; 171,94.
84	1	Ej. n° 71/Acilació n/54 %	$[M+H]^+ = 357,3$ (29 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 312,3$ (100 %), $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (DMSO-d ₆): 1,13–1,24 (2 H, m); 1,42–1,49 (2 H, m); 1,53–1,63 (2 H, m); 1,68–1,78 (1 H, m); 1,90 (4 H, s); 1,92 (2 H, s); 1,82–1,91 (1 H, m, solapado); 1,95–2,13 (6 H, m); 2,46–2,54 (2 H, m, solapado por la señal DMSO); 3,21 (0,8 H, s); 3,24 (1,2 H, t, J = 7,1 Hz, solapado por la señal de agua); 3,39 (1,2 H, s); 3,52 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 5,70 (0,3 H, s); 5,77 (0,7 H, s); 7,23–7,26 (1 H, m); 7,31–7,39 (4 H, m). RMN ^{13}C (DMSO-d ₆): 12,2; 29,9; 30,2; 30,9; 33,4; 33,6; 37,7; 41,7; 44,4; 59,8; 60,0; 75,2; 75,5; 126,2; 127,2; 127,4; 171,1; 171,3.
85	1	Ej. n° 71/Acilació n/70 %	$[M+H]^+ = 341,4$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,10–0,19 (2 H, m); 0,51–0,58 (2 H, m); 1,08 (1 H, m); 1,22–1,35 (2 H, m); 1,50–1,67 (4 H, m); 1,75–1,98 (2 H, m); 2,02 (2,4 H, s); 2,03 (3,6 H, s); 3,31 (1,2 H, s); 2,17 (0,8 H, d, J = 6,7 Hz); 2,20 (1,2 H, d, J = 6,7 Hz); 2,18–2,40 (2 H, m); 3,38 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 3,41 (0,8 H, s); 3,46 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 7,22–7,40 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 4,3; 6,9; 30,1; 30,9; 31,2; 31,3; 35,9; 37,7; 37,9; 38,1; 39,5; 39,9; 40,2; 42,3; 43,9; 44,9; 55,0; 56,3; 60,8; 126,3; 126,7; 127,4; 127,5; 127,6; 135,6; 137,4; 171,38; 171,44.
86	1	Ej. n° 71/Acilació n/79 %	$[M+H]^+ = 355,4$, $R_t = 3,1$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,24–1,35 (2 H, m); 1,53 (1 H, m); 1,56–1,76 (5 H, m); 1,78–1,98 (4 H, m); 2,02 (2,5 H, s); 2,04 (3,5 H, s); 2,10–2,24 (3 H, m); 2,30–2,42 (3 H, m); 2,74 (1 H, m); 3,33 (1,8 H, s); 3,37 (0,8 H, s); 3,38–3,46 (2 H, m); 7,22–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,6; 28,6; 30,0; 30,8; 31,2; 31,3; 32,2; 32,4; 35,8; 37,5; 38,0; 38,1; 40,2; 41,3; 41,6; 42,3; 43,6; 45,1; 53,4; 55,1; 56,3; 60,8; 126,3; 126,7; 127,6; 171,06; 171,09.

87	1	Ej. n° 83/Reducción/55 %	$[M+H]^+ = 373,4$, $R_t = 2,1$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,13 (6 H, s); 1,20–1,32 (2 H, m); 1,40–1,55 (6 H, m); 1,60–1,70 (2 H, m); 1,75–1,92 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,27 (2 H, br s); 2,34–2,40 (2 H, m); 2,48–2,54 (4 H, m); 3,17 (3 H, s); 7,24–7,40 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 23,2; 24,9; 31,0; 34,7; 37,6; 38,1; 38,2; 41,0; 49,1; 53,4; 53,9; 57,4; 60,4; 65,4; 74,3; 126,4; 127,4; 127,6.
88	3	Ej. n° 425/Acilación/41 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 324,3$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,96 (3 H, dt, J = 7,4 y 2,8 Hz); 1,34–1,44 (2 H, m); 1,61–1,73 (6 H, m); 1,83–2,02 (4 H, m); 2,10 (3 H, s); 2,12 (3 H, s); 2,21 (2 H, dt, J = 7,8 y 1,9 Hz); 3,29 (1 H, s); 3,36 (1 H, s); 3,46 (2 H, td, J = 14,6 y 7,2 Hz); 6,61 (1 H, t, J = 4,0 Hz); 6,84 (1 H, dd, J = 10,5 y 3,8 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,3; 18,4; 31,0; 31,2; 32,4; 33,0; 35,5; 36,3; 36,8; 37,2; 37,9; 38,1; 40,1; 42,0; 43,9; 45,0; 55,2; 55,5; 124,3; 124,5; 125,4; 125,6; 127,7; 127,9; 142,7.
89	3	Ej. n° 425/Aminación reductiva/4 %	$[M-HNMe_2]^+ = 310,3$, $R_t = 2,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,28–1,35 (2 H, m); 1,37–1,41 (2 H, m); 1,43–1,47 (2 H, m); 1,51 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,65–1,71 (2 H, m); 1,81–1,87 (2 H, m); 1,98–2,06 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,34–2,38 (2 H, m); 2,39 (2 H, s); 2,50 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 6,60 (1 H, dd, J = 3,8 y 0,9 Hz); 6,83 (1 H, dd, J = 3,8 y 0,9 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 14,1; 20,9; 31,0; 33,3; 33,8; 34,4; 38,1; 38,2; 40,8; 53,9; 56,8; 60,1; 124,3; 125,4; 126,1; 127,5.
90	1	Ej. n° 426/Acilación/42 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 308,3$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,96 (3 H, dt, J = 7,4 y 2,6 Hz); 1,35–1,44 (2 H, m); 1,61–1,73 (6 H, m); 1,81–1,99 (4 H, m); 2,10 (3 H, s); 2,12 (3 H, s); 2,19–2,23 (2 H, m); 3,28 (1 H, s); 3,36 (1 H, s); 3,46 (2 H, td, J = 14,6 y 7,2 Hz); 6,38 (1 H, ddd, J = 12,6, 4,0 y 1,7 Hz); 6,42 (1 H, ddd, J = 4,8, 4,0 y 3,2 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 14,0; 18,3; 18,4; 31,0; 31,2; 32,1; 32,8; 35,6; 36,3; 36,8; 37,2; 37,9; 38,05; 38,06; 40,1; 42,0; 43,9; 45,0; 55,2; 56,4; 60,0; 60,1; 106,0; 106,2; 160,3; 160,4; 121,0; 121,1; 121,3; 162,5; 165,4; 171,87; 171,91.
91	1	Ej. n° 426/Aminación reductiva/49 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 294,3$, $R_t = 1,0$ min	RMN 1H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,28–1,48 (6 H, m); 1,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,64–1,70 (2 H, m); 1,83 (2 H, t, J = 11,4 Hz); 1,93–2,04 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,34–2,38 (2 H, m); 2,40 (2 H, s); 2,50 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 6,37 (1 H, dd, J = 4,0 y 1,7 Hz); 6,42 (1 H, dd, J = 4,0 y 3,2 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 14,1; 20,9; 31,0; 33,1; 34,4; 38,0; 38,1; 40,8; 53,9; 56,8; 59,9; 65,6; 106,1 (d, J = 11 Hz); 121,1; 127,3; 129,2; 132,7; 133,1; 163,8 (d, J = 289 Hz).
94	3	Ej. n° 93/Reducción/72 %	$[M+H]^+ = 335,3$, baja actividad UV	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 0,92–1,00 (2 H, m); 1,06–1,75 (25 H, m); 2,17 (6 H, s); 2,30–2,39 (4 H, m); 2,53 (2 H, t, J = 6,8 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 14,1; 20,9; 26,2; 26,7; 29,4; 31,0; 33,1; 33,5; 36,1; 36,3; 37,3; 37,8; 41,0; 54,4; 56,8; 56,9; 68,3.
96	3	Ej. n° 95/Reducción/66 %	$[M+H]^+ = 321,3$, baja actividad UV	RMN 1H (CDCl ₃): 0,89 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,00–1,10 (2 H, m); 1,22–1,84 (23 H, m); 2,18 (6 H, s); 2,30–2,40 (4 H, m); 2,55 (2 H, t, J = 6,7 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 14,1; 20,9; 25,0; 29,5; 30,8; 33,3; 35,1; 36,0; 36,3; 36,7; 37,1; 37,3; 41,0; 54,2; 56,6; 56,7; 68,1.
97	3	Ej. n° 424/Acilación/89 %	$[M+H]^+ = 321,4$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,948 y 0,953 (3 H, 2 t, J = 7,4); 1,10–1,39 (6 H, m); 1,40–1,84 (14 H, m); 2,00–2,12 (1 H, m); 2,16–2,23 (2 H, m); 2,25 (2,4 H, s); 2,26 (3,6 H, s); 3,15 (1,2 H, s); 3,22 (0,8 H, s); 3,46 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,50 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz).
98	3	Ej. n° 97/Reducción/84 %	$[M+H]^+ = 307,4$, $R_t = 1,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,20–1,36 (8 H, m); 1,38–1,70 (14 H, m); 2,04 (1 H, tt, J = 10,9 y 7,6 Hz); 2,26 (6 H, s); 2,30–2,40 (4 H, m); 2,57 (2 H, t, J = 6,5 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 14,1; 20,7; 25,0; 27,2; 28,4; 30,7; 33,1; 34,9; 38,0; 41,5; 44,5; 54,6; 56,9; 57,6; 69,2.

99	3	Ej. n° 424/Acilación/86 %	[M+H] ⁺ = 333,4, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,12–1,38 (6 H, m); 1,40–2,18 (17 H, m); 2,25 (2 H, s); 2,26 (4 H, s); 2,28–2,37 (2 H, m); 3,05 (1,3 H, s); 3,15 (1 H, m); 3,21 (0,7 H, s); 3,37 (0,7 H, t, J = 7,1 Hz); 3,49 (1,3 H, t, J = 7,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,0; 18,1; 24,7; 25,0; 25,1; 26,9; 27,1; 28,48; 28,53; 29,8; 29,9; 31,7; 33,4; 37,7; 37,9; 38,0; 38,4; 40,5; 42,5; 44,0; 44,1; 44,5; 44,7; 57,8; 57,8; 58,8; 59,4; 173,1; 173,3.
100	3	Ej. n° 424/Acilación/75 %	[M+H] ⁺ = 319,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,68–0,75 (2 H, m); 0,94–1,00 (2 H, m); 1,14–1,40 (6 H, m); 1,41–1,78 (12 H, m); 1,84 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,07 (1 H, m); 2,26 (3,6 H, s); 2,28 (2,4 H, s); 3,23 (0,8 H, s); 3,35 (1,2 H, s); 3,51 (1,2 H, t, J = 7,1 Hz); 3,66 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 7,2; 12,0; 12,3; 25,0; 25,2; 27,05; 27,1; 27,6; 28,51; 28,54; 29,7; 29,8; 32,1; 33,4; 37,7; 37,9; 37,8; 40,6; 42,4; 44,2; 44,3; 44,8; 45,3; 57,7; 57,9; 59,2; 60,3; 172,0; 172,1.
101	3	Ej. n° 100/Reducción/84 %	[M+H] ⁺ = 305,4, R _t = 0,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,07–0,13 (2 H, m); 0,44–0,50 (2 H, m); 0,90 (1 H, m); 1,20–1,35 (6 H, m); 1,38–1,74 (12 H, m); 2,04 (1 H, tt, J = 10,8 y 7,6 Hz); 2,26 (6 H, s); 2,28 (2 H, d, J = 6,6 Hz); 2,42 (2 H, s); 2,63 (2 H, t, J = 6,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 3,8; 9,7; 25,0; 27,2; 28,4; 33,0; 34,9; 37,9; 41,5; 44,3; 54,6; 57,7; 61,8; 69,4.
102	3	Ej. n° 99/Reducción/89 %	[M+H] ⁺ = 319,4, R _t = 1,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,18–1,34 (6 H, m); 1,40–1,92 (16 H, m); 1,98–2,10 (3 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,44 (2 H, d, J = 6,9 Hz); 2,48–2,60 (3 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,6; 25,0; 27,2; 27,7; 28,4; 33,1; 34,9; 35,4; 37,9; 41,6; 44,3; 54,8; 57,6; 63,3; 69,3.
103	3	Ej. n° 424/Acilación/68 %	[M+H] ⁺ = 333,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,11–0,16 (2 H, m); 0,46–0,60 (2 H, m); 1,08 (1 H, m); 1,12–1,84 (18 H, m); 2,05 (1 H, tt, J = 11,0 y 7,6 Hz); 2,17 (2 H, dd, J = 6,7 y 4,8 Hz); 2,24 (2,5 H, s); 2,25 (3,5 H, s); 3,13 (1,2 H, s); 3,23 (0,8 H, s); 3,42 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,51 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,4; 6,9; 7,0; 25,10; 25,12; 26,9; 27,1; 28,46; 28,50; 29,8; 29,79; 29,83; 31,9; 33,6; 37,81; 37,83; 39,3; 39,7; 40,4; 42,6; 44,0; 44,1; 44,3; 45,4; 53,4; 57,76; 57,85; 58,8; 60,3; 171,1; 171,2.
104	3	Ej. n° 103/Reducción/58 %	[M+H] ⁺ = 319,4, R _t = 1,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,00–0,05 (2 H, m); 0,32–0,44 (2 H, m); 0,64 (1 H, m); 1,20–1,70 (20 H, m); 2,04 (1 H, tt, J = 10,7 y 7,6 Hz); 2,26 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,42–2,48 (2 H, m); 2,54 (2 H, t, J = 6,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,3; 9,2; 25,0; 27,2; 28,4; 33,2; 34,0; 35,1; 37,9; 41,3; 44,3; 54,6; 57,0; 57,7; 69,5.
105	3	Ej. n° 424/Acilación/54 %	[M+H] ⁺ = 347,4, R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,13–1,95 (20 H, m); 2,00–2,19 (3 H, m); 2,25 (2,7 H, s); 2,27 (3,3 H, s); 2,34 (1,2 H, d, J = 7,4 Hz); 2,35 (0,8 H, d, J = 7,4 Hz); 2,73 (1 H, m); 3,16 (1,2 H, s); 3,20 (0,8 H, s); 3,46 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,48 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,6; 18,8; 25,11; 25,15; 26,9; 27,1; 28,48; 28,54; 28,6; 29,7; 32,1; 32,37; 32,39; 33,6; 37,7; 37,9; 40,6; 41,1; 41,5; 42,4; 44,0; 44,1; 44,3; 45,6; 57,7; 57,8; 58,5; 60,3; 170,8; 171,0.

108	1	Ej. n° 427/Acilaci ón/68 %	[M+H] ⁺ = 347,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,97 y 0,975 (2 t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,30–1,42 (m, 2H); 1,58 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 1,61–2,00 (m, 11H); 2,18–2,25 (m, 2H); 3,05 y 3,06 (2 t, 4H, J = 7,0 Hz); 3,30 y 3,36 (2 s, 2H); 3,40–3,49 (m, 2H); 6,87 y 6,89 (2 t, 1H, J = 3,6 Hz); 7,07 y 7,11 (2 dd, 1H, J = 5,1, 1,5 Hz); 7,26 y 7,29 (2 dd, 1H, J = 5,1, 1,5 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,7; 14,0; 15,9; 16,1; 18,3; 18,4; 18,9; 30,8; 31,0; 31,04; 31,7; 36,4; 36,9; 37,8; 40,2; 42,2; 43,9; 45,0; 46,7; 46,8; 55,6; 56,7; 58,7; 59,0; 123,5; 123,7; 124,6; 125,0; 126,4; 126,6; 171,8; 171,9.
109	2	Ej. n° 428/Acilaci ón/70 %	[M+H] ⁺ = 347,2, R _t = 1,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,87–0,99 (m, 3H); 1,33–1,42 (m, 2H); 1,57–1,87 (m, 12H); 2,14 (t, 1H, J = 7,6 Hz); 2,20 (t, 1H, J = 7,5 Hz); 3,07 (t, 4H, J = 6,8 Hz); 3,11 (s, 1H); 3,20 (s, 1H); 3,44–3,58 (m, 2H); 6,84 (d, 0,5H, J = 3,5 Hz); 6,87 (d, 0,5H, J = 3,5 Hz); 7,05–7,11 (m, 1H); 7,24–7,30 (m, 1H). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,96; 14,0; 15,9; 18,4; 30,76; 30,81; 36,3; 36,7; 40,1; 42,2; 44,0; 45,1; 46,71; 46,72; 123,6; 124,7; 126,4; 126,5; 171,8.
110	1	Ej. n° 429/Acilaci ón/73 %	[M+H] ⁺ = 341,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,92–1,00 (m, 3H); 1,21–1,32 (m, 2H); 1,50 (t, 1H, J = 7,2 Hz); 1,58–1,82 (m, 9H); 1,94–2,14 (m, 2H); 2,17–2,26 (m, 2H); 2,92–2,98 (m, 4H); 3,25 (s, 1H); 3,38–3,48 (m, 3H); 7,26–7,34 (m, 3H); 7,36–7,46 (m, 2H). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,7; 14,01; 14,04; 16,5; 16,8; 18,3; 18,5; 18,9; 28,5; 29,4; 30,9; 31,2; 36,3; 36,9; 37,7; 40,4; 42,4; 43,8; 45,0; 46,6; 46,7; 55,3; 56,6; 59,3; 59,6; 126,5; 126,7; 127,5; 127,7; 127,87; 127,94; 171,8; 171,9.
194	2	Ej. n° 430/Acilaci ón/60 %	[M+H] ⁺ = 341,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,89 y 0,94 (2 t, 3H, J = 7,4 Hz); 1,25–1,35 (m, 2H); 1,54–2,00 (m, 12H); 2,10 y 2,19 (2 t, 2H, J = 7,5 Hz); 2,96 (t, 4H, J = 6,9 Hz); 3,14 y 3,05 (2s, 2H); 3,49 (td, 2H, J = 14,0, 7,1 Hz); 7,25–7,34 (m, 3H); 7,36–7,45 (m, 2H). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,9; 14,0; 16,6; 18,4; 28,8; 28,9; 30,88; 30,9; 34,4; 36,3; 36,7; 40,4; 42,4; 44,1; 45,2; 46,6; 56,1; 57,7; 59,3; 126,6; 126,7; 127,5; 127,6; 127,8; 127,9; 137,6; 171,8.
112	1	Ej. n° 429/Amina ción reductiva/5 2 %	[M+H] ⁺ = 327,4, R _t = 0,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,28–1,43 (m, 4H); 1,55–1,66 (m, 4H); 1,72–1,86 (m, 6H); 2,05 (br s, 2H); 2,66–2,73 (m, 2H); 2,80 (s, 2H); 2,83–2,90 (m, 2H); 3,10 (t, 4H, J = 7,0 Hz); 7,31–7,38 (m, 3H); 7,42–7,49 (m, 2H). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,8; 16,4; 20,4; 29,0; 29,2; 33,2; 41,5; 46,9; 56,4; 64,5; 127,4; 127,7; 128,3.
113	2	Ej. n° 430/Amina ción reductiva/4 2 %	[M+H] ⁺ = 327,4, R _t = 1,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,78–0,94 (m, 3H); 1,20–1,50 (m, 6H); 1,54–1,80 (m, 8H); 1,90–2,10 (m, 2H); 2,17 (s, 2H); 2,28–2,43 (m, 2H); 2,46–2,58 (m, 2H); 2,93–3,00 (m, 4H); 7,25–7,34 (m, 3H); 7,40 (t, 2H, J = 7,6 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,0; 16,7; 20,8; 26,9; 27,0; 29,1; 30,9; 34,2; 41,3; 46,7; 54,4; 56,7; 126,5; 127,8; 127,9.
114	3	Ej. n° 17/Alquilac ión/56 %	[M+H] ⁺ = 293,3, R _t = 2,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,20–1,28 (m, 2H); 1,68 (dt, 2H, J = 3,0 y 14,0 Hz); 1,89 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 2,11 (s, 6H); 2,20 (dt, 2H, J = 3,1 y 13,0 Hz); 2,45 (br d, 2H, J = 13,8 Hz); 2,85 (s, 3H); 3,23–3,28 (m, 2H); 6,85 (br d, 1H, J = 3,4 Hz); 7,02 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,20 (dd, 1H, J = 1,0 y 5,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 28,3 (2C); 29,8 (2C); 30,3; 31,7; 38,0 (2C); 44,3; 46,1; 58,4; 122,7; 123,6; 125,9; 145,8; 178,9.

115	3	Ej. n° 17/Alquilación/67 %	$[M+H]^+ = 335,3$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,92 (dt, 3H, J = 7,4 Hz); 1,20–1,35 (m, 4H); 1,44–1,53 (m, 2H); 1,61–1,73 (m, 2H); 1,87 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,10 (m, 6H); 2,20 (dt, 2H, J = 13,1 Hz); 2,44 (d, 2H, J = 2,6 y 13,6 Hz); 3,21–3,30 (m, 4H); 6,83–6,86 (m, 1H); 6,99–7,03 (m, 1H); 7,18–7,21 (m, 1H). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 13,7; 19,9; 28,2 (2C); 29,3; 30,4; 31,8 (2C); 37,9 (2C); 42,2; 43,7; 44,6; 58,4; 122,7; 123,6; 125,9; 145,9; 178,7.
116	3	Ej. n° 17/Alquilación/18 %	$[M+H]^+ = 361,3$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16 (m, 4H); 1,47–1,58 (m, 2H); 1,60 – 1,74(m, 6H); 1,87 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 2,11 (s, 6H); 2,12–2,25 (m, 3H); 2,45 (d, 2H, J = 13,8 Hz); 3,21 (d, 2 H, J = 7,8 Hz); 3,25–3,30 (m, 2H); 6,86 (d, 1H, J = 3,5 Hz); 7,02 (dd, 1H, J = 3,6 y 5,1 Hz); 7,20 (dd, 1H, J = 1,1 y 5,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,1 (2C); 28,2; 30,3 (2C); 30,6; 31,8; 37,9 (2C); 38,0; 44,1; 44,6; 47,5; 58,5; 122,8; 123,6; 126,0; 178,8.
118	2	Ej. n° 2/Alquilación/71 %	$[M+H]^+ = 301,3$, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H (DMSO-d ₆): 0,93 (d, 2H, J = 13,0 Hz); 1,04 (dt, 2H, J = 14,0, 3,3 Hz); 1,45 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 1,71 (dd, 2H, J = 14,8, 2,6 Hz); 1,82 (dt, 2H, J = 13,6, 3,0 Hz); 2,25 (s, 6H); 2,58 (s, 2H); 2,65 (s, 3H); 3,06–3,11 (m, 2H); 7,12–7,20 (m, 3H); 7,23–7,29 (m, 2H). RMN ^{13}C (DMSO-d ₆): 26,7; 27,9; 28,8; 29,1; 36,2; 36,8; 43,5; 45,1; 56,6; 125,5; 127,6; 130,5; 139,0; 177,7.
119	1	Ej. n° 1/Alquilación/45 %	$[M+H]^+ = 301,3$, $R_t = 2,1$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,52–1,60 (m, 4H); 1,67–1,75 (m, 2H); 1,83–1,94 (m, 4H); 2,28 (s, 6H); 2,78 (s, 3H); 2,79 (s, 2H); 3,21–3,42 (m, 2H); 7,14–7,20 (m, 1H); 7,21–7,25 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 28,4; 29,4; 29,6; 32,8; 36,8; 37,4; 42,6; 46,0; 57,6; 125,7; 127,7; 130,7; 139,2; 179,0.
120	2	Ej. n° 2/Alquilación/34 %	$[M+H]^+ = 343,3$, $R_t = 3,0$ min	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,02 (d, 2H, J = 13,3 Hz); 1,13 (dt, 2H, J = 14,0, 3,3 Hz); 1,26 (qd, 2H, J = 14,0, 7,3 Hz); 1,39–1,48 (m, 2H); 1,58 (t, 2H, J = 7,0 Hz); 1,71–1,78 (m, 2H); 2,10 (dt, 2H, J = 13,4, 2,9 Hz); 2,30 (s, 6H); 2,61 (s, 2H); 3,11 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 3,22 (t, 2H, J = 7,2 Hz); 7,09–7,13 (m, 2H); 7,15–7,28 (m, 3H). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 13,7; 19,9; 27,2; 28,6; 29,3; 29,6; 36,9; 37,0; 42,1; 43,6; 44,8; 57,2; 125,6; 127,6; 127,7; 130,7; 139,5; 179,0.
121	1	Ej. n° 1/Alquilación/35 %	$[M+H]^+ = 343,3$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,91 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,23–1,34 (m, 2H); 1,41–1,61 (m, 6H); 1,69–1,77 (m, 2H); 1,82–1,92 (m, 4H); 2,28 (s, 6H); 2,81 (s, 2H); 3,19–3,25 (m, 4H); 7,13–7,19 (m, 1H); 7,20–7,25 (m, 4H). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 13,8; 20,0; 28,5; 29,3; 29,4; 32,7; 36,9; 37,5; 42,1; 43,1; 43,6; 57,6; 125,7; 127,8; 130,8; 139,4; 178,8.
222	2	Ej. n° 2/Alquilación/31 %	$[M+H]^+ = 369,3$, $R_t = 3,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,00–1,20 (m, 6H); 1,45–1,65 (m, 8H); 1,70–1,78 (m, 2H); 2,00–2,20 (m, 3H); 2,31 (s, 6H); 2,62 (s, 2H); 3,11–3,18 (m, 4H); 7,09–7,28 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,1; 27,1; 28,6; 29,7; 30,2; 36,9; 37,0; 44,1; 44,7; 47,5; 57,3; 125,6; 127,7; 130,7; 139,4; 179,2.
123	1	Ej. n° 1/Alquilación/16 %	$[M+H]^+ = 369,4$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16–1,26 (m, 2H); 1,48–1,80 (m, 13H); 1,84–1,94 (m, 3H); 2,09–2,18 (m, 1H); 2,29 (s, 6H); 2,83 (s, 2H); 3,17 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 3,26 (t, 2H, J = 6,9 Hz); 7,15–7,29 (m, 5H). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,1; 28,6; 29,4; 30,3; 32,7; 37,0; 37,6; 38,0; 43,2; 44,0; 47,4; 57,7; 125,7; 127,8; 130,8; 139,4; 179,0.

124	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/38 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 248,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 293,3 (70 %), R _t = 1,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,43–1,51 (m, 2H); 1,73–1,82 (m, 2H); 1,96–2,09 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,18 (s, 2H); 2,83 (s, 3H); 3,21 (s, 2H); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 29,7; 32,7; 32,9; 35,3; 38,0; 44,0; 59,3; 62,4; 123,4; 124,9; 126,3; 173,8.
125	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/52 %	[M+H] ⁺ = 335,3, R _t = 2,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,93 (t, 3H, J = 7,3 Hz); 1,26–1,36 (m, 2H); 1,42–1,52 (m, 4H); 1,72–1,81 (m, 2H); 1,95–2,09 (m, 4H); 2,10 (s, 6H); 2,18 (s, 2H); 3,20 (s, 2H); 3,25 (t, 2H, J = 7,3 Hz); 6,85 (dd, 1H, J = 1,1, 3,6 Hz); 7,04 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,24 (dd, 1H, J = 1,1, 5,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,8; 20,0; 29,3; 32,7; 32,8; 35,5; 38,1; 42,1; 44,3; 57,9; 59,3; 123,4; 124,9; 126,3; 142,5; 173,5.
126	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/33 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 316,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361,4 (70 %), R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,16–1,26 (m, 2H); 1,42–1,59 (m, 4H); 1,60–1,82 (m, 7H); 1,97–2,17 (m, 4H); 2,12 (s, 6H); 2,19 (s, 2H); 3,19 (d, 2H, J = 7,9 Hz); 3,24 (s, 2H); 6,87 (br s, 1H); 7,03–7,07 (m, 1H); 7,23–7,28 (m, 1H). RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,09–1,19 (m, 2H); 1,30–1,38 (m, 2H); 1,44–1,74 (m, 9H); 1,77–1,94 (m, 2H); 2,01 (s, 6H); 2,08 (s, 2H); 2,09–2,18 (m, 2H); 3,07 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 3,16 (s, 2H); 6,94 (s, 1H); 7,04–7,08 (m, 1H); 7,40–7,45 (m, 1H). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 24,6; 29,7; 32,0; 35,1; 37,3; 37,6; 38,9; 43,0; 46,3; 57,8; 58,7; 123,5; 124,7; 126,3; 143,3; 172,4.
127	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/25 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 316,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361,4 (8 %), R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,12–1,22 (m, 2H); 1,42–1,56 (m, 4H); 1,57–1,70 (m, 4H); 1,73–1,81 (m, 2H); 2,01–2,17 (m, 5H); 2,18 (s, 6H); 2,36 (s, 2H); 3,06 (s, 2H); 3,15 (d, 2H, J = 7,8 Hz); 6,91 (br d, 1H, J = 3,4 Hz); 7,07 (dd, 1H, J = 3,6, 5,1 Hz); 7,29 (br d, 1H, 5,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,1; 30,4; 32,4; 32,8; 35,6; 38,0; 38,1; 43,4; 47,4; 59,0; 124,2; 125,8; 126,5; 173,6.
128	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/61 %	[M+H] ⁺ = 361,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,41–1,50 (2 H, m); 1,55–1,70 (5 H, m); 1,72–1,91 (4 H, m); 1,93–2,04 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 2,25 (1 H, td, J = 15,6 y 7,9 Hz); 3,14–3,20 (4 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,6; 28,2; 32,7; 32,8; 33,7; 34,3; 35,5; 38,1; 40,5; 44,3; 58,2; 59,3; 123,4; 124,9; 126,3; 173,4.
129	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/50 %	[M+H] ⁺ = 361,3, R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,42–1,65 (6 H, m); 1,70–1,91 (4 H, m); 1,93–2,09 (6 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,22 (1 H, td, J = 15,6 y 7,9 Hz); 2,31 (2 H, s); 3,03 (2 H, s); 3,13 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,5; 28,2; 32,7; 32,9; 33,6; 34,2; 35,5; 38,1; 40,5; 43,8; 58,7; 59,5; 123,4; 125,0; 126,2; 173,4.
130	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/58 %	[M+H] ⁺ = 347,3, R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,03–0,09 (2 H, m); 0,44–0,49 (2 H, m); 0,60–0,70 (1 H, m); 1,38–1,50 (4 H, m); 1,72–1,80 (2 H, m); 1,90–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,23 (2 H, s); 3,34 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,3; 8,6; 32,5; 32,7; 32,8; 35,5; 38,0; 42,6; 44,3; 58,5; 59,3; 123,4; 124,8; 126,3; 173,5.
131	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/38 %	[M+H] ⁺ = 347,3, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,02 (2 H, q, J = 5,4 Hz); 0,39–0,45 (2 H, m); 0,55–0,65 (1 H, m); 1,36 (2 H, dd, J = 14,4 y 7,0 Hz); 1,42–1,51 (2 H, m); 1,70–1,79 (2 H, m); 1,92–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,08 (2 H, s); 3,30 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,8 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,3; 8,6; 32,4; 32,7; 32,9; 35,5; 38,1; 42,6; 43,9; 59,0; 59,5; 123,4; 124,9; 126,2; 173,5.

132	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/69 %	$[M+H]^+ = 347,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,40–1,49 (2 H, m); 1,63–1,78 (4 H, m); 1,85–2,09 (8 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 2,52 (1 H, td, J = 15,6 y 7,8 Hz); 3,17 (2 H, s); 3,29 (2 H, d, J = 7,6 Hz); 6,84 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,0 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,4; 26,4; 32,6; 32,8; 33,9; 35,7; 38,1; 44,1; 47,8; 58,2; 59,3; 123,4; 124,9; 126,3; 173,6.
133	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/83 %	$[M+H]^+ = 347,3$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,40–1,48 (2 H, m); 1,63–1,77 (4 H, m); 1,80–2,09 (8 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,47 (1 H, sept, J = 7,7 Hz); 3,01 (2 H, s); 3,25 (2 H, d, J = 7,6 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,4; 26,4; 32,7; 32,8; 33,9; 35,7; 38,1; 43,6; 47,8; 58,9; 59,6; 123,4; 125,0; 126,2; 173,6.
134	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/61 %	$[M+H]^+ = 333,3$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,18–0,23 (2 H, m); 0,49–0,55 (2 H, m); 0,83–0,94 (1 H, m); 1,44–1,52 (2 H, m); 1,74–1,83 (2 H, m); 1,90–2,08 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,19 (2 H, s); 3,13 (2 H, d, J = 7,1 Hz); 3,32 (2 H, s); 6,85 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 4,4 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 3,4; 9,1; 19,8; 32,7; 32,9; 35,6; 38,1; 44,2; 47,0; 58,2; 59,3; 123,4; 124,9; 126,3; 173,4.
135	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/40 %	$[M+H]^+ = 333,3$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,14–0,19 (2 H, m); 0,44–0,50 (2 H, m); 0,78–0,88 (1 H, m); 1,44–1,53 (2 H, m); 1,72–1,81 (2 H, m); 1,93–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 3,10 (2 H, d, J = 7,1 Hz); 3,16 (2 H, s); 6,86 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 3,4; 9,1; 32,7; 32,9; 35,7; 38,1; 43,7; 47,0; 58,7; 59,6; 123,4; 125,0; 126,2; 173,4.
136	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/57 %	$[M+H]^+ = 377,3$, $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,40–1,52 (3 H, m); 1,63–1,93 (6 H, m); 1,95–2,08 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 3,20–3,27 (2 H, m); 3,28–3,41 (2 H, m); 3,67–3,74 (1 H, m); 3,75–3,88 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,1 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 31,4; 32,67; 32,72; 32,74; 33,3; 35,6; 38,0; 40,0; 44,2; 58,4; 59,2; 67,7; 77,0; 123,4; 124,8; 126,2; 173,6.
137	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/53 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 332,3$ (100 %) $[M+H]^+ = 377,4$ (10 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,39–1,50 (3 H, m); 1,60–1,80 (4 H, m); 1,80–1,90 (2 H, m); 1,94–2,09 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 3,05–3,12 (2 H, m); 3,24–3,38 (2 H, m); 3,64–3,71 (1 H, m); 3,72–3,85 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,1 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 31,4; 32,7; 32,73; 32,8; 33,2; 35,6; 39,9; 43,6; 58,9; 59,5; 67,7; 76,9; 123,4; 124,9; 126,2; 173,6.
138	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/51 %	$[M+H]^+ = 377,4$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,28–1,40 (2 H, m); 1,43–1,53 (4 H, m); 1,62–1,90 (3 H, m); 1,95–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,20 (2 H, s); 3,14 (2 H, d, J = 7,3 Hz); 3,23 (2 H, s); 3,35 (2 H, dt, J = 11,8 y 1,9 Hz); 3,96 (2 H, br dd, J = 11,5 y 2,6 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,3 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 4,9 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 4,9 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,7; 32,7; 32,8; 33,7; 35,8; 38,0; 44,1; 48,4; 59,2; 59,9; 67,5; 67,7; 123,5; 124,8; 126,3; 174,1.

139	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/45 %	[M+H] ⁺ = 377,4, R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,31 (2 H, ddd, J = 17,6, 11,8 y 4,4 Hz); 1,43–1,54 (4 H, m); 1,71–1,85 (3 H, m); 1,93–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,34 (2 H, s); 3,05–3,12 (4 H, m); 3,32 (2 H, dt, J = 11,7 y 2,2 Hz); 3,91–3,97 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,7; 32,7; 32,9; 33,7; 35,8; 38,1; 43,3; 48,3; 59,6; 59,9; 67,5; 123,5; 125,0; 126,3; 174,1.
140	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/42 %	[M+H] ⁺ = 377,2, baja actividad UV	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40–1,61 (5 H, m); 1,70–1,80 (2 H, m); 1,91–2,09 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,11–1,26 (1 H, m); 2,32 (2 H, s); 3,05 (2 H, s); 3,24 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,32 (1 H, dd, J = 8,3 y 6,9 Hz); 3,72 (1 H, dd, J = 15,4 y 7,7 Hz); 3,79–3,90 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,9 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,7; 32,2; 32,7; 32,72; 32,9; 35,6; 36,9; 38,1; 41,3; 43,7; 58,6; 59,5; 67,8; 73,1; 123,5; 125,0; 126,2; 173,6.
141	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/49 %	[M+H] ⁺ = 377,2, baja actividad UV	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,41–1,70 (5 H, m); 1,72–1,81 (2 H, m); 2,00–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,11–1,18 (2 H, m); 2,19 (2 H, s); 3,20 (2 H, s); 3,28 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,36 (1 H, dd, J = 8,3 y 6,9 Hz); 3,71–3,78 (1 H, m); 3,82–3,93 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,7; 32,2; 32,7; 32,79; 35,6; 36,1; 36,9; 38,1; 41,4; 44,2; 58,1; 59,2; 67,9; 73,1; 123,5; 124,8; 126,3; 173,6.
142	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/25 %	[M+H] ⁺ = 363,2, baja actividad UV	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,43–1,51 (2 H, m); 1,57–1,67 (2 H, m); 1,73–1,82 (2 H, m); 1,95–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,20 (2 H, s); 2,47–2,56 (1 H, m); 3,19–3,26 (3 H, m); 3,36 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,47 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,3 Hz); 3,76 (1 H, td, J = 8,5 y 7,3 Hz); 3,82–3,91 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,0 y 0,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,1; 32,6; 32,8; 35,8; 38,0; 38,1; 44,0; 45,3; 58,8; 59,2; 67,7; 71,4; 123,5; 124,8; 126,3; 174,0.
143	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/22 %	[M+H] ⁺ = 363,2, baja actividad UV	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40–1,51 (2 H, m); 1,52–1,62 (1 H, m); 1,70–1,79 (2 H, m); 1,89–2,09 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 2,42–2,50 (1 H, m); 3,07 (2 H, s); 3,18 (1 H, dd, J = 13,7 y 7,5 Hz); 3,31 (1 H, dd, J = 13,7 y 7,6 Hz); 3,42 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,2 Hz); 3,68–3,88 (3 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,1; 32,7; 32,8; 35,8; 37,9; 38,1; 43,5; 45,2; 59,2; 59,5; 67,6; 71,3; 123,5; 125,0; 126,3; 174,0.
144	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/49 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 327,2 (95 %) [M+H] ⁺ = 372,2 (100 %), R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,87 (2 H, m); 1,26 (2 H, m); 1,44–1,52 (2 H, m); 1,70 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 1,76–1,84 (2 H, m); 1,96–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,21 (2 H, s); 3,31 (2 H, s); 3,48 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 0,8 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,7 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 7,6; 14,1; 32,6; 32,7; 35,7; 38,0; 41,2; 44,0; 59,2; 123,0; 123,4; 124,8; 126,3; 174,1.
145	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/50 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 327,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 372,2 (90 %), R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,85 (2 H, m); 1,23 (2 H, m); 1,49 (2 H, ddd, J = 13,2, 9,1 y 4,0 Hz); 1,66 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 1,72–1,80 (2 H, m); 1,92–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 3,16 (2 H, s); 3,44 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 7,5; 14,0; 32,5; 32,7; 32,9; 35,7; 38,1; 41,1; 43,4; 59,5; 122,9; 123,5; 125,0; 126,3; 174,1.

146	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/51 %	$[M+H]^+$ = 349,2, R_t = 2,1 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,42–1,53 (2 H, m); 1,73–1,85 (3 H, m); 1,97–2,08 (3 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,21 (2 H, d, J = 2,8 Hz); 2,41–2,52 (1 H, m); 2,62–2,70 (1 H, m); 3,34 (1 H, d, J = 10,1 Hz); 3,44–3,57 (3 H, m); 4,46–4,53 (1 H, m); 4,62–4,69 (1 H, m); 4,93–5,00 (1 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,8; 32,6; 32,64; 32,7; 35,8; 38,0; 43,8; 48,1; 59,3; 60,0; 68,5; 81,3; 123,4; 124,8; 126,2; 142,8; 174,3.
147	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/32 %	$[MH-HNMe_2]^+$ = 304,2, R_t = 2,3 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,41–1,56 (2 H, m); 1,64–1,83 (3 H, m); 1,90–2,09 (3 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,35 (2 H, d, J = 5,0 Hz); 2,39–2,49 (1 H, m); 2,58–2,60 (1 H, m); 3,20 (1 H, d, J = 10,0 Hz); 3,32 (1 H, d, J = 10,0 Hz); 3,42–3,53 (2 H, m); 4,41–4,48 (1 H, m); 4,59–4,65 (1 H, m); 4,90–4,97 (1 H, m); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,8; 32,66; 32,7; 32,8; 35,9; 38,1; 43,4; 48,1; 59,5; 60,4; 68,5; 81,5; 123,4; 124,9; 126,2; 142,7; 174,3.
148	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/44 %	$[MH-HNMe_2]^+$ = 304,2 (100 %) $[M+H]^+$ = 349,3 (100 %), R_t = 2,0 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,40–1,50 (2 H, m); 1,67 (1 H, br s); 1,70–1,80 (2 H, m); 1,93–2,09 (3 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,16 (2 H, s); 3,17–3,25 (1 H, m); 3,59 (2 H, d, J = 7,2 Hz); 4,46 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,78 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,2 Hz); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 32,6; 32,7; 34,1; 35,9; 38,0; 43,9; 45,4; 59,2; 75,4; 123,5; 124,8; 126,3; 174,0.
149	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/46 %	$[MH-HNMe_2]^+$ = 304,2 (100 %) $[M+H]^+$ = 349,2 (100 %), R_t = 2,2 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,40–1,49 (2 H, m); 1,62–1,77 (3 H, m); 1,90–2,09 (3 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,01 (2 H, s); 3,13–3,21 (1 H, m); 3,55 (2 H, d, J = 7,2 Hz); 4,42 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,74 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,2 Hz); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 32,7; 32,8; 34,0; 35,9; 38,1; 43,2; 45,4; 59,5; 75,4; 123,5; 125,0; 126,3; 174,0.
150	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/58 %	$[MH-HNMe_2]^+$ = 346,3 (95 %) $[M+H]^+$ = 386,3 (100 %), R_t = 2,5 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,43–1,51 (2 H, m); 1,74–1,83 (2 H, m); 1,93–1,98 (2 H, m); 1,99–2,07 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,11–2,27 (6 H, m); 2,49–2,59 (2 H, m); 3,25 (2 H, s); 3,36–3,41 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,9 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 16,8; 32,1; 32,7; 33,8; 34,8; 35,6; 38,0; 39,0; 44,0; 58,5; 59,2; 123,4; 124,1; 124,8; 126,3; 174,0.
151	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/85 %	$[MH-HNMe_2]^+$ = 341,2 (100 %) $[M+H]^+$ = 386,3 (85 %), R_t = 2,7 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,43–1,52 (2 H, m); 1,72–1,80 (2 H, m); 1,89–1,94 (2 H, m); 1,95–2,07 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,12–2,23 (4 H, m); 2,33 (2 H, s); 2,47–2,56 (2 H, m); 3,11 (2 H, s); 3,33–3,38 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 16,8; 32,1; 32,7; 32,9; 33,8; 34,8; 35,7; 38,1; 39,0; 59,0; 59,6; 123,5; 124,1; 125,0; 126,3; 174,0.
154	2	Ej. n° 153/Alquila ción/64 %	$[M+H]^+$ = 307,3, R_t = 2,2 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,42–1,51 (2 H, m); 1,66–1,79 (2 H, m); 1,82–2,09 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 2,47 (3 H, d, J = 1,1 Hz); 2,82 (3 H, s); 3,20 (2 H, s); 6,51 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66–6,69 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,2; 29,7; 32,6; 33,0; 35,3; 38,1; 44,1; 59,4; 60,5; 124,5; 124,9; 137,9; 173,8.

155	1	Ej. n° 152/Alquila ción/63 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 262,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 307,3 (10 %), R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,43–1,52 (2 H, m); 1,68–1,76 (2 H, m); 1,85–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,30 (2 H, s); 2,46 (3 H, d, J = 1,1 Hz); 2,79 (3 H, s); 3,05 (2 H, s); 6,60 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66–6,68 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,2; 29,6; 32,6; 33,1; 35,4; 38,2; 43,3; 59,6; 61,2; 124,4; 124,9; 137,8; 173,8.
156	2	Ej. n° 153/Alquila ción/68 %	[M+H] ⁺ = 349,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,92 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,25–1,36 (2 H, m); 1,43–1,52 (4 H, m); 1,68–1,77 (2 H, m); 1,85–2,10 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 2,46 (3 H, d, J = 1,1 Hz); 3,19 (2 H, s); 3,25 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66–6,69 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,8; 15,2; 20,0; 29,3; 32,7; 32,8; 35,5; 38,1; 42,0; 44,5; 57,8; 59,4; 124,5; 124,9; 137,8; 173,6.
157	1	Ej. n° 152/Alquila ción/68 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 304,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 349,4 (10 %), R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,22–1,33 (2 H, m); 1,39–1,51 (4 H, m); 1,66–1,76 (2 H, m); 1,86–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,46 (3 H, d, J = 1,0 Hz); 3,04 (2 H, s); 3,21 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 6,60 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,65–6,68 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,7; 15,2; 20,0; 29,3; 32,6; 32,9; 35,6; 38,2; 42,0; 43,6; 58,7; 59,6; 124,4; 124,9; 137,8; 173,6.
158	2	Ej. n° 153/Alquila ción/13 %	[M+H] ⁺ = 375,4, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,16–1,27 (2 H, m); 1,42–1,80 (11 H, m); 1,84–2,20 (12 H, m); 2,48 (3 H, s); 3,19 (2 H, d, J = 7,8 Hz); 3,24 (2 H, br s); 6,63 (1 H, br s); 6,70 (1 H, br s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,3; 25,1; 30,4; 32,3; 32,7; 35,5; 38,0; 47,4; 124,7; 173,6. Todas las otras señales no pudieron identificarse debido a una baja concentración de muestra.
159	1	Ej. n° 152/Alquila ción/32 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 330,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 375,4 (10 %), R _t = 3,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,11–1,22 (2 H, m); 1,42–1,76 (10 H, m); 1,85–1,97 (2 H, m); 2,00–2,09 (3 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,46 (3 H, d, J = 1,0 Hz); 3,06 (2 H, s); 3,15 (2 H, d, J = 7,8 Hz); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,65–6,68 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,2; 25,1; 30,4; 32,6; 32,9; 35,7; 38,0; 38,2; 43,5; 47,4; 59,1; 59,7; 126,4; 125,0; 137,8; 173,8.
160	1	Ej. n° 152/Alquila ción/66 %	[M+H] ⁺ = 347,3, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,12–0,18 (2 H, m); 0,43–0,49 (2 H, m); 0,77–0,87 (1 H, m); 1,43–1,52 (2 H, m); 1,68–1,77 (2 H, m); 1,85–2,08 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,45 (3 H, s); 3,08 (2 H, d, J = 7,1 Hz); 3,14 (2 H, s); 6,60 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 6,65–6,69 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 3,4; 9,0; 15,2; 32,5; 32,9; 35,6; 38,1; 43,5; 46,9; 58,8; 59,6; 124,4; 124,9; 137,8; 173,4.
161	1	Ej. n° 152/Alquila ción/69 %	[MH-HNMe ₂] ⁺ = 316,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 361,3 (10 %), R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40–1,49 (2 H, m); 1,65–1,75 (4 H, m); 1,80–2,10 (8 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,30 (2 H, s); 2,42–2,51 (1 H, m); 2,47 (3 H, d, J = 1,0 Hz); 3,01 (2 H, s); 3,25 (2 H, d, J = 7,6 Hz); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66–6,69 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,2; 18,4; 18,5; 24,8; 26,4; 26,5; 32,6; 32,8; 33,9; 35,7; 38,2; 43,4; 47,8; 59,0; 59,7; 124,4; 124,9; 137,8; 173,7.
163	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/87 %	[M+H] ⁺ = 329,4, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,93 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,27–1,42 (4 H, m); 1,45–1,53 (2 H, m); 1,70–1,78 (2 H, m); 1,85–2,20 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,13 (2 H, s); 2,14–2,25 (2 H, m); 3,23 (2 H, s); 3,26 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,8; 20,0; 29,4; 30,2; 32,9; 35,7; 38,0; 42,1; 44,6; 57,9; 60,2; 126,7; 127,4; 127,8; 173,6.
164	1	Ej. n° 431/Alquila ción/61 %	[M+H] ⁺ = 329,4, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,88 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,22–1,46 (6 H, m); 1,66–1,75 (2 H, m); 1,85–2,00 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,15–2,31 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 2,97 (2 H, s); 3,20 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 7,24–7,32 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,7; 20,0; 29,3; 30,1; 30,11; 30,2; 30,25; 32,9; 33,0; 35,8; 38,0; 41,9; 43,6; 58,9; 60,5; 126,6; 126,7; 127,6; 127,7; 136,4; 173,6.

165	2	Ej. nº 162 Etapa 3/Alquilaci ón/26 %	$[M+H]^+ = 355,4$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,14–1,27 (2 H, m); 1,33–1,43 (2 H, m); 1,50–1,80 (9 H, m); 1,90–2,20 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,08–2,20 (4 H, m); 3,19 (2 H, d, J = 7,8 Hz); 3,26 (2 H, s); 7,27–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,1; 30,2; 30,5; 32,8; 35,8; 38,0; 38,1; 44,5; 47,4; 58,3; 60,1; 126,7; 127,4; 127,7; 173,8.
166	1	Ej. nº 431 Alquilación /27 %	$[M+H]^+ = 355,4$, $R_t = 3,1$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,10–1,20 (2 H, m); 1,30–1,40 (2 H, m); 1,42–1,75 (8 H, m); 1,84–2,20 (3 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,10–2,30 (2 H, br s); 2,35 (2 H, s); 3,00 (2 H, s); 3,11 (2 H, d, J = 7,8 Hz); 7,24–7,31 (3 H, m); 7,34–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,1; 30,0; 30,2; 30,3; 33,0; 35,9; 37,9; 38,0; 43,6; 47,3; 59,2; 60,4; 126,6; 127,5; 127,7; 173,7.
167	2	Ej. nº 162 Etapa 3/Alquilaci ón/58 %	$[M+H]^+ = 369,4$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,30–1,39 (2 H, m); 1,65–1,73 (2 H, m); 1,80–1,95 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,13–2,25 (2 H, m); 2,16 (2 H, s); 3,20 (2 H, s); 4,62 (2 H, s); 6,95–6,98 (2 H, m); 7,23–7,30 (4 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,2; 32,7; 35,7; 38,0; 41,0; 44,6; 56,9; 60,1; 125,5; 126,72; 126,74; 126,8; 127,4; 127,8; 139,0; 173,4.
167	2	Ej. nº 162 Etapa 3/Alquilaci ón/45 %	$[M+H]^+ = 341,4$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,03–0,09 (2 H, m); 0,43–0,49 (2 H, m); 0,59–0,70 (1 H, m); 1,33–1,45 (4 H, m); 1,69–1,78 (2 H, m); 1,85–2,01 (2 H, m); 2,03 (6 H, d, J = 1,3 Hz); 2,13 (2 H, s); 2,15–2,26 (2 H, m); 3,26 (2 H, s); 3,34 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 7,27–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 4,7; 8,9; 30,6; 32,8; 33,4; 36,0; 38,3; 43,0; 44,9; 58,6; 60,4; 127,0; 127,7; 128,0; 173,9.
168	1	Ej. nº 431/Alquila ción/50 %	$[M+H]^+ = 341,4$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,01–0,04 (2 H, m); 0,38–0,44 (2 H, m); 0,54–0,64 (1 H, m); 1,30–1,40 (4 H, m); 1,66–1,76 (2 H, m); 1,85–2,00 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,16–2,32 (2 H, m);); 2,36 (2 H, s); 3,01 (2 H, s); 3,38 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 7,24–7,32 (3 H, m); 7,34–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 4,3; 8,6; 30,1; 32,4; 33,1; 35,8; 38,1; 42,6; 43,7; 59,2; 60,6; 126,6; 127,6; 127,7; 173,6.
169	2	Ej. nº 162 Etapa 3/Alquilaci ón/64 %	$[M+H]^+ = 341,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,65–1,79 (5 H, m); 1,85–1,95 (3 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,03–2,09 (2 H, m); 2,12 (2 H, s); 2,12–2,27 (2 H, m); 2,53 (1 H, td, J = 15,6, 7,8 Hz); 3,20 (2 H, s); 3,29 (2 H, d, J = 7,6 Hz); 7,26–7,30 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,4; 26,4; 30,3; 32,8; 34,0; 35,8; 38,0; 44,3; 47,9; 58,1; 60,1; 126,7; 127,4; 127,7; 173,7.
170	1	Ej. nº 431/Alquila ción/45 %	$[M+H]^+ = 341,5$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,30–1,40 (2 H, m); 1,60–1,73 (4 H, m); 1,80–2,02 (6 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,15–2,33 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 2,45 (1 H, td, J = 15,6, 7,8 Hz); 2,95 (2 H, s); 3,24 (2 H, d, J = 7,6 Hz); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,3; 26,3; 30,1; 33,0; 33,8; 36,0; 38,1; 43,5; 47,8; 59,3; 60,5; 126,6; 127,6; 127,7; 173,7.
171	2	Ej. nº 162 Etapa 3/Alquilaci ón/56 %	$[M+H]^+ = 327,4$, $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,18–0,23 (2 H, m); 0,49–0,55 (2 H, m); 0,83–0,94 (1 H, m); 1,35–1,43 (2 H, m); 1,71–1,79 (2 H, m); 1,85–2,02 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,13 (2 H, s); 2,16–2,30 (2 H, m); 3,13 (2 H, d, J = 7,1 Hz); 3,35 (2 H, s); 7,26–7,31 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 3,4; 9,1; 30,3; 32,9; 35,8; 38,0; 44,6; 47,0; 57,9; 60,2; 126,7; 127,5; 127,7; 173,4.
172	1	Ej. nº 431/Alquila ción/58 %	$[M+H]^+ = 327,4$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,11–0,16 (2 H, m); 0,42–0,47 (2 H, m); 0,75–0,85 (1 H, m); 1,32–1,41 (2 H, m); 1,67–1,76 (2 H, m); 1,87–2,00 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,15–2,33 (2 H, m); 2,36 (2 H, s); 3,05–3,10 (4 H, m); 7,24–7,31 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 3,3; 9,0; 30,1; 33,0; 35,9; 38,0; 43,5; 46,9; 59,0; 60,4; 126,6; 127,5; 127,7; 173,4.

173	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/60 %	$[M+H]^+ = 355,4$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,33–1,42 (2 H, m); 1,56–1,68 (5 H, m); 1,68–2,02 (6 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,04–2,10 (2 H, m); 2,12 (2 H, s); 2,13–2,30 (2 H, m); 3,14–3,20 (2 H, m); 3,22 (2 H, s); 7,26–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,6; 28,2; 30,2; 32,9; 33,7; 34,3; 35,6; 38,0; 40,5; 44,6; 58,0; 60,1; 126,7; 127,4; 127,7; 173,5.
174	1	Ej. n° 431/Alquila ción/51 %	$[M+H]^+ = 355,4$, $R_t = 3,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,31–1,40 (2 H, m); 1,47–1,53 (4 H, m); 1,66–1,85 (5 H, m); 1,88–2,02 (3 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,14–2,30 (3 H, m); 2,35 (2 H, s); 2,97 (2 H, s); 3,08–3,14 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,5; 28,2; 30,1; 33,1; 33,6; 34,2; 35,8; 38,1; 40,4; 43,7; 59,0; 60,5; 126,6; 127,6; 127,7; 173,5.
175	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/47 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 321,3$ (20 %) $[M+H]^+ = 366,3$ (100 %), $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,87 (2 H, dd, J = 5,1 Hz); 1,26 (2 H, dd, J = 5,0 Hz); 1,35–1,44 (2 H, m); 1,71 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 1,74–1,82 (2 H, m); 2,03 (8 H, s); 2,10–2,21 (4 H, s); 3,35 (2 H, s); 3,48 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 7,29 (3 H, d, J = 7,5 Hz); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 7,6; 14,1; 30,1; 32,6; 32,9; 35,8; 38,0; 41,2; 44,2; 58,9; 60,1; 123,0; 126,7; 127,4; 127,7; 174,2.
176	1	Ej. n° 431/Alquila ción/54 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 321,3$ (25 %) $[M+H]^+ = 366,3$ (100 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,84 (2 H, dd, J = 5,2 Hz); 1,22 (2 H, dd, J = 4,9 Hz); 1,34–1,42 (2 H, m); 1,65 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 1,69–1,77 (2 H, m); 1,87–2,00 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,18–2,33 (2 H, m); 2,37 (2 H, s); 3,10 (2 H, s); 3,42 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 7,25–7,31 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 7,5; 14,0; 30,1; 32,5; 33,1; 36,0; 38,0; 41,1; 43,4; 59,9; 60,5; 122,9; 126,7; 127,6; 127,8; 174,2.
177	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/58 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 335,3$ (12 %) $[M+H]^+ = 380,3$ (100 %), $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,34–1,43 (2 H, m); 1,72–1,80 (2 H, m); 1,93–1,98 (2 H, m); 1,99–2,07 (3 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,11–2,25 (7 H, m); 2,49–2,58 (2 H, m); 3,29 (2 H, s); 3,37–3,41 (2 H, m); 7,27–7,30 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 16,8; 30,1; 32,1; 32,9; 33,8; 34,9; 35,8; 38,0; 39,0; 44,3; 58,3; 60,2; 124,1; 126,8; 127,4; 127,8; 174,0.
178	1	Ej. n° 431/Alquila ción/65 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 335,3$ (20 %) $[M+H]^+ = 380,3$ (100 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,68–1,76 (2 H, m); 1,87–1,92 (2 H, m); 1,94–2,32 (8 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,37 (2 H, s); 2,46–2,55 (2 H, m); 3,04 (2 H, s); 3,30–3,36 (2 H, m); 7,28–7,32 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 16,8; 30,1; 32,1; 33,1; 33,8; 34,8; 36,0; 38,1; 39,0; 43,4; 59,3; 60,5; 124,1; 126,7; 127,6; 127,8; 174,1.
179	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/83 %	$[M+H]^+ = 357,3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 312,3$ (92 %), $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,37–1,43 (2 H, m); 1,49–1,59 (1 H, m); 1,72–1,81 (4 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,03–2,09 (5 H, m, solapado); 2,18 (2 H, s); 2,12–2,22 (2 H, m, solapado); 3,44 (2 H, s); 3,46 (2 H, s); 4,09 (1 H, s); 7,27–7,31 (3 H, m); 7,37–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 11,9; 30,1; 32,7; 34,5; 36,7; 38,0; 44,1; 51,7; 61,3; 75,6; 126,9; 127,4; 127,8; 176,3.
180	1	Ej. n° 431/Alquila ción/63 %	$[M+H]^+ = 357,3$ (43 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 312,3$ (100 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,35–1,43 (2 H, m); 1,45–1,50 (1 H, m); 1,67–1,77 (4 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,00–2,08 (5 H, m, solapado); 2,11–2,33 (2 H, m); 2,41 (2 H, s); 3,20 (2 H, s); 3,38 (2 H, s); 4,06 (1 H, br s); 7,28–7,30 (3 H, m); 7,36–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 11,9; 30,1; 32,9; 34,5; 36,8; 38,1; 43,2; 51,6; 62,3; 75,6; 126,7; 127,6; 127,8; 176,3.

181	2	Ej. n° 21/Alquilación/78 %	$[M+H]^+ = 345,4$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,23 (6 H, s); 1,36–1,46 (2 H, m); 1,72–1,82 (2 H, m); 1,90–2,01 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,04–2,16 (2 H, m); 2,18 (2 H, s); 3,26 (2 H, s); 3,45 (2 H, s); 3,53 (1 H, br s); 7,26–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 27,6; 29,9; 30,0; 32,7; 35,8; 36,3; 37,9; 43,9; 55,0; 60,0; 61,4; 71,9; 126,6; 127,3; 127,6; 136,3; 174,6; 175,7.
182	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/55 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 328,3$ (72 %) $[M+H]^+ = 373,4$ (100 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,18 (6 H, s); 1,32–1,41 (2 H, m); 1,64–1,69 (2 H, m); 1,70–1,77 (2 H, m); 1,91–2,01 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,11 (2 H, s); 2,13–2,27 (2 H, m); 3,20 (3 H, s); 3,25 (2 H, s); 3,29–3,34 (2 H, m); 7,25–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,9; 30,2; 32,9; 35,7; 36,7; 38,0; 38,2; 44,6; 49,2; 58,0; 60,2; 73,6; 126,7; 127,4; 127,7; 173,4.
183	1	Ej. n° 431/Alquilación/82 %	$[MH-HNMe_2]^+ = 328,3$ (100 %) $[M+H]^+ = 373,4$ (75 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,14 (6 H, s); 1,31–1,40 (2 H, m); 1,57–1,62 (2 H, m); 1,67–1,74 (2 H, m); 1,90–2,02 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,14–2,29 (2 H, m); 2,34 (2 H, s); 3,00 (2 H, s); 3,15 (3 H, s); 3,23–3,29 (2 H, m); 7,25–7,31 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,8; 30,1; 33,0; 35,8; 36,8; 38,1; 38,1; 43,7; 49,1; 59,1; 60,5; 73,5; 126,6; 127,6; 127,7; 173,5.
184	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/47 %	$[M+H]^+ = 385,4$ $[MH-HNMe_2]^+ = 340,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,44 (2 H, m); 1,52–1,66 (1 H, m); 1,69–1,80 (3 H, m); 1,82–1,93 (4 H, m); 1,94–2,02 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,07–2,18 (5 H, m); 2,19–2,31 (1 H, m); 3,15 (3 H, s); 3,23–3,30 (4 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,34–7,43 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,4; 30,2; 31,3; 31,8; 32,9; 35,6; 37,8; 38,0; 44,7; 49,3; 58,3; 60,2; 78,2; 126,7; 127,4; 127,7; 173,4.
185	1	Ej. n° 431/Alquilación/54 %	$[M+H]^+ = 385,4$ $[MH-HNMe_2]^+ = 340,3$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,54 (1 H, dq, $J = 11,6$ y $8,9$ Hz); 1,66–1,75 (3 H, m); 1,76–1,89 (4 H, m); 1,91–2,01 (2 H, m); 2,03–2,13 (8 H, m); 2,16–2,30 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 3,02 (2 H, s); 3,11 (3 H, s); 3,21 (2 H, ddd, $J = 15,9$, $7,9$ y $5,1$ Hz); 7,25–7,32 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,4; 30,1; 31,2; 31,9; 33,1; 35,8; 37,7; 38,1; 43,7; 49,3; 59,4; 60,5; 78,2; 126,6; 127,6; 127,7; 136,4; 173,5.
188	1	Ej. n° 71/Alquilación/57 %	$[M+H]^+ = 371,4$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,24–1,34 (2 H, m); 1,50–1,68 (5 H, m); 1,78–1,98 (2 H, m); 2,01 y 2,03 (6 H, 2 s); 2,10–2,23 (2 H, m); 2,29–2,40 (3 H, m); 2,64–2,76 (1 H, m); 3,31 (1 H, s); 3,36–3,47 (4 H, m); 3,70–3,78 (1 H, m); 3,81–3,89 (1 H, m); 3,93–4,00 (1 H, m); 7,24–7,31 (3 H, m); 7,33–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,0; 30,8; 31,1; 31,2; 31,4; 32,3; 35,3; 35,33; 35,8; 37,5; 38,0; 38,04; 38,06; 38,5; 40,3; 42,3; 43,9; 45,0; 55,2; 56,4; 60,7; 67,6; 73,29; 73,31; 126,5; 126,7; 127,5; 127,6; 127,65; 127,7; 135,6; 137,4; 170,39; 170,4.
189	1	Ej. n° 71/Alquilación/35 %	$[M+H]^+ = 343,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,22–1,35 (2 H, m); 1,54–1,67 (4 H, m); 1,70–2,02 (2 H, m); 2,03 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,05–2,36 (2 H, m); 3,09 (1,2 H, s); 3,20 (0,8 H, t, $J = 7,2$ Hz); 3,43 (0,8 H, s); 3,49 (1,2 H, t, $J = 7,3$ Hz); 3,87–3,98 (1 H, m); 4,73–4,83 (2 H, m); 4,91–4,96 (2 H, m); 7,26–7,34 (3 H, m); 7,34–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,1; 30,8; 31,0; 31,4; 35,5; 38,0; 38,1; 38,3; 38,5; 40,4; 42,3; 44,16; 44,2; 55,4; 55,7; 60,7; 73,03; 73,04; 126,5; 126,8; 127,5; 127,6; 127,7; 127,8; 169,6; 169,7.

190	1	Ej. n° 71/Acilació n/66 %	[M+H] ⁺ = 359,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,25–1,35 (2 H, m); 1,41 y 1,42 (6 H, 2 s); 1,49 (1 H, t, J = 7,4 Hz); 1,55–1,70 (3 H, m); 1,85–2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,16–2,34 (2 H, m); 3,18 (1 H, s); 3,20 (2 H, s); 3,46 (0,6 H, s); 3,50 (1,4 H, t, J = 7,2 Hz); 3,66 (1,4 H, s); 3,71 (0,6 H, t, J = 7,0 Hz); 7,26–7,33 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 24,1; 30,2; 30,6; 30,8; 31,7; 34,6; 38,0; 38,1; 38,8; 42,6; 45,3; 45,7; 51,5; 51,6; 56,6; 57,4; 60,8; 79,5; 79,8; 126,5; 126,6; 127,5; 127,6; 127,68; 127,7; 172,6; 172,9.
191	1	Ej. n° 85/Reducció n/100 %	[M+H] ⁺ = 327,4, R _t = 1,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,01–0,06 (2 H, m); 0,38–0,44 (2 H, m); 0,66 (1 H, m); 1,22–1,32 (2 H, m); 1,34–1,48 (4 H, m); 1,60–1,70 (2 H, m); 1,76–1,94 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,26 (2 H, br s); 2,44–2,52 (6 H, m); 7,22–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,3; 9,2; 31,0; 34,1; 34,6; 38,1; 38,3; 41,0; 53,9; 56,9; 60,4; 65,6; 70,6; 126,4; 127,4; 127,6; 136,9.
192	1	Ej. n° 86/Reducció n/88 %	[M+H] ⁺ = 341,4, R _t = 2,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,22–1,33 (2 H, m); 1,44 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,54–1,72 (6 H, m); 1,74–1,92 (4 H, m); 1,95–2,08 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,20–2,32 (5 H, m); 2,41–2,50 (4 H, m); 7,22–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,7; 28,2; 31,1; 34,5; 34,7; 36,0; 38,1; 41,0; 53,8; 54,7; 65,5; 70,6; 126,4; 127,4; 127,6; 136,8.
193	1	Ej. n° 84/Reducció n/69 %	[M+H] ⁺ = 343,4, R _t = 0,5 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,14–1,24 (2 H, m); 1,30 (1 H, t, J = 7,0 Hz); 1,36 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,40–1,47 (1 H, m); 1,57–1,67 (4 H, m); 1,90 (6 H, s); 1,82–1,92 (2 H, m, solapado); 1,94–2,03 (4 H, m); 2,448 (2 H, s); 2,453 (2 H, s); 2,53–2,57 (2 H, m); 4,58 (1 H, br s); 7,21–7,25 (1 H, m); 7,30–7,37 (4 H, m). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 12,0; 26,8; 30,3; 33,8; 33,8; 37,7; 40,7; 54,4; 63,2; 73,4; 126,1; 127,2; 127,3.
194	1	Ej. n° 71/Aminació reductiva/5 6 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 321,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 366,4 (80 %), R _t = 0,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,24–1,32 (2 H, m); 1,46 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,63–1,70 (2 H, m); 1,79–1,95 (4 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,05–2,22 (4 H, m); 2,23–2,34 (2 H, m); 2,48–2,55 (8 H, m); 7,24–7,32 (3 H, m); 7,34–7,39 (2 H, m); RMN ¹³ C (CDCl ₃): 17,0; 31,1; 32,3; 34,5; 36,7; 38,1; 41,3; 50,8; 52,6; 53,4; 53,8; 60,6; 65,6; 124,5; 126,5; 127,6; 127,7.
195	1	Ej. n° 71/Acilació n/49 %	[M+H] ⁺ = 369,4, R _t = 3,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,24–1,35 (2 H, m); 1,51–1,68 (6 H, m); 1,69–1,76 (3 H, m); 1,78–1,99 (4 H, m); 2,03 y 2,05 (6 H, 2 s); 2,06–2,17 (3 H, m); 2,18–2,40 (3 H, m); 3,32 (1 H, s); 3,32–3,49 (3 H, m); 7,26–7,33 (3 H, m); 7,34–7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,28; 18,3; 27,97; 28,0; 30,0; 30,9; 31,2; 31,5; 32,0; 32,1; 32,5; 35,71; 35,74; 36,0; 37,6; 38,0; 38,1; 40,3; 42,3; 43,9; 45,0; 55,2; 56,4; 60,8; 126,5; 126,7; 127,6; 127,63; 127,67; 127,8; 171,98; 172,0.
196	1	Ej. n° 189/Reducció n/23 %	[M+H] ⁺ = 329,4, R _t = 0,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,20–1,30 (2 H, m); 1,41 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,58–1,70 (2 H, m); 1,79–1,99 (2 H, m); 2,01 (6 H, s); 2,10–2,30 (2 H, m); 2,39 (2 H, s); 2,43 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,72 (1 H, s); 2,74 (1 H, s); 3,12–3,22 (1 H, m); 4,41 (2 H, dd, J = 6,2 y 6,2 Hz); 4,77 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,0 Hz); 7,22–7,39 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 31,0; 34,5; 34,7; 38,0; 41,2; 53,7; 59,9; 60,4; 65,7; 76,5; 126,4; 126,5; 127,5; 127,6; 127,7.

197	1	Ej. n° 71/Acilació n/76 %	[M+H] ⁺ = 355,4, R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,02–0,09 (2 H, m); 0,38–0,46 (2 H, m); 0,65–0,78 (1 H, m); 1,24–1,35 (2 H, m); 1,50–1,70 (6 H, m); 1,80–2,00 (2 H, m); 2,02 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,16–2,26 (1 H, m); 2,28–2,40 (3 H, m); 3,32 (1 H, s); 3,40 (1 H, s); 3,45 (2 H, dt, J = 7,3 y 1,9 Hz); 7,25–7,32 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,41; 4,45; 10,5; 10,71; 10,76; 28,5; 30,0; 30,1; 30,5; 30,9; 31,2; 31,4; 34,4; 34,8; 35,9; 37,6; 38,0; 38,1; 40,4; 42,3; 43,9; 45,0; 55,2; 56,4; 60,8; 126,5; 126,7; 127,6; 127,62; 127,66; 127,7; 137,4; 171,87; 171,92.
198	1	Ej. n° 71/Acilació n/92 %	[M+H] ⁺ = 352,3, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32 (1 H, dd, J = 10,6 y 3,1 Hz); 1,35 (1 H, dd, J = 10,6 y 3,1 Hz); 1,45–1,54 (2 H, m); 1,56–1,74 (6 H, m); 1,85–2,01 (2 H, m); 2,02 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,16–2,35 (2 H, m); 3,41 (0,8 H, s); 3,48 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 3,73 (1,2 H, s); 3,87 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,2; 13,7; 16,2; 16,6; 30,2; 30,7; 30,8; 31,2; 35,1; 37,6; 38,0; 38,04; 40,1; 42,7; 45,6; 46,0; 57,2; 57,4; 60,7; 120,0; 120,2; 126,6; 126,7; 127,4; 127,5; 127,71; 127,73; 136,0; 137,0; 162,8; 163,0.
199	1	Ej. n° 71/Acilació n/84 %	[M+H] ⁺ = 366,3, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,28–1,37 (2 H, m); 1,56–1,74 (5 H, m); 1,88–2,00 (2 H, m); 2,028 y 2,03 (6 H, 2 s); 2,17–2,33 (3 H, m); 2,53–2,69 (2 H, m); 2,73–2,82 (2 H, m); 3,38 (1,2 H, s); 3,45 (0,8 H, s); 3,49–3,55 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,47; 16,5; 30,3; 30,5; 30,56; 30,6; 30,7; 31,4; 34,9; 37,7; 38,0; 38,05; 38,8; 38,98; 40,0; 42,9; 44,9; 45,5; 56,4; 56,9; 60,7; 120,8; 120,9; 126,6; 126,7; 127,5; 127,6; 127,71; 127,75; 137,0; 164,4; 164,7.
200	1	Ej. n° 71/Aminaci ón reductiva/5 1 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 307,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 352,4 (82 %), R _t = 0,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,79–0,83 (2 H, m); 1,20–1,23 (2 H, m); 1,24–1,32 (2 H, m); 1,45 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,60–1,70 (4 H, m); 1,77–1,92 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,16–2,34 (2 H, m); 2,47 (2 H, s); 2,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,62–2,67 (2 H, m); 7,23–7,32 (3 H, m); 7,34–7,39 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 8,2; 13,9; 31,1; 34,3; 34,5; 38,1; 41,3; 53,8; 54,5; 60,5; 65,5; 123,3; 126,4; 126,5; 127,7.
201	1	Ej. n° 188/Reduc ción/20 %	[M+H] ⁺ = 357,4, R _t = 1,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,23–1,32 (2 H, m); 1,45 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,49–1,62 (3 H, m); 1,62–1,70 (2 H, m); 1,80–1,93 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,03–2,09 (1 H, m); 2,15–2,31 (3 H, m); 2,34–2,45 (2 H, m); 2,45 (2 H, s); 2,48 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,33 (1 H, t, J = 7,9 Hz); 3,74 (1 H, dd, J = 15,4 y 7,9 Hz); 3,84 (1 H, dt, J = 8,2 y 4,7 Hz); 3,89–3,95 (1 H, m); 7,23–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 31,1; 32,4; 32,5; 34,6; 37,8; 38,0; 38,5; 41,08; 53,8; 55,8; 60,5; 65,6; 67,8; 73,4; 126,4; 127,5; 127,7; 136,6.
202	1	Ej. n° 190/Reduc ción/10 %	[M+H] ⁺ = 345,4, R _t = 2,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,16 (6 H, s); 1,22–1,30 (2 H, m); 1,40 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,63–1,70 (2 H, m); 1,80–1,95 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,15–2,30 (2 H, m); 2,43 (2 H, s); 2,57 (2 H, s); 2,60 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,21 (3 H, s); 7,23–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 23,6; 30,9; 31,0; 34,2; 38,1; 41,5; 49,3; 55,4; 60,7; 64,5; 67,3; 75,9; 126,4; 127,5; 127,8.
203	1	Ej. n° 195/Reduc ción/67 %	[M+H] ⁺ = 355,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,22–1,32 (2 H, m); 1,34–1,48 (6 H, m); 1,52–1,70 (4 H, m); 1,74–1,90 (4 H, m); 1,98–2,01 (1 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,04–2,08 (1 H, m); 2,19–2,38 (5 H, m); 2,46 (2 H, s); 2,48 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 7,23–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,4; 26,5; 28,3; 31,1; 34,7; 35,0; 36,1; 38,1; 38,4; 41,1; 53,9; 57,1; 60,5; 65,5; 126,4; 127,3; 127,7.

204	1	Ej. n° 197/Reducción/72 %	[M+H] ⁺ = 341,4, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): -0,02–0,03 (2 H, m); 0,37–0,43 (2 H, m); 0,60–0,70 (1 H, m); 1,18–1,52 (4 H, m); 1,44 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,54–1,70 (4 H, m); 1,75–1,95 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,15–2,35 (2 H, m); 2,37–2,43 (2 H, m); 2,45–2,51 (4 H, m); 7,24–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,4; 10,8; 28,4; 28,9; 31,1; 32,8; 33,7; 34,7; 38,1; 38,3; 41,1; 53,9; 56,8; 56,9; 60,5; 65,6; 126,4; 127,5; 127,7.
205	1	Ej. n° 71/Acilación/59 %	[M+H] ⁺ = 343,3 (99 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 298,3 (100 %), R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,73–0,81 (2 H, m); 0,91–0,97 (2 H, m); 1,14–1,24 (2 H, m); 1,49 (1 H, t, J = 6,9 Hz); 1,54–1,64 (3 H, m); 1,92 (6 H, s); 1,93–2,13 (4 H, m, solapado); 3,20 (0,8 H, s); 3,26–3,30 (1,2 H, m, solapado por la señal de agua); 3,63 (1,2 H, s); 3,74–3,78 (0,8 H, m); 6,02 (0,3 H, s); 6,08 (0,7 H, s); 7,23–7,28 (1 H, m); 7,32–7,39 (4 H, m). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 13,9; 14,1; 29,1; 30,4; 30,7; 33,9; 36,6; 37,7; 41,6; 44,7; 45,2; 55,4; 56,9; 59,9; 126,2; 127,2; 127,4; 170,5.
206	1	Ej. n° 205/Reducción/85 %	[M+H] ⁺ = 329,3 (100 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 284,3 (58 %), R _t = 0,3 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,37 (2 H, dd, J = 6,7 y 4,6 Hz); 0,54 (2 H, dd, J = 6,9 y 4,6 Hz); 1,16–1,23 (2 H, m); 1,38 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,60–1,66 (2 H, m); 1,86–2,08 (4 H, m, solapado); 1,91 (6 H, s); 2,41 (2 H, s); 2,44 (2 H, s); 2,51–2,53 (2 H, m, solapado por la señal DMSO); 4,82 (1 H, s); 7,21–7,26 (1 H, m); 7,30–7,38 (4 H, m). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 12,1; 30,4; 34,0; 37,7; 40,6; 52,8; 53,6; 54,8; 59,5; 63,1; 126,1; 127,2; 127,4.
207	1	Ej. n° 66/Reducción/73 %	[M+1] ⁺ = 349,3 (43 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 304,3 (100 %), R _t = 0,3 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,25–1,31 (2 H, m); 1,40–1,47 (4 H, m); 1,57–1,67 (4 H, m); 1,86–2,02 (6 H, m, solapado); 1,99 (6 H, s); 2,42 (2 H, s); 2,44 (2 H, s); 2,56 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 4,57 (1 H, br s); 6,91 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,2 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,40 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 12,0; 26,8; 32,9; 33,6; 34,8; 37,7; 40,4; 54,5; 58,7; 63,1; 73,4; 123,4; 124,6; 126,2.
208	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/40 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 327,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 372,3 (15 %), R _t = 0,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,2, 9,8 y 3,5 Hz); 1,51 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,65–1,73 (2 H, m); 1,86–1,97 (4 H, m); 1,98–2,21 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,45 (2 H, s); 2,47–2,56 (6 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 17,0; 32,3; 33,7; 34,3; 34,5; 36,7; 38,1; 41,0; 52,6; 53,9; 59,6; 65,7; 123,3; 124,4; 124,9; 126,1.
209	1	Ej. n° 18/Acilación/49 %	[M+H] ⁺ = 349,3 (3 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 304,2 (100 %), R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,72–0,80 (2 H, m); 0,91–0,97 (2 H, m); 1,24–1,35 (2 H, m); 1,54–1,69 (4 H, m); 1,93–1,99 (4 H, m); 2,01 (6 H, s); 3,17 (0,8 H, s); 3,28–3,37 (1,2 H, m, solapado por la señal de agua); 3,61 (1,2 H, s); 3,75–3,82 (0,8 H, m); 6,06 (1 H, br s); 6,94 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,06 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,42 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 13,9; 14,1; 30,3; 30,4; 32,5; 33,5; 37,7; 41,4; 44,7; 45,3; 57,1; 59,1; 123,6; 124,8; 126,3; 170,5.
210	1	Ej. n° 209/Reducción/69 %	[M+H] ⁺ = 335,3 (40 %) [MH–NHMe ₂] ⁺ = 290,3 (100 %), R _t = 0,2 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 0,36 (2 H, dd, J = 6,7 y 4,6 Hz); 0,54 (2 H, dd, J = 6,9 y 4,6 Hz); 1,26–1,32 (2 H, m); 1,44 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,62–1,68 (2 H, m); 1,83–1,97 (4 H, m); 1,99 (6 H, s); 2,41 (4 H, s); 2,51–2,55 (2 H, m, solapado por la señal DMSO); 4,82 (1 H, s); 6,91 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,40 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 12,6; 33,4; 34,2; 36,9; 38,2; 40,9; 53,2; 54,2; 59,2; 63,5; 123,9; 125,2; 126,7.

211	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/4 5 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 313,3 (100 %) [M+H] ⁺ = 358,3 (10 %), R _t = 0,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,79–0,83 (2 H, m); 1,19–1,23 (2 H, m); 1,38 (2 H, ddd, J = 13,3, 9,9 y 3,5 Hz); 1,51 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,60–1,65 (2 H, m); 1,66–1,73 (2 H, m); 1,84–1,97 (2 H, m); 2,04–2,18 (8 H, m); 2,43 (2 H, s); 2,59 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,61–2,67 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 8,2; 13,9; 33,7; 34,3; 37,8; 38,1; 41,0; 53,9; 54,4; 59,6; 65,7; 123,2; 123,3; 124,9; 126,1; 143,2.
212	1	Ej. n° 18/Acilación n/33 %	[M+H] ⁺ = 363,3, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,46 (2 H, m); 1,59–1,80 (5 H, m); 1,83–2,07 (3 H, m); 2,08 y 2,12 (6 H, 2 s); 2,66 (2 H, dd, J = 7,8 y 2,5 Hz); 3,30 (1,2 H, s); 3,33 (0,8 H, s); 3,36–3,50 (3 H, m); 4,40 (0,8 H, dd, J = 6,3 y 2,5 Hz); 4,41 (1,2 H, dd, J = 6,3 y 2,5 Hz); 4,88 (1,2 H, dd, J = 6,3 y 1,4 Hz); 4,90 (0,8 H, dd, J = 6,3 y 1,4 Hz); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 19,8; 31,1; 31,2; 31,5; 31,6; 32,8; 33,0; 33,4; 35,4; 38,03; 38,07; 38,09; 38,2; 38,5; 40,1; 42,1; 43,9; 45,0; 55,4; 56,4; 59,8; 77,5; 77,54; 123,3; 123,6; 124,9; 125,1; 126,1; 126,4; 169,58; 169,64.
215	2	Ej. n° 24b/Alquilación 79 %	[MH– NHMe ₂] ⁺ = 318,2 , R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,44–1,54 (4 H, m); 1,68–1,81 (4 H, m); 1,98–2,08 (6 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,37 (2 H, s); 3,27 (2 H, s); 3,39 (2 H, s); 4,03 (1 H, br. s);); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 11,9; 30,3; 32,7; 34,5; 36,5; 38,1; 43,3; 51,5; 59,5; 60,4; 75,6; 123,5; 125,0; 126,3; 176,2.
216	1	Ej. n° 24a/Alquilación 81 %	[M+1] ⁺ = 363,3 (61 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 318,3 (100 %), R _t = 2,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,46–1,58 (4 H, m); 1,71–1,83 (4 H, m); 2,04–2,09 (6 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 3,42 (2 H, s); 3,43 (2 H, s); 4,07 (1 H, br s);); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 11,9; 32,5; 32,8; 34,5; 36,5; 38,1; 43,8; 51,6; 59,3; 75,6; 123,5; 124,9; 126,3; 176,2.
217	1	Ej. n° 24a/Alquilación 52 %	[M+H] ⁺ = 391,3, R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,47 (2 H, ddd, J = 13,1, 7,6 y 4,9 Hz); 1,54–1,64 (1 H, m); 1,72–1,80 (3 H, m); 1,83–1,93 (4 H, m); 1,99–2,13 (12 H, m); 2,17 (2 H, s); 3,15 (3 H, s); 3,22–3,30 (4 H, m); 6,85 (1 H, d, J = 2,9 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,25 (1 H, d, J = 4,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,4; 31,2; 31,8; 32,7; 32,8; 35,4; 37,7; 38,0; 44,3; 49,3; 58,3; 59,3; 78,2; 123,4; 124,9; 126,3; 173,3.
218	2	Ej. n° 24b/Alquilación 47 %	[M+H] ⁺ = 391,4, [M–HNMe ₂] ⁺ = 346,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,43–1,51 (2 H, m); 1,52–1,62 (1 H, m); 1,68–1,90 (7 H, m); 1,98–2,14 (12 H, m); 2,31 (2 H, s); 3,09 (2 H, s); 3,12 (3 H, s); 3,23 (2 H, ddd, J = 16,0, 7,9 y 5,1 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,4; 31,2; 31,9; 32,7; 32,9; 35,5; 37,8; 38,1; 43,8; 49,3; 59,1; 59,5; 78,2; 123,5; 125,0; 126,2; 173,4.
219	2	Ej. n° 24b/Alquilación 54 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 334,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 379,3 (2 %), R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,14 (6 H, s); 1,41–1,49 (2 H, m); 1,58–1,63 (2 H, m); 1,69–1,78 (2 H, m); 1,93–2,08 (4 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,30 (2 H, s); 3,06 (2 H, s); 3,15 (3 H, s); 3,25–3,30 (2 H, m); 6,83–6,85 (1 H, m); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22–7,24 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 24,8; 32,7; 32,8; 35,5; 36,8; 38,1; 38,2; 43,7; 49,1; 58,7; 59,5; 73,5; 123,4; 124,9; 126,2; 142,9; 173,4.

220	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/70 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 334,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 379,3 (55 %), R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,17 (6 H, s); 1,41–1,49 (2 H, m); 1,63–1,68 (2 H, m); 1,71–1,79 (2 H, m); 1,93–2,08 (4 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,16 (2 H); 3,19 (3 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,28–3,33 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 24,9; 32,7; 32,8; 35,5; 36,7; 38,1; 38,2; 44,3; 49,2; 58,1; 59,3; 73,5; 123,4; 124,9; 126,3; 142,5; 173,4.
221	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/37 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 320,3 (95 %) [M+H] ⁺ = 365,3 (100 %), R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,23 (6 H, s); 1,38–1,47 (2 H, m); 1,62–1,67 (2 H, m); 1,73–1,81 (2 H, m); 2,05–2,20 (4 H, m); 2,15 (2 H, s, solapado); 2,17 (6 H, s, solapado); 2,52 (1 H, br s); 3,27 (2 H, s); 3,36–3,41 (2 H, m); 6,89 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,28 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 29,5; 32,3; 32,6; 35,5; 37,9; 38,7; 40,0; 44,4; 57,8; 60,5; 69,5; 124,3; 125,7; 126,6; 173,8.
222	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/56 %	[MH–HNMe ₂] ⁺ = 320,2 (100 %) [M+H] ⁺ = 365,3 (1 %), R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,21 (6 H, s); 1,41–1,49 (2 H, m); 1,57–1,62 (2 H, m); 1,70–1,78 (2 H, m); 1,98–2,17 (4 H, m); 2,14 (6 H, s, solapado); 2,32 (2 H, s); 2,44 (1 H, s); 3,07 (2 H, s); 3,32–3,37 (2 H, m); 6,86–6,89 (1 H, m); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24–7,27 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 29,5; 32,4; 32,8; 35,6; 38,0; 38,6; 40,0; 43,4; 58,9; 69,5; 124,0; 125,4; 126,4; 173,9.
223	1	Ej. n° 18/Acilació n/58 %	m/z: [M+H] ⁺ = 351,3 (43 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 306,3 (100 %), R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (DMSO-d ₆): 1,28 (2 H, s); 1,29 (6 H, s); 1,51 (1 H, t, J = 7,4 Hz); 1,57–1,67 (3 H, m); 1,93–1,98 (4 H, m); 2,00 (6 H, s); 3,18 (0,7 H, s); 3,33 (1,3 H, t, J = 7,0 Hz, solapado por la señal de agua); 3,59 (1,3 H, s); 3,76 (0,7 H, t, J = 6,8 Hz); 5,07 (0,4 H, s); 5,14 (0,6 H, s); 6,94 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,06 (1 H, dd, J = 4,8 y 3,7 Hz); 7,42 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,7 Hz). RMN ¹³ C (DMSO-d ₆): 27,8; 30,0; 30,6; 32,5; 32,9; 37,7; 38,0; 41,8; 45,5; 45,8; 57,4; 59,0; 59,1; 72,6; 72,8; 123,6; 124,8; 126,3; 142,9; 173,7.
224	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/55 %	[M+H] ⁺ = 351,3, R _t = 2,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,22 (6 H, s); 1,45–1,54 (2 H, m); 1,77–1,85 (2 H, m); 2,00–2,10 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 3,25 (2 H, s); 3,33 (1 H, s); 3,41 (2 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,25 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 27,7; 32,6; 32,7; 36,3; 38,0; 43,8; 55,1; 59,4; 61,4; 72,1; 123,6; 124,9; 126,3; 175,8.
225	1	Ej. n° 24a/Alquila ción/71 %	m/z: [MH– HNMe ₂] ⁺ = 306,2, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,19 (6 H, s); 1,45–1,54 (2 H, m); 1,74–1,83 (2 H, m); 1,96–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,37 (2 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,25 (2 H, s); 3,26 (1 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 27,7; 32,6; 32,8; 36,3; 38,1; 43,2; 55,0; 59,6; 62,0; 72,1; 123,5; 125,0; 126,3; 175,8.
226	1	Ej. n° 18/Alquilac ión/Reduc ción/2 Etapas 27 %	m/z: [M+H] ⁺ = 351,3, R _t = 0,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,21 (6 H, s); 1,30–1,40 (2 H, m); 1,48–1,52 (2 H, m); 1,55–1,60 (2 H, m); 1,60–1,70 (2 H, m); 1,80–2,05 (3 H, m); 2,08 (6 H, s); 2,10 (2 H, s); 2,49 (2 H, s); 2,56–2,61 (2 H, m); 2,70–2,74 (2 H, m); 6,83 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,2 Hz); 7,02 (1 H, dd, J = 5,2 y 3,6 Hz); 7,21 (1 H, dd, J = 5,2 y 1,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 29,6; 33,6; 33,9; 37,4; 38,1; 38,3; 40,9; 52,7; 53,5; 59,6; 65,5; 71,0; 123,2; 124,8; 126,1.

227	1	Ej. n° 223/Reducción/79 %	m/z: $[M+H]^+ = 337,3$ (42 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 292,2$ (100 %), $R_t = 0,3$ min.	RMN 1H (DMSO- d_6): 1,04 (6 H, s) 1,20–1,28 (2 H, m); 1,38 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,57–1,63 (2 H, m); 1,79–1,92 (4 H, m); 1,95 (6 H, s); 2,25 (2 H, s); 2,41 (2 H, s); 2,54 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 3,93 (1 H, s); 6,87 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,01 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 6,87 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (DMSO- d_6): 28,2; 32,9; 33,4; 37,7; 40,6; 55,1; 58,8; 67,2; 69,8; 123,4; 124,6; 126,2.
228	1	Ej. n° 71/Acilación/74 %	m/z: $[M+H]^+ = 345,4$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 303,3$ (73 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (DMSO- d_6): 1,14–1,24 (2 H, m); 1,28 (2 H, s); 1,30 (4 H, s); 1,44 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 1,54–1,64 (3 H, m); 1,91 (6 H, s); 1,95–2,15 (4 H, m); 3,21 (0,7 H, s); 3,30 (1,3 H, t, J = 7,3 Hz, solapado por la señal de agua); 3,63 (1,3 H, s); 3,74 (0,7 H, t, J = 7,0 Hz); 5,07 (0,3 H, s); 5,15 (0,7 H, s); 7,23–7,27 (1 H, m); 7,32–7,39 (4 H, m). RMN ^{13}C (DMSO- d_6): 27,7; 27,8; 29,9; 30,2; 30,8; 33,4; 37,1; 37,7; 38,1; 42,0; 45,4; 45,8; 57,3; 59,8; 59,9; 72,6; 72,8; 126,2; 127,2; 127,4; 136,8; 173,7.
229	1	Ej. n° 228/Reducción/82 %	m/z: $[M+H]^+ = 331,3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 236,3$ (36 %), $R_t = 0,3$ min.	RMN 1H (DMSO- d_6): 1,09 (6 H, s); 1,16–1,24 (2 H, m); 1,35 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,58–1,65 (2 H, m); 1,90 (6 H, s); 1,92–2,02 (4 H, m); 2,30 (2 H, s); 2,48 (2 H, s); 2,56 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,97 (1 H, s); 7,22–7,25 (1 H, m); 7,30–7,37 (4 H, m). RMN ^{13}C (DMSO- d_6): 28,2; 30,3; 33,7; 37,1; 37,7; 40,8; 55,1; 67,2; 67,7; 69,8; 126,1; 127,2; 127,3; 137,4.
230	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/48 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 323,3$ (14 %) $[M+H]^+ = 368,4$ (100 %), $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,34–1,43 (8 H, m); 1,72–1,80 (4 H, m); 1,96–2,07 (8 H, m); 2,12–2,24 (4 H, m); 3,29 (2 H, s); 3,43–3,49 (2 H, m); 7,25–7,30 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m).
231	1	Ej. n° 431/Alquilación/60 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 323,3$ (20 %) $[M+H]^+ = 368,4$ (100 %), $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,33–1,41 (8 H, m); 1,65–1,76 (4 H, m); 1,88–2,01 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,15–2,32 (2 H, m); 2,37 (2 H, s); 3,04 (2 H, s); 3,37–3,42 (2 H, m); 7,25–7,31 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 26,6; 30,0; 30,5; 33,0; 35,9; 37,4; 38,0; 38,9; 43,3; 59,0; 60,6; 124,4; 126,7; 127,6; 127,8; 136,2; 173,9.
232	1	Ej. n° 71/Acilación/54 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 323,3$ (10 %) $[M+H]^+ = 368,4$ (100 %), $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,27–1,36 (2 H, m); 1,52 (6 H, s); 1,54–1,59 (1,2 H, m); 1,62–1,70 (2,8 H, m); 1,82–2,00 (2 H, m); 2,03 (2,4 H, s); 2,05 (3,6 H, s); 2,14–2,24 (0,8 H, m); 2,31–2,43 (1,2 H, m); 2,48 (0,8 H, s); 2,49 (1,2 H, s); 3,36 (1,2 H, s); 3,43 (0,8 H, s); 3,46 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 3,50 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,34–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 27,05; 27,11; 30,0; 30,3; 30,4; 30,8; 31,2; 31,3; 35,9; 37,5; 37,95; 38,03; 40,3; 42,5; 43,7; 44,1; 45,4; 55,4; 56,4; 60,8; 61,0; 124,6; 124,7; 126,5; 126,8; 127,58; 127,59; 127,7; 127,8; 135,1; 137,4; 166,9; 167,0.
233	1	Ej. n° 18/Acilación/39 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 329,3$ (63 %) $[M+H]^+ = 374,3$ (100 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,34–1,46 (2 H, m); 1,51 (6 H, s); 1,60–1,64 (1,3 H, m); 1,65–1,75 (2,7 H, m); 1,86–2,06 (2,7 H, m); 2,09 (2,4 H, s); 2,12 (3,6 H, s); 2,17–2,26 (1,3 H, m); 2,48 (2 H, s); 3,32 (1,2 H, s); 3,39 (0,8 H, s); 3,45–3,54 (2 H, m); 6,84 (0,4 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 6,86 (0,6 H, dd, J = 3,6 y 1,0 Hz); 7,03 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,05 (0,6 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (0,4 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz); 7,24–7,26 (0,6 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 27,05; 27,11; 30,65; 30,44; 31,09; 31,11; 32,8; 33,5; 35,5; 36,9; 38,1; 40,1; 42,3; 43,7; 44,0; 44,08; 44,11; 45,5; 55,7; 56,6; 59,8; 67,7; 123,3; 123,6; 124,6; 124,7; 124,8; 125,2; 126,1; 126,4; 166,8; 166,9.

235	1	Ej. nº 18/Acilación/48 %	m/z: $[M+H]^+ = 391,3$ (42 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 346,3$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,35–1,44 (2 H, m); 1,58–1,63 (2 H, m), 1,66–1,76 (4 H, m); 1,81–2,05 (4 H, m); 2,04 (2 H, s); 2,11 (4 H, s); 2,14–2,22 (2 H, m); 2,23–2,34 (2 H, m); 2,58 (0,7 H, s); 2,60 (1,3 H, s); 3,23 (1 H, s); 3,24 (2 H, s); 3,37 (0,7 H, s); 3,41 (1,3 H, s), 3,48 (1,3 H, t, J = 7,2 Hz); 3,54 (0,7 H, t, J = 7,2 Hz); 6,84–6,86 (1 H, m); 7,04 (1 H, ddd, J = 9,7, 5,1 y 3,6 Hz); 7,22–7,25 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,5; 12,6; 30,5; 30,7; 31,1; 31,2; 32,8; 33,4; 35,8; 37,1; 38,1; 40,1; 40,4; 41,0; 42,0; 43,9; 45,7; 50,19; 50,22; 55,5; 56,9; 59,9; 76,9; 77,2; 77,5; 79,48; 79,50; 123,3; 123,5; 124,8; 125,1; 126,1; 126,3; 169,5; 169,6.
236	2	Ej. nº 234 Etapa Alquilación /77 %	$[M+H]^+$: m/z = 347,4, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,12–1,36 (4 H, m); 1,38–1,92 (17 H, m); 1,98–2,12 (3 H, m); 2,18–2,30 (2 H, m); 2,25 (8 H, s); 3,06 (2 H, s); 3,15 (2 H, t, J = 7,3 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,6; 25,1; 26,9; 28,1; 28,5; 31,8; 33,7; 34,3; 36,3; 37,9; 40,3; 42,4; 44,2; 57,7; 60,8; 173,6.
237	1	Ej. nº 71/Acilación/53 %	m/z: $[M+H]^+ = 385,4$ (83 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 340,3$ (100 %), $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,25–1,33 (2 H, m); 1,51–1,55 (1 H, m); 1,58–1,66 (3 H, m); 1,68–1,79 (1 H, m); 1,81–1,88 (2,6 H, m); 1,91–1,99 (1,4 H, m); 2,03 (2 H, s); 2,04 (4 H, s); 2,11–2,19 (2 H, m); 2,23–2,34 (2 H, m); 2,35–2,42 (1 H, m); 2,58 (0,7 H, s); 2,60 (1,3 H, s); 3,23 (1,2 H, s); 3,25 (1,8 H, s); 3,41 (0,7 H, s); 3,45 (1,3 H, s); 3,46 (1,3 H, t, J = 7,2 Hz); 3,51 (0,7 H, t, J = 7,2 Hz); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,5; 12,6; 30,0; 30,5; 30,7; 30,8; 31,2; 31,4; 36,1; 37,7; 38,0; 38,1; 40,3; 40,4; 41,0; 42,3; 43,9; 45,6; 50,19; 50,22; 55,2; 56,9; 60,8; 76,8; 77,2; 77,5; 79,48; 79,50; 126,5; 126,7; 127,6; 127,66; 127,75; 137,7; 169,5; 169,6.
238	1	Ej. nº 235/Reducción/79 %	m/z: $[M+H]^+ = 377,4$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 332,3$ (38 %), $R_t = 0,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,39 (2 H, ddd, J = 13,4, 10,2 y 3,4 Hz); 1,53 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,58–1,63 (1 H, m); 1,65–1,89 (4 H, m); 1,83–1,94 (5 H, m); 2,03–2,09 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,11–2,19 (2 H, m); 2,39–2,43 (2 H, m); 2,46 (2 H, s); 2,54 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,12 (3 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,5; 28,4; 31,7; 33,3; 33,8; 34,6; 38,2; 40,9; 49,2; 51,3; 54,3; 59,7; 77,5; 78,6; 123,2; 125,0; 126,2.
239	1	Ej. nº 237/Reducción/78 %	m/z: $[M+H]^+ = 371,4$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 326,3$ (22 %), $R_t = 2,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,26–1,32 (2 H, m); 1,47 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,53–1,63 (1 H, m); 1,64–1,71 (2 H, m); 1,72–1,80 (2 H, m); 1,84–1,93 (5 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,04–2,11 (2 H, m); 2,22–2,36 (2 H, m); 2,40–2,44 (2 H, m); 2,49–2,55 (4 H, m); 3,13 (3 H, s); 7,25–7,39 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,5; 31,2; 31,7; 33,3; 34,7; 38,1; 38,4; 41,2; 49,2; 51,3; 54,2; 60,6; 65,8; 76,8; 77,1; 77,2; 77,4; 78,6; 126,4; 127,6; 127,8.
240	1	Ej. nº 24a/Alquilación/93 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 329,3$ (100 %) $[M+H]^+ = 374,3$ (98 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,37 (6 H, s); 1,43–1,51 (2 H, m); 1,67–1,72 (2 H, m); 1,73–1,80 (2 H, m); 1,98–2,18 (4 H, m); 2,14 (6 H, s); 2,34 (2 H, s); 3,10 (2 H, s); 3,39–3,44 (2 H, m); 6,86–6,89 (1 H, m); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,25–7,28 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 26,6; 30,5; 32,5; 32,9; 35,6; 37,4; 37,9; 38,1; 38,9; 43,3; 58,7; 123,9; 124,4; 125,4; 126,4; 173,8.

241	2	Ej. n° 24b/Alquilación/55 %	m/z: $[M+H]^+ = 363,3$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,42–1,50 (2 H, m); 1,72–1,82 (2 H, m); 1,90 (2 H, dd, $J = 14,4$ y $7,5$ Hz); 1,97–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 2,90–3,01 (1 H, m); 3,17–3,23 (4 H, m); 4,38 (2 H, t, $J = 6,1$ Hz); 4,79 (2 H, dd, $J = 7,8$ y $6,0$ Hz); 6,85 (1 H, d, $J = 3,2$ Hz); 7,04 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,6$ Hz); 7,24 (1 H, d, $J = 5,0$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 31,2; 32,7; 33,0; 35,5; 38,0; 40,2; 44,1; 58,2; 59,2; 77,3; 123,5; 124,9; 126,3; 174,0.
242	1	Ej. n° 24a/Alquilación/66 %	m/z: $[M+H]^+ = 363,3$, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,42–1,50 (2 H, m); 1,70–1,80 (2 H, m); 1,85 (2 H, dd, $J = 14,4$ y $7,5$ Hz); 1,94–2,10 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 2,90–2,99 (1 H, m); 3,04 (2 H, s); 3,14–3,20 (2 H, m); 4,36 (2 H, t, $J = 6,1$ Hz); 4,77 (2 H, dd, $J = 7,8$ y $6,0$ Hz); 6,86 (1 H, dd, $J = 3,5$ y $0,7$ Hz); 7,05 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz); 7,25 (1 H, dd, $J = 5,0$ y $0,9$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 31,2; 32,7; 32,9; 33,0; 35,6; 38,1; 38,1; 40,1; 43,5; 58,8; 77,2; 123,6; 125,1; 126,3; 173,6.
243	1	Ej. n° 234 Etapa 10/Alquilación/86 %	$[M+H]^+$: m/z = 333,4, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,03–0,09 (2 H, m); 0,40–0,48 (2 H, m); 0,64 (1 H, m); 1,10–1,85 (18 H, m); 2,07 (1 H, m); 2,21 (2 H, s); 2,26 (6 H, s); 3,19 (2 H, s); 3,33 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 4,2; 8,5; 25,1; 26,9; 28,4; 31,8; 32,3; 35,8; 37,8; 41,0; 42,6; 44,0; 46,9; 56,8; 57,2; 173,8.
244	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/89 %	$[M+H]^+$: m/z = 335,4, $R_t = 2,1$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,14–1,34 (6 H, m); 1,36–1,62 (6 H, m); 1,62–1,76 (4 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,26 (2 H, s); 3,03 (2 H, s); 3,20 (1 H, m); 3,57 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz); 4,45 (2 H, t, $J = 6,1$ Hz); 4,76 (2 H, dd, $J = 6,1$ y $7,7$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 25,0; 26,7; 28,5; 31,6; 34,0; 36,7; 37,9; 41,9; 44,1; 45,3; 57,5; 61,4; 75,4; 174,2.
245	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/59 %	$[M+H]^+$: m/z = 358,4, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,85 (2 H, m); 1,14–1,36 (8 H, m); 1,38–1,62 (6 H, m); 1,62–1,80 (6 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,28 (2 H, s); 3,18 (2 H, s); 3,45 (2 H, t, $J = 7,0$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 7,5; 14,0; 25,0; 26,9; 28,3; 31,6; 32,5; 36,3; 37,7; 40,9; 42,0; 44,0; 57,6; 61,8; 122,8; 174,4.
246	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/87 %	$[M+H]^+$: m/z = 349,4, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,16–1,36 (6 H, m); 1,38–1,62 (6 H, m); 1,62–1,82 (4 H, m); 1,87 (2 H, q, $J = 7,3$ Hz); 2,05 (1 H, m); 2,22–2,30 (2 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,96 (1 H, m); 3,06 (2 H, s); 3,18 (2 H, t, $J = 7,1$ Hz); 4,37 (2 H, t, $J = 6,1$ Hz); 4,77 (2 H, dd, $J = 6,2$ y $7,6$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 25,0; 26,7; 28,5; 31,1; 31,8; 32,9; 36,2; 37,9; 40,0; 41,0; 42,2; 44,0; 57,5; 60,8; 77,3; 173,9.
247	3	Ej. n° 424/Acilación/72 %	m/z: $[M+H]^+ = 377,4$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 332,4$ (56 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,17–1,37 (6 H, m); 1,41–1,60 (6 H, m); 1,63–2,21 (7 H, m); 2,02–2,21 (5 H, m); 2,24–2,30 (1 H, m, solapado); 2,26 (6 H, s); 2,570 (1 H, s), 2,575 (1 H, s); 3,221 (1,8 H, s); 3,224 (1,2 H, s); 3,23 (0,8 H, s); 3,26 (1,2 H, s); 3,52 (0,8 H, t, $J = 7,3$ Hz); 3,56 (1,2 H, t, $J = 7,3$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,6; 25,1; 25,2; 27,0; 27,1; 28,49; 28,52; 29,78; 29,82; 30,8; 32,1; 33,6; 37,9; 40,3; 40,57; 40,60; 40,61; 42,6; 44,2; 44,3; 44,5; 46,1; 50,21; 50,24; 57,9; 58,8; 61,0; 76,8; 77,16; 77,21; 79,46; 79,52; 169,3; 169,4.
248	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/3 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 315,2$ (100 %) $[M+H]^+ = 360,3$ (17 %), $R_t = 0,6$ min.	RMN 1H : 1,34–1,42 (2 H, m); 1,37 (6 H, s); 1,51 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 1,66–1,74 (4 H, m); 1,82–1,97 (2 H, m); 2,06–2,16 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,45 (2 H, s); 2,54 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 2,56–2,61 (2 H, m); 6,84–6,86 (1 H, m); 7,03 (0,4 H, dd, $J = 3,6$ y $0,4$ Hz); 7,04 (0,6 H, dd, $J = 3,6$ y $0,4$ Hz); 7,21–7,24 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 27,0; 31,2; 33,7; 34,3; 38,1; 39,4; 40,9; 52,7; 53,9; 59,6; 65,6; 123,2; 124,8; 124,9; 126,2.

249	1	Ej. n° 71/Aminación reductiva/54 %	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 309,3 (70 %) [M+H] ⁺ = 354,4 (100 %), R _t = 0,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,24–1,32 (2 H, m); 1,37 (6 H, s); 1,46 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,63–1,70 (2 H, m); 1,70–1,75 (2 H, m); 1,79–1,95 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,20–2,35 (2 H, m); 2,49 (2 H, s); 2,53 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,57–2,62 (2 H, m); 7,24–7,34 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 27,0; 31,1; 31,2; 34,5; 38,1; 39,5; 41,2; 52,8; 53,8; 60,5; 65,6; 124,8; 126,5; 127,6; 127,7.
250	2	Ej. n° 24b/Alquilación/64 %	m/z: [MH-HNMe ₂] ⁺ = 329,2 (67 %) [M+H] ⁺ = 374,3 (100 %), R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,40 (6 H, s); 1,42–1,50 (2 H, m); 1,72–1,83 (4 H, m); 2,00–2,11 (4 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,19 (2 H, s); 3,27 (2 H, s); 3,43–3,48 (2 H, m); 6,85–6,87 (1 H, m); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 26,6; 30,5; 32,7; 35,6; 37,5; 38,0; 39,0; 44,0; 58,0; 59,6; 123,6; 124,4; 125,0; 126,4; 173,9.
251	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/49 %	m/z: [M+H] ⁺ = 343,3, R _t = 2,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,41 (2 H, m); 1,68–1,77 (2 H, m); 1,90–2,02 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,13–2,22 (2 H, m); 3,19 (2 H, s); 3,20–3,26 (1 H, m); 3,59 (2 H, d, J = 7,2 Hz); 4,46 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,78 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,2 Hz); 7,25–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,2; 32,7; 34,0; 36,0; 37,9; 44,0; 45,4; 58,7; 60,1; 75,4; 126,8; 127,4; 127,8; 174,0.
252	1	Ej. n° 431/Alquilación/55 %	m/z: [M+H] ⁺ = 343,3, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,29–1,38 (2 H, m); 1,65–1,73 (2 H, m); 1,85–2,00 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,15–2,31 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 2,94 (2 H, s); 3,10–3,19 (1 H, m); 3,53 (2 H, d, J = 7,2 Hz); 4,40 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,72 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,2 Hz); 7,25–7,31 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,0; 32,9; 34,0; 36,2; 38,0; 43,1; 45,3; 59,6; 60,6; 75,3; 126,7; 127,5; 127,8; 136,1; 174,0.
253	1	Ej. n° 18/Alquilación/2 Etapas 19 %	[M+H] ⁺ = 349,3, R _t = 0,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,35–0,40 (2 H, m); 0,70–0,74 (2 H, m); 1,32–1,41 (2 H, m); 1,53 (2 H, t, J = 7,0 Hz); 1,62–1,74 (4 H, m); 1,90–2,09 (5 H, m); 2,09 (6 H, s); 2,54 (2 H, s); 2,64 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,79 (2 H, t, J = 5,5 Hz); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,8 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,0 y 0,8 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,8; 33,5; 34,0; 34,3; 37,5; 38,1; 41,0; 53,6; 55,5; 57,7; 59,6; 65,6; 123,2; 124,9; 126,2.
254	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/57 %	m/z: [M+H] ⁺ = 357,3, R _t = 2,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,34–1,43 (2 H, m); 1,70–1,79 (2 H, m); 1,91 (2 H, dd, J = 14,4 y 7,4 Hz); 2,05 (8 H, br s); 2,12 (2 H, s); 2,14–2,27 (2 H, m); 2,93–3,03 (1 H, m); 3,18–3,26 (4 H, m); 4,40 (2 H, t, J = 6,1 Hz); 4,80 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,0 Hz); 7,26–7,33 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,1; 31,2; 32,9; 33,0; 35,7; 38,0; 40,2; 44,4; 58,0; 77,3; 126,9; 127,4; 127,8; 147,2; 173,7.
255	1	Ej. n° 431/Alquilación/58 %	m/z: [M+H] ⁺ = 357,4, R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,62–1,75 (2 H, m); 1,83 (2 H, dd, J = 14,4 y 7,4 Hz); 1,91–2,04 (2 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,17–2,33 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 2,88–2,96 (1 H, m); 2,98 (2 H, s); 3,15 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 4,34 (2 H, t, J = 6,1 Hz); 4,76 (2 H, dd, J = 7,8 y 6,0 Hz); 7,25–7,32 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,0; 31,2; 33,0; 33,1; 35,9; 38,0; 40,1; 43,4; 59,0; 77,2; 126,8; 127,6; 127,8; 173,7.
256	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/42 %	[M+H] ⁺ : m/z = 372,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,14–1,36 (6 H, m); 1,38–1,62 (6 H, m); 1,62–1,78 (4 H, m); 1,91–1,97 (2 H, m); 1,98–2,22 (5 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,28 (2 H, s); 2,47–2,58 (2 H, m); 3,12 (2 H, s); 3,33–3,40 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,9; 25,1; 26,9; 28,5; 31,6; 32,1; 33,7; 34,9; 36,3; 37,9; 38,8; 42,0; 44,2; 57,5; 61,1; 124,0; 174,3.

257	3	Ej. n° 247/Reducción/87 %	m/z: $[M+H]^+ = 363,4$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 318,4$ (13 %), $R_t = 1,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,21–1,34 (6 H, m); 1,43–1,76 (14 H, m); 1,85–1,92 (4 H, m); 2,00–2,10 (3 H, m); 2,27 (6 H, s); 2,37–2,44 (4 H, m); 2,57–2,64 (2 H, m); 3,12 (3 H, s). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,5; 25,1; 27,4; 28,5; 31,6; 33,1; 35,1; 38,0; 41,5; 44,3; 49,2; 51,4; 54,8; 57,6; 69,5; 76,9; 77,2; 77,5; 78,6.
258	3	Ej. n° 424/Aminación reductiva/52 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 301,3$ (15 %) $[M+H]^+ = 346,4$ (100 %), $R_t = 0,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,20–1,34 (6 H, m); 1,35 (6 H, s); 1,39–1,67 (12 H, m); 1,68–1,74 (2 H, m); 1,99–2,10 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 2,53–2,60 (4 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,1; 27,0; 27,3; 28,5; 31,2; 33,0; 35,0; 38,0; 39,4; 41,5; 44,3; 52,8; 54,5; 57,7; 69,4; 124,9.
259	3	Ej. n° 424/Acilación/26 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 315,3$ (2 %) $[M+H]^+ = 360,4$ (100 %), $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16–1,38 (6 H, m); 1,43–1,61 (4 H, m); 1,49 (3,6 H, s); 1,50 (2,4 H, s); 1,63–1,77 (5,2 H, m); 1,83 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 2,01–2,12 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,47 (1,2 H, s); 2,48 (0,8 H, s); 3,17 (1,2 H, s); 3,24 (0,8 H, s); 3,49 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,54 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,09; 25,12; 27,00; 27,03; 28,48; 28,51; 29,8; 30,36; 30,43; 32,0; 33,5; 37,8; 40,6; 42,8; 43,6; 43,9; 44,1; 44,2; 44,6; 45,9; 57,77; 57,84; 58,8; 60,5; 124,7; 124,8; 166,7; 166,8.
260	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/45 %	m/z: $[M+H]^+ = 357,3$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,34–1,43 (2 H, m); 1,58–1,67 (1 H, m); 1,70–1,79 (2 H, m); 1,95–2,02 (3 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,14 (2 H, s); 2,15–2,30 (2 H, m); 2,47–2,57 (1 H, m); 3,23 (1 H, dd, J = 13,7 y 7,5 Hz); 3,28 (2 H, s); 3,36 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,47 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,3 Hz); 3,73–3,80 (1 H, m); 3,82–3,91 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,2; 32,7; 32,8; 35,9; 38,0; 44,2; 45,3; 58,6; 60,1; 71,4; 126,8; 127,4; 127,8; 174,0.
261	1	Ej. n° 431/Alquilación/42 %	m/z: $[M+H]^+ = 357,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,58–1,62 (1 H, m); 1,67–1,76 (2 H, m); 1,85–2,03 (3 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,15–2,35 (2 H, m); 2,37 (2 H, s); 2,40–2,49 (1 H, m); 3,01 (2 H, s); 3,17 (1 H, dd, J = 13,7 y 7,6 Hz); 3,30 (1 H, dd, J = 13,7 y 7,6 Hz); 3,41 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,3 Hz); 3,68–3,88 (3 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,0; 31,1; 32,9; 33,0; 36,1; 37,9; 38,0; 43,3; 45,2; 59,6; 60,7; 67,7; 71,3; 126,8; 127,6; 127,8; 136,1; 174,0.
262	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/58 %	m/z: $[M+H]^+ = 371,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,44–1,58 (1 H, m); 1,64–1,93 (7 H, m); 1,95–2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, br s); 2,12 (2 H, s); 2,13–2,30 (2 H, m); 3,24–3,42 (4 H, m); 3,67–3,74 (1 H, m); 3,76–3,89 (2 H, m); 7,26–7,33 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 30,1; 31,4; 32,9; 33,3; 35,7; 38,0; 40,0; 44,6; 58,3; 67,7; 77,02; 126,8; 127,5; 128,0; 173,6.
263	1	Ej. n° 431/Alquilación/57 %	m/z: $[M+H]^+ = 371,4$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,31–1,49 (3 H, m); 1,58–1,76 (4 H, m); 1,78–1,89 (2 H, m); 1,90–2,03 (3 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,15–2,33 (2 H, m); 2,35 (2 H, s); 2,99–3,06 (2 H, m); 3,23–3,38 (2 H, m); 3,63–3,84 (3 H, m); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 30,0; 30,01; 31,3; 33,0; 33,2; 35,8; 38,0; 39,8; 43,6; 59,2; 60,6; 67,6; 76,9; 126,7; 127,5; 127,7; 173,6.

264	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/50 %	m/z: $[M+H]^+$ = 371,4, R_t = 2,4 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,33–1,42 (2 H, m); 1,47–1,67 (4 H, m); 1,69–1,77 (2 H, m); 1,90–2,01 (3 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,05–2,21 (4 H, m); 3,23 (2 H, s); 3,28 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,35 (1 H, dd; J = 8,2 y 6,9 Hz); 3,70–3,77 (1 H, m); 3,81–3,93 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,2; 30,7; 32,2; 32,8; 35,7; 36,9; 38,0; 41,4; 44,4; 57,9; 60,1; 67,8; 73,1; 126,8; 127,4; 127,7; 173,6.
265	3	Ej. n° 424/Amina ción reductiva/6 8 %	$[M+H]^+$: m/z = 349,4, R_t = 0,6 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,18–1,36 (10 H, m); 1,38–1,74 (15 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,12–2,36 (2 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,53 (2 H, br s); 3,35 (2 H, dt, J = 1,8 y 12,1 Hz); 3,94 (2 H, dd, J = 3,7 y 10,9 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,0; 27,2; 28,4; 31,7; 33,0; 34,3; 34,8; 38,0; 41,6; 44,2; 55,0; 57,8; 63,2; 68,0; 69,2.
266	3	Ej. n° 424/Amina ción reductiva/3 0 %	$[M+H]^+$: m/z = 321,4, R_t = 1,9 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,91 (6 H, d, J = 6,5 Hz); 1,16–1,40 (6 H, m); 1,40–1,78 (13 H, m); 1,81 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 2,05 (1 H, m); 2,28 (6 H, s); 2,60–2,76 (4 H, m); 2,96 (2 H, br s). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,3; 25,1; 26,3; 27,2; 28,4; 31,9; 33,7; 35,6; 37,8; 41,7; 44,0; 54,0; 55,1; 67,3.
267	3	Ej. n° 424/Amina ción reductiva/7 4 %	$[M+H]^+$: m/z = 344,4, R_t = 0,6 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,81 (2 H, dd, J = 5,0 y 7,1 Hz); 1,20 (2 H, parcialmente solapado dd, J = 4,9 y 7,1 Hz); 1,16–1,36 (6 H, m); 1,38–1,74 (14 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,33 (2 H, s); 2,54–2,67 (4 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 8,1; 13,9; 25,0; 27,3; 28,4; 32,9; 34,1; 34,9; 38,0; 41,4; 44,3; 54,4; 57,7; 69,3; 123,4.
268	3	Ej. n° 424/Amina ción reductiva/8 3 %	$[M+H]^+$: m/z = 358,4, R_t = 1,3 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,57–1,36 (6 H, m); 1,38–1,75 (12 H, m); 1,87–1,95 (2 H, m); 1,97–2,21 (5 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,34 (2 H, s); 2,45–2,54 (4 H, m); 2,58 (2 H, t, J = 6,8 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 17,0; 25,0; 27,3; 28,4; 32,2; 33,0; 34,6; 35,0; 36,6; 37,9; 41,4; 44,3; 52,5; 54,6; 57,7; 69,4; 124,5.
269	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/44 %	m/z: $[M+H]^+$ = 371,4, R_t = 2,4 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,25–1,45 (4 H, m); 1,50–1,58 (2 H, m); 1,70–1,80 (2 H, m); 1,80–1,93 (1 H, m); 2,00 (8 H, s); 2,14 (2 H, s); 2,15–2,22 (2 H, m); 3,14 (2 H, d, J = 7,3 Hz); 3,26 (2 H, s); 3,35 (2 H, dt, J = 11,7 y 2,1 Hz); 3,94–3,99 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,1; 30,7; 32,8; 33,7; 35,9; 37,9; 44,3; 48,4; 59,2; 60,0; 67,5; 126,8; 127,4; 127,8; 174,1.
270	1	Ej. n° 431/Alquila ción/35 %	m/z: $[M+H]^+$ = 371,3, R_t = 2,6 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,23–1,40 (4 H, m); 1,45–1,52 (2 H, m); 1,68–1,84 (3 H, m); 1,90–2,02 (2 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,18–2,35 (2 H, m); 2,38 (2 H, s); 3,01 (2 H, s); 3,09 (2 H, d, J = 7,3 Hz); 3,30 (2 H, dt, J = 11,7 y 2,2 Hz); 3,90–3,96 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,0; 30,7; 33,1; 33,7; 36,1; 38,0; 43,4; 48,3; 60,2; 67,5; 126,8; 127,6; 127,8; 174,1.
271	1	Ej. n° 431/Alquila ción/40 %	m/z: $[M+H]^+$ = 371,4, R_t = 2,6 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,30–1,40 (2 H, m); 1,41–1,59 (3 H, m); 1,67–1,76 (2 H, m); 1,90–2,01 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,05–2,15 (2 H, m); 2,16–2,33 (2 H, m); 2,36 (2 H, s); 2,98 (2 H, s); 3,23 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,30 (1 H, dd; J = 8,2 y 6,9 Hz); 3,68–3,75 (1 H, m); 3,78–3,90 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,0; 30,6; 32,2; 33,1; 35,9; 36,9; 38,0; 41,3; 43,5; 58,9; 60,7; 67,8; 73,1; 126,7; 127,6; 127,8; 173,6.
272	1			
273	3	Ej. n° 424/Amina ción reductiva/6 2 %	$[M+H]^+$: m/z = 307,4, R_t = 0,6 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,89 (6 H, d, J = 6,5 Hz); 1,18–1,36 (6 H, m); 1,38–1,80 (13 H, m); 2,64 (1 H, m); 2,13 (2 H, d, J = 7,3 Hz); 2,25 (2 H, s); 2,27 (6 H, s); 2,51 (2 H, t, J = 6,5 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 21,0; 25,1; 27,2; 27,4; 28,4; 33,1; 34,7; 38,0; 41,5; 44,4; 54,8; 57,8; 65,3; 69,1.

274	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilaci ón/90 %	[M+H] ⁺ : m/z = 333,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,14–1,36 (6 H, m); 1,38–1,60 (6 H, m); 1,60–1,78 (6 H, m); 1,80–1,94 (2 H, m); 1,96–2,10 (3 H, m); 2,25 (8 H, s); 2,51 (1 H, m); 3,03 (2 H, s); 7,57 (2 H, d, J = 7,6 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,4; 25,1; 26,4; 26,9; 28,5; 31,5; 33,8; 36,5; 37,9; 42,0; 44,0; 47,6; 57,7; 61,2; 173,8.
276	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilaci ón/50 %	[M+H] ⁺ : m/z = 319,4, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,19 (2 H, td, J = 4,6 y 5,8 Hz); 0,49 (2 H, m); 8,58 (1 H, m); 1,16–1,37 (6 H, m); 1,38–1,62 (6 H, m); 1,64–1,79 (4 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,27 (6 H, s); 2,28 (2 H, s); 3,11 (2 H, d, J = 7,1 Hz); 3,19 (2 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 3,3; 9,0; 25,1; 26,8; 28,5; 31,6; 36,3; 37,9; 42,3; 44,2; 46,8; 57,7; 60,9; 173,6.
277	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilaci ón/51 %	[M+H] ⁺ : m/z = 361,4, R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,84–1,02 (2 H, m); 1,06–1,36 (10 H, m); 1,38–1,84 (15 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,28 (2 H, s); 3,06 (2 H, d, J = 7,9 Hz); 3,07 (2 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,1; 25,7; 26,3; 26,9; 28,5; 30,1; 30,8; 31,8; 35,9; 36,4; 37,9; 42,3; 44,2; 48,6; 57,7; 61,6; 174,3.
278	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilaci ón/61 %	[M+H] ⁺ : m/z = 347,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,10–1,36 (8 H, m); 1,38–1,80 (16 H, m); 1,98–2,18 (2 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,28 (2 H, s); 3,09 (2 H, s); 3,17 (2 H, d, J = 7,9 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,07; 25,14; 26,9; 28,5; 30,3; 31,7; 36,3; 37,9; 38,0; 42,2; 44,2; 47,2; 57,7; 61,1; 174,0.
279	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/58 %	m/z: [M+H] ⁺ = 363,3, R _t = 2,2 min. de acuerdo con HPLC en Chiracel OD [(ciclohexano/ 2 ProH/Et2NH (70:30:0,1)] el exceso enantiomérico es > 98 %.	Rotación óptica: [α] _D ²⁴ = +4,74 °, (c = 1,0, MeOH) RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,41–1,50 (2 H, m); 1,57–1,67 (1 H, m); 1,72–1,82 (2 H, m); 1,94–2,07 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,19 (2 H, s); 2,45–2,57 (1 H, m); 3,18–3,26 (3 H, m); 3,35 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,46 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,3 Hz); 3,72– 3,79 (1 H, m); 3,81–3,91 (2 H, m); 6,82–6,86 (1 H, m); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,1; 32,6; 32,7; 35,8; 38,0; 38,02; 44,0; 45,3; 58,7; 59,2; 67,7; 71,4; 123,4; 124,8; 126,3; 173,9.
280	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/60 %	m/z: [M+H] ⁺ = 363,3, R _t = 2,2 min De acuerdo con HPLC en Chiracel OD [(ciclohexano/ 2 ProH/Et2NH (70:30:0,1)] el exceso enantiomérico es 91 %.	Rotación óptica: [α] _D ²⁴ = –3,28 °, (c = 1,0, MeOH) RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,42–1,50 (2 H, m); 1,57–1,67 (1 H, m); 1,73–1,83 (2 H, m); 1,94–2,08 (5 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,19 (2 H, s); 2,46–2,56 (1 H, m); 3,19–3,27 (3 H, m); 3,35 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,46 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,3 Hz); 3,72– 3,79 (1 H, m); 3,82–3,92 (2 H, m); 6,83–6,88 (1 H, m); 7,03– 7,07 (1 H, m); 7,22–7,27 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,1; 32,6; 32,7; 35,8; 37,9; 38,0; 44,0; 45,3; 58,8; 59,2; 67,7; 71,4; 123,5; 124,8; 126,3; 173,9.
281	2	Ej. n° 347 Etapa 9/Alquilaci ón/65 %	[M+H] ⁺ : m/z = 321,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,3 Hz); 1,16–1,36 (8 H, m); 1,40–1,80 (12 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,27 (2 H, s); 3,06 (2 H, s); 3,23 (2 H, t, J = 7,3 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 13,6; 19,9; 25,1; 26,9; 28,5; 29,2; 31,5; 31,6; 36,2; 41,8; 42,2; 44,2; 57,7; 60,7; 173,9.
282	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilaci ón/78 %	[M+H] ⁺ : m/z = 279,3, R _t = 1,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,12–1,34 (6 H, m); 1,38–1,60 (6 H, m); 1,61–1,78 (4 H, m); 2,04 (1 H, s); 2,25 (8 H, s); 2,80 (3 H, s); 3,07 (2 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,0; 26,9; 28,3; 29,5; 31,9; 36,0; 37,9; 42,0; 44,0; 57,6; 63,3; 174,0.

283	1	Ej. n° 71/Aminación reductiva/9 %	m/z: $[M+H]^+ = 343,3$, $R_t = 0,3$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,23–1,32 (2 H, m); 1,44 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 1,61–1,69 (2 H, m); 1,81–1,89 (4 H, m); 1,98–2,02 (1 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,18–2,33 (3 H, m); 2,43 (2 H, s); 2,47 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 2,97–3,07 (1 H, m); 4,41 (2 H, t, $J = 6,2$ Hz); 4,78 (2 H, dd, $J = 7,9$ y $5,9$ Hz); 7,27–7,33 (3 H, m); 7,34–7,39 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 31,1; 32,8; 34,0; 37,9; 37,93; 38,1; 41,2; 53,9; 54,3; 60,5; 65,7; 77,8; 126,4; 127,6; 127,7.
284	1	Ej. n° 71/Aminación reductiva/10 %	m/z: $[M+H]^+ = 343,3$, $R_t = 0,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,23–1,31 (2 H, m); 1,40–1,46 (2 H, m); 1,56–1,70 (3 H, m); 1,80–1,95 (2 H, m); 1,97–2,02 (1 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,17–2,33 (2 H, m); 2,34–2,42 (3 H, m); 2,42–2,54 (4 H, m); 3,47–3,52 (1 H, m); 3,70–3,77 (1 H, m); 3,80–3,90 (2 H, m); 7,24–7,40 (5 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 31,0; 31,02; 34,5; 37,9; 38,0; 38,7; 41,2; 53,9; 59,8; 65,6; 67,7; 72,4; 126,5; 127,6; 127,7.
285	1	Ej. n° 71/Alquilación/2 Etapas 6 %	m/z: $[M+H]^+ = 343,4$, $R_t = 0,5$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,38 (2 H, dd, $J = 6,3$ y $5,1$ Hz); 0,73 (2 H, dd, $J = 6,3$ y $5,1$ Hz); 1,24–1,33 (2 H, m); 1,44–1,51 (2 H, m); 1,63–1,72 (4 H, m); 1,87–2,00 (2 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,15–2,28 (2 H, m); 2,55–2,67 (4 H, m); 2,78–2,84 (2 H, m); 6,40–6,80 (1 H, br s); 7,26–7,34 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,7; 30,9; 34,3; 38,0; 41,2; 51,0; 53,4; 53,5; 55,6; 57,7; 65,4; 126,5; 127,6; 127,65.
286	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/33 %	$[M+H]^+$: m/z = 333,4, $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,16–1,34 (6 H, m); 1,38–1,86 (18 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,27 (2 H, s); 3,03 (2 H, s); 4,48 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 24,3; 25,1; 26,9; 28,5; 28,8; 31,3; 36,4; 37,9; 42,5; 44,2; 51,9; 56,6; 57,6; 173,6.
287	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/79 %	$[M+H]^+$: m/z = 377,4, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,14–1,34 (6 H, m); 1,38–1,78 (12 H, m); 1,80–1,94 (4 H, m); 1,98–2,16 (3 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,26 (2 H, s); 3,10 (2 H, s); 3,13 (3 H, s); 3,20–3,27 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,3; 25,0; 26,9; 28,3; 31,3; 31,6; 31,9; 36,3; 37,5; 37,9; 42,4; 44,2; 49,2; 57,5; 61,2; 78,1; 173,6.
288	2	Ej. n° 24b/Alquilación/14 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 315,3$ (100 %) $[M+H]^+ = 360,3$ (35 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,37 (6 H, s); 1,44–1,53 (2 H, m); 1,80–1,88 (2 H, m); 1,95–2,15 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 3,39 (2 H, s); 3,53 (2 H, s); 6,86 (1 H, dd, $J = 3,6$ y $1,0$ Hz); 7,04 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,6$ Hz); 7,24 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $1,1$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 24,8; 32,4; 32,5; 33,0; 36,1; 38,0; 43,4; 51,2; 59,4; 59,7; 123,5; 124,6; 124,8; 126,3; 142,8; 175,2.
289	1	Ej. n° 24a/Alquilación/28 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 315,2$ (100 %) $[M+H]^+ = 360,3$ (50 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,34 (6 H, s); 1,52 (2 H, ddd, $J = 13,3$, $9,4$ y $4,0$ Hz); 1,73–1,81 (2 H, m); 1,94–2,05 (2 H, m); 2,07–2,16 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,36 (2 H, s); 3,35 (2 H, s); 3,37 (2 H, s); 6,84 (1 H, dd, $J = 3,6$ y $1,0$ Hz); 7,03 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz); 7,24 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $0,9$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 24,7; 32,6; 32,9; 36,1; 38,1; 43,0; 51,2; 59,6; 60,0; 123,6; 124,6; 125,1; 126,3; 142,3; 175,2.
290	2	Ej. n° 130/N-desmetilación/23 %	m/z: $[M+H]^+ = 333,3$ y $302,2$, $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,03–0,07 (2 H, m); 0,41–0,48 (2 H, m); 0,59–0,69 (1 H, m); 1,41 (2 H, dd, $J = 14,4$ y $7,0$ Hz); 1,47–1,57 (2 H, m); 1,71–2,03 (6 H, m); 2,11 (3 H, s); 2,24 (2 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,31–3,36 (2 H, m); 6,87 (1 H, dd, $J = 3,5$ y $1,0$ Hz); 6,95 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz); 7,21 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $1,0$ Hz). No se identificó el protón reemplazable. RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 4,3; 8,6; 28,7; 32,4; 32,5; 33,7; 35,8; 42,6; 43,3; 56,3; 59,3; 123,6; 126,4; 173,4.

291	3	Ej. n° 424/Acilación/37 %	m/z : [M+H] ⁺ = 335,4, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,10–1,38 (6 H, m); 1,40–1,88 (10 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,91 (2 H, s); 3,22–3,27 (2 H, m); 3,53 (2 H, t, J = 7,3 Hz); 3,90 (1 H, m); 4,75 (2 H, dd, J = 5,6 y 8,6 Hz); 4,89–4,93 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,08; 25,10; 26,8; 27,0; 28,5; 29,7; 31,6; 33,4; 37,7; 38,3; 38,4; 40,6; 42,6; 44,0; 44,2; 44,5; 44,6; 57,6; 57,7; 58,8; 59,6; 73,03; 73,07; 169,3; 169,4.
292	3	Ej. n° 424/Alquilación/60 %	m/z : [M+H] ⁺ = 351,4, R _t = 2,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,15 (6 H, s); 1,19–1,35 (6 H, m); 1,39–1,75 (14 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,31 (2 H, s); 2,36–2,43 (2 H, m); 2,54 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,17 (3 H, s). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,0; 25,2; 27,2; 28,5; 33,1; 35,0; 37,9; 38,0; 41,4; 44,2; 49,1; 52,0; 54,8; 57,7; 69,5; 73,9.
293	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/60 %	m/z: [M+H] ⁺ = 349,4, R _t = 2,3 min. De acuerdo con HPLC en Chiracel OD [(ciclohexano/ 2 ProH/Et ₂ NH (90:10:0,1)) el exceso enantiomérico es ≥ 97 %.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,17–1,35 (5 H, m); 1,40–1,78 (12 H, m); 1,93–2,10 (2 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,29 (2 H, s); 2,51 (1 H, td, J = 14,2 y 6,9 Hz); 3,10 (2 H, s); 3,20 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,35 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,46 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,2 Hz); 3,70–3,79 (1 H, m), 3,80–3,90 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,0; 26,9; 28,5; 30,1; 31,62; 31,65; 36,6; 37,9; 37,94; 42,1; 44,1; 45,2; 57,7; 61,5; 67,7; 71,4; 174,3. Rotación óptica: [α] _D ²⁴ = 4,57 °, (c = 1,13, MeOH).
294	2	Ej. n° 234 Etapa 9/Alquilación/44 %	m/z: [M+H] ⁺ = 349,4, R _t = 2,3 min. De acuerdo con HPLC en Chiracel OD [(ciclohexano/ 2 ProH/Et ₂ NH (90:10:0,1)) el exceso enantiomérico = 93 %.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,16–1,33 (6 H, m); 1,39–1,76 (11 H, m); 1,91–2,09 (2 H, m); 2,25 (6 H, s); 2,27 (2 H, s); 2,49 (1 H, td, J = 14,1 y 7,0 Hz); 3,09 (2 H, s); 3,18 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,33 (1 H, dd, J = 13,6 y 7,6 Hz); 3,44 (1 H, dd, J = 8,6 y 6,3 Hz); 3,73 (1 H, dd, J = 15,4 y 7,6 Hz); 3,78–3,88 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 25,0; 26,8; 28,4; 30,1; 31,57; 31,59; 36,5; 37,8; 37,9; 42,0; 44,1; 45,1; 57,6; 61,4; 67,6; 71,3; 174,2. LC-MS (Procedimiento 1): m/z: [M+H] ⁺ = 349,4, R _t = 2,3 min. Rotación óptica: [α] _D ²⁴ = –6,24 °, (c = 1,0, MeOH).
295	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/10 %	m/z: [M+H] ⁺ = 349,3, R _t = 0,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,42 (2 H, m); 1,50 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,64–1,73 (2 H, m); 1,86 (2 H, dd, J = 15,0 y 7,6 Hz); 1,89–1,97 (2 H, m); 2,04–2,10 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,26–2,34 (2 H, m); 2,41 (2 H, s); 2,50 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,96 (1 H, m); 4,41 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,78 (2 H, dd, J = 7,9 y 6,0 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 32,9; 33,7; 34,0; 34,4; 38,1; 40,9; 53,9; 54,3; 59,7; 65,7; 77,8; 123,2; 124,9; 126,2.
296	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/12 %	m/z: [M+H] ⁺ = 349,3, R _t = 0,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32–1,76 (8 H, m); 1,85–2,06 (4 H, m); 2,13 (6 H, s); 2,34–2,57 (7 H, m); 3,47–3,52 (1 H, m); 3,69–3,77 (1 H, m); 3,80–3,90 (2 H, m); 6,87 (1 H, dd, J = 3,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, br d, J = 5,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 31,0; 33,6; 34,2; 38,1; 38,6; 41,0; 53,9; 59,8; 67,8; 72,4; 123,4; 125,2; 126,2.
297	3	Ej. n° 424/Acilación/70 %	m/z: [M+H] ⁺ = 351,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,08–1,38 (6 H, m); 1,40 y 1,41 (6 H, 2 s); 1,42–1,82 (12 H, m); 2,06 (1 H, m); 2,26 (6 H, m); 3,17 (2 H, s); 3,18 (1 H, s); 3,28 (0,5 H, s); 3,48 (1,5 H, s); 3,54 (1,6 H, t, J = 7,4 Hz); 3,74 (0,4 H, t, J = 7,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 24,1; 25,0; 26,9; 27,0; 28,4; 29,4; 30,0; 30,6; 30,9; 34,4; 37,7; 39,1; 42,8; 44,1; 45,8; 46,3; 51,5; 51,7; 57,8; 57,9; 60,3; 60,9; 79,6; 79,8; 172,5.

298	3	Ej. n° 297/Reducción/84 %	m/z: $[M+H]^+ = 337,4$, $R_t = 1,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,15 (6 H, s); 1,20–1,35 (6 H, m); 1,39–1,72 (12 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,26 (6 H, s); 2,39 (2 H, s) 2,41 (2 H, s); 2,65 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,20 (3 H, s). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 23,7; 25,2; 27,3; 28,4; 32,6; 34,9; 37,9; 41,7; 44,4; 49,3; 56,0; 57,9; 64,5; 71,1; 75,9.
299	1	Ej. n° 18/Alquilación/2 Etapas 62 %	m/z: $[M+H]^+ = 365,3$, $R_t = 1,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16 (6 H, s); 1,39 (2 H, ddd, J = 13,3 y 10,2 y 3,4 Hz); 1,52 (2 H, t, J = 6,7 Hz); 1,65–1,74 (4 H, m); 1,85–1,96 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,11–2,18 (2 H, m); 2,41–2,49 (4 H, m); 2,50–2,57 (2 H, m); 3,18 (3 H, s); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,3; 33,7; 34,4; 38,0; 38,1; 40,9; 49,1; 52,0; 54,1; 59,6; 65,8; 73,9; 123,2; 124,9; 126,1.
300	1	Ex. n° 71/Alquilación/2 Etapas 60 %	m/z: $[M+H]^+ = 359,4$, $R_t = 2,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16 (6 H, s); 1,24–1,33 (2 H, m); 1,47 (2 H, t, J = 6,6 Hz); 1,63–1,74 (4 H, m); 1,80–1,93 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,19–2,33 (2 H, m); 2,43–2,58 (6 H, m); 3,19 (3 H, s); 7,23–7,40 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,3; 31,1; 34,6; 37,9; 38,0; 38,1; 41,2; 49,1; 52,1; 54,0; 60,5; 65,7; 73,9; 126,4; 127,6; 127,7.
301	3	Ej. n° 291/Reducción/25 %	m/z: $[M+H]^+ = 323,4$, $R_t = 0,4$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,71 (3 H, d, J = 6,8 Hz); 1,12–1,32 (6 H, m); 1,36–1,74 (12 H, m); 1,96–2,12 (2 H, m); 2,22 (1 H, d, J = 9,3 Hz); 2,24 (6 H, s); 2,32 (1 H, td, J = 2,8 y 11,9 Hz); 2,46–2,54 (2 H, m); 2,64 (1 H, t, J = 11,8 Hz); 2,69–2,77 (1 H, m); 3,47 (1 H, t, J = 10,3 Hz); 3,66 (1 H, ddd, J = 2,6, 3,7 y 10,4 Hz); 6,53 (1 H, br s). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,0; 25,0; 27,15; 27,20; 28,5; 32,3; 32,5; 32,6; 34,7; 37,8; 41,5; 44,3; 54,4; 57,6; 64,8; 69,5; 71,7.
302	3	Ej. n° 291/Reducción/20 %	m/z: $[M+H]^+ = 321,4$, $R_t = 0,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,15–1,34 (6 H, m); 1,38–1,74 (12 H, m); 2,04 (1 H, m); 2,23 (2 H, s); 2,26 (6 H, s); 2,49 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 2,69 (2 H, d, J = 7,2 Hz); 3,18 (1 H, m); 4,41 (2 H, t, J = 6,2 Hz); 4,76 (2 H, dd, J = 6,0 y 7,9 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,0; 27,3; 28,4; 33,1; 34,9; 35,0; 37,9; 41,6; 44,3; 54,6; 57,6; 59,9; 69,4; 76,6.
303	1	Ej. n° 71/ Aminación reductiva/ 51 %	m/z: $[M+H]^+ = 357,3$, $R_t = 1,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,21–1,34 (4 H, m); 1,43 (2 H, t, J = 6,7 Hz); 1,62–1,73 (5 H, m); 1,80–2,00 (2 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,23–2,37 (4 H, m); 2,41–2,56 (4 H, m); 3,37 (2 H, dt, J = 12,0 y 1,9 Hz); 3,96 (2 H, dd, J = 10,8 y 3,5 Hz); 7,25–7,33 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 31,1; 31,8; 34,4; 34,5; 38,0; 41,3; 54,2; 63,1; 65,2; 68,0; 126,6; 127,6; 127,8.
304	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/70 %	m/z: $[M+H]^+ = 363,4$, $R_t = 0,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,20–1,42 (4 H, m); 1,50 (2 H, t, J = 6,5 Hz); 1,63–1,73 (5 H, m); 1,85–1,97 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,12–2,18 (2 H, m); 2,27 (2 H, d, J = 6,3 Hz); 2,40 (2 H, s); 2,45–2,54 (2 H, m); 3,37 (2 H, dt, J = 12,1 y 1,9 Hz); 3,95 (2 H, dd, J = 10,7 y 3,4 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,4 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,23 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,7 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 31,8; 33,8; 34,3; 34,4; 37,8; 38,1; 41,0; 54,3; 60,0; 63,1; 65,4; 68,0; 123,3; 125,0; 126,2.
305	1	Ej. n° 71 Aminación reductiva/36 %	m/z: $[M+H]^+ = 357,4$, $R_t = 1,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,25–1,53 (2 H, m); 1,43–1,53 (3 H, m); 1,65–1,80 (4 H, m); 1,82–1,93 (4 H, m); 1,95–2,02 (1 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,13–2,32 (2 H, m); 2,50–2,65 (6 H, m); 3,67–3,74 (1 H, m); 3,80–3,89 (2 H, m); 7,23–7,33 (3 H, m); 7,34–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 30,9; 31,5; 34,3; 34,5; 38,0; 41,2; 53,7; 54,0; 60,7; 65,4; 67,6; 77,6; 126,6; 127,6; 127,7.

306	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/3 4 %	m/z: $[M+H]^+ = 363,3$, $R_t = 1,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,35–1,59 (5 H, m); 1,65–2,05 (9 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,05–2,15 (2 H, m); 2,48–2,65 (6 H, m); 3,67–3,74 (1 H, m); 3,79–3,89 (2 H, m); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 25,6; 31,5; 33,6; 34,2; 34,5; 37,6; 38,1; 41,0; 53,8; 54,0; 59,6; 65,6; 67,6; 77,6; 123,3; 124,9; 126,2.
307	1	Ej. n° 129/N-desmetilación/18 %	m/z: $[MH-HNMe]^+ = 316,3$, $R_t = 3,1$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,33 (1 H, br s); 1,47–1,68 (6 H, m); 1,70–1,92 (6 H, m); 1,93–2,09 (4 H, m); 2,11 (3 H, s); 2,23 (1 H, td, J = 15,4, 7,8 Hz); 2,29 (2 H, s); 3,10 (2 H, s); 3,11–3,18 (2 H, m); 6,88 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 6,96 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,5; 28,2; 28,7; 32,7; 33,6; 33,8; 34,2; 35,7; 38,1; 40,5; 44,6; 56,3; 57,7; 123,7; 126,3; 173,3.
308	2	Ej. n° 128/N-desmetilación/35 %		RMN 1H (CDCl ₃): 1,37 (1 H, s); 1,47–1,69 (6 H, m); 1,69–2,11 (10 H, m); 2,12 (3 H, s); 2,22–2,25 (2 H, m); 2,21–2,30 (1 H, m); 3,15–3,20 (4 H, m); 6,86–6,90 (1 H, m); 6,96 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,0 y 0,6 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,5; 28,2; 28,7; 32,5; 33,6; 33,7; 34,3; 35,7; 40,5; 43,3; 56,3; 58,9; 132,6; 126,4; 173,3.
309	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/6 3 %	m/z: $[M+H]^+ = 363,3$, $R_t = 0,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,38 (2 H, ddd, J = 13,2 y 10,0 y 3,4 Hz); 1,46–1,62 (5 H, m); 1,65–1,74 (2 H, m); 1,84–1,98 (2 H, m); 1,99–2,08 (2 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,11–2,27 (2 H, m); 2,33–2,47 (4 H, m); 2,52 (2 H, t, J = 6,6 Hz); 3,30–3,36 (1 H, m); 3,74 (1 H, dd, J = 15,8 y 7,5 Hz); 3,83 (1 H, dt, J = 8,2 y 4,7 Hz); 3,91 (1 H, dd, J = 8,1 y 7,4 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,6 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 32,3; 32,5; 33,7; 34,3; 37,8; 38,1; 40,9; 53,9; 55,8; 59,6; 65,6; 67,8; 73,4; 77,2; 123,2; 125,0; 126,2; 143,1.
310	1	Ej. n° 431/Alquilación/56 %	m/z: $[M+H]^+ = 354,3$, $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,33 (6 H, s); 1,37–1,47 (2 H, m); 1,69–1,79 (2 H, m); 1,85–2,02 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,18–2,30 (2 H, m); 2,39 (2 H, s); 3,31 (2 H, s); 3,34 (2 H, s); 7,24–7,31 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,7; 30,1; 32,78; 32,84; 36,2; 38,0; 42,9; 51,0; 60,3; 124,5; 126,6; 127,5; 127,8; 175,3.
311	2	Ej. n° 24b/Alquilación/43 %	m/z: $[M+H]^+ = 377,3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 332,3$ (99 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,42–1,49 (2 H, m); 1,64–1,81 (4 H, m); 1,86–1,92 (2 H, m); 1,94–2,05 (4 H, m); 2,06–2,14 (2 H, m, solapado); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,19 (3 H, s); 3,34 (2 H, s); 3,50 (2 H, s); 6,84 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,8 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 0,7 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,2; 29,6; 32,6; 32,8; 35,8; 38,1; 43,9; 45,0; 49,6; 59,4; 79,8; 123,4; 124,9; 126,3; 174,6.
312	1	Ej. n° 431/Alquilación/55 %	m/z: $[M+H]^+ = 371,3$ (47 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 326,3$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,39 (2 H, m); 1,66–1,78 (4 H, m); 1,82–1,88 (2 H, m); 1,90–1,99 (2 H, m); 2,01–2,09 (2 H, m, solapado); 2,03 (6 H, s); 2,11–2,33 (2 H, m); 2,36 (2 H, s); 3,11 (5 H, s); 3,44 (2 H, s); 7,28–7,31 (3 H, m); 7,36–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,2; 29,5; 30,1; 32,9; 36,2; 38,1; 44,9; 49,5; 60,2; 79,7; 126,6; 127,6; 127,7; 174,6.
313	2	Ej. n° 24b/Alquilación/79 %	m/z: $[M+H]^+ = 351,3$, $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,19 (3 H, t, J = 7,0 Hz); 1,42–1,51 (2 H, m); 1,73–1,82 (2 H, m); 1,93–2,07 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,35 (2 H, s); 3,44 (2 H, t, J = 5,3 Hz); 3,48 (2 H, q, J = 7,0 Hz); 3,52–3,57 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,2; 32,6; 32,7; 35,8; 38,1; 42,4; 44,2; 59,3; 66,2; 68,5; 123,4; 124,9; 126,2; 173,8.

314	1	Ej. n° 18/Acilació n/47 %	m/z: $[M+H]^+ = 379,3$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,25 (2 H, s); 1,32 (6 H, s); 1,36–1,46 (2 H, m); 1,58–1,74 (4 H, m); 1,84–2,06 (1,5 H, m); 2,09 (2,5 H, s); 2,11 (3,5 H, s); 2,14–2,24 (0,5 H, m); 2,45 (0,7 H, s); 2,46 (1,3 H, s); 3,21 (1,4 H, s); 3,22 (1,6 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,40 (1,2 H, s); 3,47 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 3,53 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 6,83 (1 H, m); 7,04 (1 H, m); 7,24 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 19,1; 24,6; 24,8; 29,7; 31,0; 32,8; 33,2; 35,7; 37,0; 38,08; 38,10; 40,0; 42,0; 43,9; 45,0; 45,5; 45,8; 49,2; 49,3; 53,4; 55,6; 57,0; 59,7; 59,8; 74,9; 75,0; 123,3; 123,4; 124,8; 125,0; 126,1; 126,3; 143,7; 169,3; 169,4.
315	1	Ej. n° 18/Acilació n/48 %	m/z: $[M+H]^+ = 351,3$, $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,46 (2 H, m); 1,56–1,74 (4 H, m); 1,84–2,22 (4 H, m); 2,09 (3,5 H, s); 2,11 (2,5 H, s); 2,51 (2 H, t, J = 6,4 Hz); 3,34 (1,2 H, s); 3,35 (3 H, s); 3,37 (0,8 H, s); 3,47 (2 H, dd, J = 6,8 y 13,8 Hz); 3,60–3,73 (2 H, m); 6,83–6,86 (1 H, m); 7,01–7,06 (1 H, m); 7,21–7,25 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 31,0; 31,2; 32,9; 33,3; 34,6; 35,0; 35,4; 36,9; 38,1; 40,0; 42,0; 43,9; 45,1; 56,6; 58,8; 58,9; 59,9; 68,5; 123,2; 123,5; 124,9; 125,0; 126,0; 126,3; 169,6; 169,7.
316	1	Ej. n° 131/N- desmetilaci ón/12 %	m/z: $[MH-HNMe]^+ = 302,3$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,00–0,05 (2 H, m); 0,40–0,45 (2 H, m); 0,55–0,66 (1 H, m); 1,38 (2 H, dd, J = 14,4 y 7,0 Hz); 1,43–1,57 (3 H, m); 1,69–1,81 (2 H, m); 1,82–2,04 (4 H, m); 2,11 (3 H, s); 2,30 (2 H, s); 3,13 (2 H, s); 3,28–3,34 (2 H, m); 6,88 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 6,95 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,21 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 4,3; 8,5; 28,7; 32,4; 32,7; 33,7; 35,7; 38,1; 42,6; 44,5; 56,3; 58,1; 123,7; 126,3; 173,4.
317	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/72 %	m/z: $[M+H]^+ = 365,3$, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16 (3 H, d, J = 6,1 Hz); 1,42–1,51 (2 H, m); 1,56–1,81 (4 H, m); 1,95–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,30–3,38 (3 H, m); 3,31 (3 H, s); 6,85 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,0 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 19,0; 32,8; 34,1; 35,6; 38,1; 39,4; 44,3; 56,1; 58,4; 59,3; 74,7; 123,4; 124,8; 126,3; 173,6.
318	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/54 %	m/z: $[M+H]^+ = 351,3$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,12 (3 H, d, J = 6,2 Hz); 1,40–1,51 (2 H, m); 1,72–1,82 (2 H, m); 1,95–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,23 (1 H, dd, J = 14,1 y 6,8 Hz); 3,31–3,37 (3 H, m); 3,32 (3 H, s); 3,48–3,55 (1 H, m); 6,85 (1 H, d, J = 3,3 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, br d, J = 5,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 16,8; 32,6; 32,7; 32,8; 35,8; 39,1; 44,0; 47,4; 56,1; 59,4; 75,9; 123,4; 124,9; 126,3; 174,1.
319	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/12 %	m/z: $[M+H]^+ = 354,3$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,35–1,48 (4 H, m); 1,37 (6 H, s); 1,64–1,88 (2 H, m); 2,00–2,16 (2 H, m); 2,02 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 3,39 (2 H, s); 3,55 (2 H, s); 7,23–7,32 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,8; 29,9; 32,4; 33,0; 36,3; 37,9; 43,5; 49,0; 50,2; 51,1; 59,5; 59,7; 124,6; 126,7; 127,3; 127,7; 175,3.
320	1	Ej. n° 71/Acilació n/40 %	m/z: $[M+H]^+ = 373,4$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,24–1,31 (2 H, m); 1,33 (6 H, s); 1,48–1,70 (4 H, m); 1,74–2,00 (2 H, m); 2,02 (2,6 H, s); 2,04 (3,4 H, s); 2,13–2,25 (0,8 H, m); 2,28–2,44 (1,2 H, m); 2,45 (0,8 H, s); 2,47 (1,2 H, s); 3,20 (1,2 H, s); 3,22 (1,8 H, s); 3,38–3,54 (4 H, m); 7,22–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 24,6; 24,8; 29,9; 30,6; 31,0; 31,4; 36,1; 37,6; 38,0; 40,3; 42,3; 43,8; 44,9; 45,5; 45,6; 49,19; 49,23; 55,2; 57,0; 60,6; 60,7; 74,7; 74,8; 126,3; 126,5; 127,57; 127,59; 127,63; 127,70; 137,5; 169,3; 169,4.

321	1	Ej. n° 24a/Alquilación/64 %	m/z: $[M+H]^+ = 377,3$ (1 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 332,3$ (100 %), $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,42–1,49 (2 H, m); 1,64–1,78 (4 H, m); 1,82–1,89 (2 H, m); 1,92–2,01 (2 H, m); 2,02–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,13 (3 H, s); 3,18 (2 H, s); 3,46 (2 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,2; 29,5; 32,7; 35,9; 38,1; 45,0; 49,5; 59,9; 79,7; 123,5; 125,0; 126,3; 174,6.
322	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/40 %	m/z: $[M+H]^+ = 371,3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 326,3$ (73 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,31–1,38 (2 H, m); 1,66–1,81 (4 H, m); 1,87–1,93 (2 H, m); 1,95–2,03 (2 H, m); 2,06 (6 H, s); 2,09–2,15 (4 H, m); 2,35–2,46 (2 H, m); 3,20 (3 H, s); 3,40 (2 H, s); 3,50 (2 H, s); 7,28–7,32 (3 H, m); 7,38–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,2; 29,6; 30,0; 32,8; 35,9; 37,9; 44,2; 45,0; 49,6; 58,7; 79,8; 126,9; 127,7; 127,9; 174,6.
323	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/51 %	m/z: $[M+H]^+ = 345,4$, $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,13 (3 H, d, J = 6,2 Hz); 1,32–1,42 (2 H, m); 1,70–1,79 (2 H, m); 1,86–2,03 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,12 (2 H, d, J = 1,3 Hz); 2,15–2,26 (2 H, m); 3,24 (1 H, dd, J = 14,0 y 6,8 Hz); 3,30–3,43 (3 H, m); 3,33 (3 H, s); 3,48–3,56 (1 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 16,8; 30,1; 32,8; 36,0; 38,0; 44,4; 47,3; 56,1; 59,7; 75,9; 126,8; 127,5; 127,8; 174,1.
324	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/69 %	m/z: $[M+H]^+ = 359,4$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,16 (3 H, d, J = 6,1 Hz); 1,32–1,42 (2 H, m); 1,55–1,80 (5 H, m); 1,90–2,00 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,14–2,28 (1 H, m); 3,26 (2 H, s); 3,30–3,37 (3 H, m); 3,32 (3 H, s); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,42 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 19,0; 30,1; 32,9; 34,1; 35,7; 38,0; 39,4; 44,6; 56,1; 58,1; 74,7; 126,6; 127,4; 127,8; 173,6.
325	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/53 %	m/z: $[M+H]^+ = 331,3$, $R_t = 2,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,41 (2 H, m); 1,470–1,79 (2 H, m); 1,70–2,02 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,13–2,30 (2 H, m); 3,34 (3 H, s); 3,37 (2 H, s); 3,42–3,47 (2 H, m); 3,48–3,53 (2 H, m); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,1; 32,8; 36,0; 38,0; 42,2; 44,4; 58,6; 59,0; 70,7; 126,7; 127,5; 127,8; 173,9.
326	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/65 %	m/z: $[M+H]^+ = 345,4$, $R_t = 2,3$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,20 (3 H, t, J = 7,0 Hz); 1,30–1,41 (2 H, m); 1,54–1,56 (2 H, m); 1,99–2,00 (2 H, m); 2,00 (6 H, s); 2,10 (2 H, s); 2,20 (2 H, br s); 3,38 (2 H, s); 3,44 (2 H, t, J = 5,3 Hz); 3,48 (2 H, q, J = 7,0 Hz); 3,52–3,57 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,2; 30,1; 32,8; 36,0; 38,0; 42,4; 44,5; 59,2; 60,2; 66,2; 68,6; 126,7; 127,5; 127,8; 173,8.
327	1	Ej. n° 18/Acilación/42 %	m/z: $[M+H]^+ = 365,3$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,20 (3 H, d, J = 6,1 Hz); 1,33–1,46 (2 H, m); 1,57–1,74 (4 H, m); 1,82–2,20 (4 H, m); 2,08 (2,5 H, s); 2,11 (3,5 H, s); 2,20–2,27 (1 H, m); 2,58 (1 H, dd, J = 7,2 y 14,8 Hz); 3,24–3,58 (7 H, m); 3,82–3,94 (1 H, m); 6,83–6,86 (1 H, m); 7,01–7,06 (1 H, m); 7,21–7,25 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 19,46; 19,52; 30,9; 31,0; 31,2; 32,7; 33,1; 33,4; 38,1; 40,0; 41,5; 41,9; 42,0; 43,9; 45,3; 56,4; 56,5; 59,7; 74,26; 74,29; 123,3; 123,4; 124,7; 124,9; 126,0; 126,3; 169,9.
328	1	Ej. n° 71/Acilación/40 %	m/z: $[M+H]^+ = 359,4$, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,21 (1,3 H, d, J = 6,1 Hz); 1,22 (1,7 H, J = 6,1 Hz); 1,24–1,36 (2 H, m); 1,54 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 1,58–1,70 (2,8 H, m); 1,72–2,00 (2 H, m); 2,02 (2,6 H, s); 2,03 (3,4 H, s); 2,12–2,40 (3 H, m); 2,52–2,64 (1 H, m); 3,24–3,56 (7 H, m); 3,80–3,94 (1 H, m); 7,20–7,44 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 19,46; 19,53; 30,0; 30,1; 30,5; 30,8; 31,0; 31,3; 31,36; 31,40; 35,9; 37,5; 38,0; 38,1; 40,4; 41,5; 42,0; 42,3; 43,8; 45,1; 55,2; 56,3; 56,5; 60,8; 74,3; 77,5; 126,5; 126,7; 127,58; 127,60; 127,67; 127,73; 169,8; 169,9.

329	1	Ej. n° 71/Acilación/50 %	m/z: $[M+H]^+ = 345,3$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,22–1,36 (2 H, m); 1,50–1,70 (4 H, m); 1,78–2,00 (2 H, m); 2,02 (2,8 H, s); 2,03 (3,2 H, s); 2,14–2,40 (2 H, m); 2,51 (2 H, dd, $J = 12,5$ y $6,3$ Hz); 3,348 (1,4 H, s); 3,353 (1,6 H, s); 3,37 (1,2 H, s); 3,41 (0,8 H, s); 3,35 (2 H, dd, $J = 14,5$ y $7,3$ Hz); 3,68–3,73 (2 H, m); 7,22–7,40 (5 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 30,1; 30,6; 31,2; 31,4; 34,6; 35,0; 38,0; 38,1; 40,4; 42,3; 43,8; 45,1; 58,7; 58,8; 68,58; 68,60; 126,5; 126,6; 127,55; 127,60; 127,65; 127,71; 169,7.
330	1	Ej. n° 168 N-desmetilación/31 %	$[M+H]^+ = 327,3$ (22 %) $[MH-HNMe]^+ = 296,3$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,04 (2 H, m); 0,39–0,45 (2 H, m); 0,56–0,66 (1 H, m); 1,37 (3 H, dd, $J = 14,4$ y $7,0$ Hz); 1,43–1,53 (2 H, m); 1,73–1,88 (4 H, m); 1,94 (1 H, s); 1,99 (3 H, s); 2,32 (2 H, s); 3,13 (2 H, s); 3,27–3,33 (2 H, m); 7,20–7,26 (1 H, m); 7,31–7,37 (4 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 4,3; 8,5; 28,6; 31,9; 32,4; 32,6; 35,3; 35,7; 42,6; 45,0; 56,7; 57,8; 126,0; 126,5; 128,3; 145,1; 173,5.
331	2	Ej. n° 173/N-desmetilación/60 %	m/z: $[M+H]^+ = 341,4$ (22 %) $[MH-HNMe]^+ = 310,3$ (100 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,40 (1 H, br s); 1,44–1,53 (2 H, m); 1,56–1,69 (4 H, m); 1,72–1,98 (8 H, m); 2,00 (3 H, s); 2,02–2,12 (1 H, m); 2,23 (2 H, s); 2,24–2,31 (1 H, m); 3,15–3,20 (4 H, m); 7,19–7,27 (2 H, m); 7,34–7,38 (4 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 18,6; 28,2; 28,7; 31,9; 32,5; 33,7; 34,3; 35,8; 40,5; 43,1; 56,8; 59,5; 125,9; 126,5; 128,3; 173,4.
332	2	Ej. n° 24b/Alquilación/36 %	m/z: $[M+H]^+ = 365,3$ (98 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 320,3$ (100 %), $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,15 (6 H, s); 1,43–1,49 (2 H, m); 1,74–1,80 (2 H, m); 1,97–2,08 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,20 (3 H, s); 3,26 (2 H, s); 3,41 (2 H, s); 6,85 (1 H, dd, $J = 3,6$ y $0,9$ Hz); 7,04 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,6$ Hz); 7,24 (1 H, dd, $J = 5,0$ y $0,8$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 22,7; 32,65; 32,74; 35,6; 38,1; 43,9; 49,2; 50,5; 59,4; 76,2; 123,4; 124,9; 126,3; 174,4.
333	1	Ej. n° 50/N-desmetilación/29 %	m/z: $[M+H]^+ = 347,3$ (26 %) $[MH-HNMe]^+ = 316,3$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,39–1,51 (3 H, m); 1,64–1,93 (10 H, m); 1,94–2,09 (2 H, m); 2,11 (1,4 H, s); 2,13 (1,6 H, s); 2,13–2,20 (2 H, m); 2,36 (1 H, d, $J = 7,4$ Hz); 2,37 (1 H, d, $J = 7,4$ Hz); 2,68–2,80 (1 H, m); 3,28 (1,2 H, s); 3,33 (0,8 H, s); 3,43–3,51 (2 H, m); 6,88–6,91 (1 H, m); 6,96 (1 H, dt, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz); 7,22 (1 H, ddd, $J = 5,1$, $3,3$ y $1,15$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 18,74; 18,76; 28,58; 28,62; 28,65; 28,68; 30,79; 30,95; 32,23; 32,37; 34,17; 34,18; 35,82; 38,10; 40,25; 41,24; 41,68; 42,31; 43,90; 45,20; 56,19; 56,76; 56,83; 57,6; 123,70; 123,72; 126,29; 126,44; 171,08.
334	2	Ej. n° 24b/Alquilación/69 %	m/z: $[M+H]^+ = 365,3$, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,12 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz); 1,19 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,41–1,51 (2 H, m); 1,73–1,82 (2 H, m); 1,95–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,18 (2 H, s); 3,17 (1 H, dd, $J = 14,0$ y $7,2$ Hz); 3,31–3,44 (4 H, m); 3,52–3,67 (2 H, m); 6,85 (1 H, br d, $J = 3,0$ Hz); 7,04 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz); 7,24 (1 H, br d, $J = 5,2$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 15,7; 17,6; 32,7; 35,8; 38,1; 44,0; 47,9; 59,3; 60,2; 63,9; 74,1; 123,4; 124,8; 126,3; 174,0.
335	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/47 %	m/z: $[M+H]^+ = 359,4$, $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,13 (3 H, d, $J = 6,2$ Hz); 1,20 (3 H, t, $J = 7,0$ Hz); 1,30–1,44 (2 H, m); 1,71–1,79 (2 H, m); 1,90–2,02 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,12 (2 H, d, $J = 1,7$ Hz); 2,13–2,25 (2 H, m); 3,18 (1 H, dd, $J = 14,0$ y $7,2$ Hz); 3,33–3,47 (4 H, m); 3,53–3,68 (2 H, m); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 15,7; 17,6; 30,1; 32,8; 35,9; 38,0; 44,4; 47,9; 60,1; 63,9; 74,1; 126,7; 127,5; 127,7; 174,0.

336	2	Ej. n° 153/Alquila ción/71 %	m/z: $[M+H]^+ = 393,4$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,18 (6 H, s); 1,41–1,50 (2 H, m); 1,63–1,76 (4 H, m); 1,85–1,97 (2 H, m); 1,99–2,09 (2 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,16 (2 H, s); 2,46 (3 H, d, J = 1,0 Hz); 3,19 (3 H, s); 3,21 (2 H, s); 3,28–3,34 (2 H, m); 6,61 (1 H, d, J = 3,5 Hz); 6,66–6,69 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,2; 24,9; 32,7; 32,8; 35,5; 36,7; 38,1; 38,2; 44,5; 49,1; 49,2; 57,9; 59,4; 73,5; 124,5; 124,9; 137,9; 173,4.
338	1	Ej. n° 71/Acilació n/30 %	m/z: $[M+H]^+ = 373,4$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,15 (1,4 H, t, J = 7,0 Hz); 1,17 (1,6 H, t, J = 7,0 Hz); 1,21 (1,4 H, d, J = 6,1 Hz); 1,22 (1,6 H, d, J = 6,1 Hz); 1,24–1,36 (2 H, m); 1,50–1,70 (4 H, m); 1,80–2,0 (2 H, m); 2,02 (3 H, s); 2,03 (3 H, s); 2,14–2,40 (2 H, m); 2,23 (0,5 H, dd, J = 5,7 y 2,2 Hz, solapado); 2,26 (0,5 H, dd, J = 5,7 y 2,1 Hz, solapado); 2,58 (0,6 H, dd, J = 13,8 y 6,4 Hz); 2,60 (0,4 H, dd, J = 13,9 y 7,0 Hz); 3,26–3,70 (6 H, m); 3,90–4,01 (1 H, m); 7,20–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,61; 15,63; 20,28; 20,32; 29,5; 30,0; 30,7; 30,8; 31,0; 31,4; 36,0; 37,4; 38,0; 38,1; 40,4; 42,0; 42,1; 42,3; 43,8; 45,3; 53,4; 55,1; 56,7; 60,7; 64,09; 64,13; 72,7; 72,8; 126,5; 126,6; 127,58; 127,61; 127,67; 127,72; 137,5; 169,9; 170,1.
339	1	Ej. n° 18/Acilació n/40 %	m/z: $[M+H]^+ = 379,3$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,151 (1,4 H, t, J = 7,0 Hz); 1,158 (1,6 H, t, J = 7,0 Hz); 1,21 (3 H, d, J = 6,1 Hz); 1,33–1,46 (2 H, m); 1,57–1,74 (4 H, m); 1,76–2,20 (4 H, m); 2,09 (2,5 H, s); 2,10 (3,5 H, s); 2,22 (0,4 H, dd, J = 5,7 y 2,1 Hz); 2,26 (0,6 H, dd, J = 5,7 y 2,1 Hz); 2,58 (1 H, dd, J = 7,4 y 14,5 Hz); 3,20–3,70 (6 H, m); 3,90–4,00 (1 H, m); 6,83–6,87 (1 H, m); 7,00–7,06 (1 H, m); 7,21–7,25 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,61; 15,63; 20,27; 20,32; 30,9; 31,1; 31,2; 32,80; 32,83; 33,28; 33,35; 35,6; 36,8; 38,08; 38,09; 40,0; 41,9; 42,0; 42,3; 43,8; 45,2; 53,4; 55,4; 56,7; 59,9; 64,09; 64,13; 72,6; 72,8; 123,3; 123,4; 124,7; 124,9; 126,0; 126,3; 169,9; 170,1.
340	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/33 %	m/z: $[M+H]^+ = 359,4$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 314,3$ (99 %), $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,15 (6 H, s); 1,34–1,41 (2 H, m); 1,72–1,78 (2 H, m); 1,92–2,06 (2 H, m, solapado); 2,04 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,15–2,25 (2 H, m); 3,21 (3 H, s); 3,27 (2 H, s); 3,45 (2 H, s); 7,28–7,30 (3 H, m); 7,37–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,7; 30,2; 32,8; 35,8; 38,0; 44,2; 49,2; 50,4; 60,3; 76,2; 126,7; 127,5; 127,7; 174,5.
341	2	Ej. n° 217/N- desmetilaci ón/40 %	m/z: $[M+H]^+ = 377,3$ (100 %) $[MH-HNMe]^+ = 346,3$ (50 %), $R_t = 2,5$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,43 (1 H, s); 1,49–1,66 (3 H, m); 1,68–2,05 (11 H, m); 2,05–2,19 (2 H, m); 2,12 (3 H, s); 2,24 (2 H, s); 3,16 (3 H, s); 3,23 (2 H, s); 3,24–3,30 (2 H, m); 6,88 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 6,97 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,5; 28,8; 31,3; 32,0; 32,5; 33,7; 35,8; 37,8; 43,5; 49,4; 56,3; 78,3; 123,7; 126,5; 173,4.
342	1	Ej. n° 71/Acilació n/71 %	$[M+H]^+$: m/z = 341,3, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,22–1,36 (2 H, m); 1,48–1,68 (4 H, m); 1,72–2,00 (4 H, m); 2,02 (2,6 H, s); 2,03 (3,4 H, s); 2,06–2,42 (6 H, m); 3,01–3,21 (1 H, m); 3,23 (1,2 H, s); 3,32 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,39 (0,8 H, s); 3,44 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 7,20–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,1; 24,7; 24,65; 24,71; 25,4; 25,4; 30,1; 30,9; 31,0; 31,5; 35,7; 38,0; 38,1; 38,2; 38,3; 39,1; 40,1; 42,2; 43,8; 44,2; 47,8; 55,3; 55,5; 60,7; 126,5; 126,7; 127,59; 127,63; 127,66; 127,73; 137,3; 173,4.

343	1	Ej. n° 71/Acilación/86 %	[M+H] ⁺ : m/z = 329,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,11 y 1,13 (6 H, 2 d, J = en cada caso 4,5 Hz); 1,20–1,38 (2 H, m); 1,54 (1,2 H, t, J = 7,3 Hz); 1,58–1,70 (2,8 H, m); 1,74–2,00 (2 H, m); 2,02 (2,6 H, s); 2,04 3,4 H, s); 2,14–2,44 (2 H, m); 2,54–2,68 (1 H, m); 3,28 (1,2 H, s); 3,40 (0,8 H, s); 3,42–3,50 (2 H, m); 7,22–7,44 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 19,07; 19,08; 30,1; 30,9; 31,0; 31,5; 32,0; 32,2; 35,8; 37,7; 38,0; 38,1; 40,2; 42,1; 44,0; 44,7; 53,4; 55,2; 56,0; 60,8; 126,5; 126,7; 127,58; 127,62; 127,66; 127,75; 137,5; 175,79; 175,83.
344	2	Ej. n° 24b/Alquilación/68 %	m/z: [M+H] ⁺ = 358,3, R _t = 2,2 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,07 (2 H, dd, J = 7,3 y 5,1 Hz); 1,28 (2 H, dd, J = 7,3 y 5,1 Hz); 1,46–1,56 (2 H, m); 1,80–1,92 (2 H, m); 2,00–2,15 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 3,35 (2 H, s); 3,47 (2 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,0 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 9,3; 13,4; 32,5; 32,6; 36,1; 38,0; 41,0; 43,6; 46,9; 58,6; 59,1; 122,3; 123,3; 124,7; 126,3; 142,8; 174,4.
345	1	Ej. n° 71/Acilación/19 %	[M+H] ⁺ = 357,3, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,88–0,98 (2 H, m); 1,08–1,16 (2 H, m); 1,27–1,37 (2 H, m); 1,50–1,58 (1 H, m); 1,58–1,72 (3 H, m); 1,85–2,01 (2 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,16–2,39 (2 H, m); 3,28 (3 H, s); 3,44 (0,8 H, s); 3,49 (1,2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,67 (1,2 H, s); 3,74 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 7,26–7,43 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,3; 12,5; 29,7; 30,2; 30,6; 31,0; 31,5; 35,3; 38,0; 38,1; 39,7; 42,1; 44,8; 45,2; 56,1; 56,2; 56,5; 64,1; 126,6; 127,6; 127,7; 169,7.
346	1	Ej. n° 333/Reducción/48 %	m/z: [M+H] ⁺ = 333,3, [MH–HNMe] ⁺ = 302,3, R _t = 1,3 y 1,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,43–1,51 (2 H, m); 1,54–1,71 (8 H, m); 1,77–1,88 (4 H, m); 1,90–2,08 (5 H, m); 2,11 (3 H, s); 2,21–2,30 (3 H, m); 2,39 (2 H, s); 2,52 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 6,88 (1 H, dd, J = 3,5 y 1,1 Hz); 6,94 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,20 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 18,7; 28,4; 28,7; 34,1; 34,5; 36,1; 36,4; 41,0; 54,2; 54,8; 56,5; 66,9; 123,5; 126,2.
347	2	Ej. n° 24b/Alquilación/67 %	m/z: [M+H] ⁺ = 391,3, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,22–1,35 (2 H, m); 1,40–1,50 (5 H, m); 1,60–1,68 (2 H, m); 1,70–1,81 (2 H, m); 1,95–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,13 (2 H, s); 3,19 (2 H, s); 3,30 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 3,36 (2 H, dt, J = 11,8 y 2,0 Hz); 3,94 (2 H, br dd, J = 10,5 y 3,2 Hz); 6,85 (1 H, d, J = 3,2 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 4,9 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 32,7; 32,8; 32,9; 34,1; 35,6; 38,0; 39,6; 44,2; 57,8; 59,2; 67,9; 123,4; 124,9; 126,3; 173,5.
348	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/52 %	m/z: [M+H] ⁺ = 385,4, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,23–1,52 (7 H, m); 1,60–1,68 (2 H, m); 1,69–1,79 (2 H, m); 1,80–2,03 (2 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,13 (2 H, s); 2,14–2,30 (2 H, m); 3,24 (2 H, s); 3,30 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 3,36 (2 H, dt, J = 11,8 y 2,2 Hz); 3,95 (2 H, br dd, J = 10,6 y 4,5 Hz); 7,27–7,33 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 30,2; 32,7; 32,8; 32,9; 34,1; 35,7; 38,0; 39,6; 44,5; 57,7; 60,1; 67,9; 126,8; 127,5; 127,8; 173,6.
349	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/70 %	m/z: [M+H] ⁺ = 352,3, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,07 (2 H, dd, J = 7,5 y 5,1 Hz); 1,29 (2 H, dd, J = 7,4 y 5,1 Hz); 1,37–1,49 (2 H, m); 1,76–1,89 (2 H, m); 1,96–2,12 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,12–2,25 (4 H, m); 3,36 (2 H, s); 3,51 (2 H, s); 7,24–7,32 (3 H, m); 7,35–7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 9,3; 13,4; 30,2; 32,7; 36,3; 37,9; 43,7; 46,9; 58,5; 60,0; 122,3; 126,6; 127,4; 127,6; 174,3.

350	1	Ej. n° 71/Acilació n/62 %	m/z: $[M+H]^+ = 385,4$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,23–1,39 (4 H, m); 1,52–1,73 (6 H, m); 1,80–2,01 (2 H, m); 2,03 y 2,06 (6 H, 2 s); 2,10–2,26 (4 H, m); 2,32–2,43 (1 H, m); 3,35 (1 H, s); 3,38–3,49 (5 H, m); 3,90–3,97 (2 H, m); 7,27–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 30,1; 30,8; 31,2; 31,4; 32,0; 33,10; 33,13; 35,9; 37,5; 38,0; 38,1; 40,3; 41,2; 41,7; 42,3; 43,9; 45,2; 55,2; 56,5; 60,9; 67,9; 126,5; 126,8; 127,6; 127,7; 127,9; 170,4; 170,5.
351	1	Ej. n° 18/Acilació n/78 %	m/z: $[M+H]^+ = 391,3$, $R_t = 2,7$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,20–1,45 (4 H, m); 1,58–1,64 (1 H, m); 1,64–1,74 (5 H, m); 1,80–2,08 (3 H, m); 2,10 y 2,12 (6 H, 2 s); 2,14–2,26 (4 H, m); 3,31 (1 H, s); 3,36–3,50 (5 H, m); 3,90–3,97 (2 H, m); 6,83–6,88 (1 H, m); 7,01–7,08 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 31,1; 31,2; 31,9; 32,0; 32,8; 33,10; 33,14; 33,4; 35,5; 37,0; 38,1; 40,1; 41,3; 41,7; 42,0; 43,9; 45,2; 55,4; 56,6; 59,9; 67,9; 123,3; 123,6; 124,9; 125,1; 126,2; 126,4; 170,40; 170,44.
352	1	Ej. n° 71/Aminaci ón reductiva/3 7 %	m/z: $[M+H]^+ = 338,3$, $R_t = 0,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,84 (2 H, dd, $J = 7,1$ y $5,1$ Hz); 1,24 (2 H, dd, $J = 7,1$ y $5,0$ Hz); 1,26–1,35 (2 H, m); 1,47 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 1,62–1,76 (2 H, m); 1,77–1,96 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,12–2,40 (2 H, m); 2,47 (2 H, s); 2,54 (2 H, s); 2,59 (2 H, t, $J = 6,9$ Hz); 7,23–7,41 (5 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 9,7; 13,1; 28,4; 31,2; 34,3; 38,1; 41,4; 53,4; 60,2; 60,6; 65,4; 123,2; 126,3; 127,6.
353	2	Ej. n° 24b/Alquila ción/73 %	$[M+H]^+$: m/z = 372,3, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,43–1,53 (2 H, m); 1,77–1,87 (2 H, m); 1,90–2,32 (8 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,22 (2 H, s); 2,43–2,53 (2 H, m); 3,42 (2 H, s); 3,62 (2 H, s); 6,84 (1 H, dd, $J = 3,5$ y $1,1$ Hz); 7,04 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $3,5$ Hz); 7,24 (1 H, dd, $J = 5,1$ y $1,0$ Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 16,7; 30,4; 32,4; 32,6; 35,3; 36,0; 38,0; 42,7; 43,3; 48,2; 53,4; 59,3; 123,3; 123,9; 124,8; 126,3; 175,0.
354	1	Ej. n° 71/Acilació n/51 %	m/z: $[M+H]^+ = 354,3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 399,4$ (87 %), $R_t = 4,5$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,25–1,35 (2 H, m); 1,53–1,57 (1 H, m); 1,58–1,69 (3 H, m); 1,70–1,80 (2 H, m); 1,83–1,89 (3 H, m); 1,92–2,00 (1 H, m); 2,01–2,14 (4 H, m, solapado); 2,03 (4 H, s); 2,04 (2 H, s); 2,20–2,26 (3 H, m); 2,28–2,37 (1 H, m); 3,11 (1 H, s); 3,13 (2 H, s); 3,35 (1 H, s); 3,41 (1 H, s); 3,46 (2 H, dd, $J = 13,4$ y $7,0$ Hz); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,35–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,3; 12,4; 28,1; 28,5; 29,3; 29,4; 30,1; 30,7; 31,2; 31,29; 31,33; 31,5; 36,0; 37,7; 38,0; 38,1; 40,4; 42,3; 44,1; 45,0; 49,2; 49,3; 55,3; 55,4; 78,87; 78,89; 126,5; 126,7; 127,60; 127,65; 127,70; 127,8; 171,9; 172,0.
355	1	Ej. n° 18/Acilació n/36 %	m/z: $[M+H]^+ = 405,3$ (26 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 360,3$ (100 %), $R_t = 4,5$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,35–1,45 (2 H, m); 1,56–1,80 (8 H, m); 1,83–1,89 (2 H, m); 1,92–1,99 (2 H, m); 2,01–2,06 (2 H, m); 2,07–2,13 (2 H, m, solapado); 2,10 (3 H, s); 2,11 (3 H, s); 2,20–2,26 (2 H, m); 3,11 (1,3 H, s); 3,13 (1,7 H, s); 3,32 (1 H, s); 3,38 (1 H, s); 3,47 (2 H, td, $J = 12,0$ y $7,2$ Hz); 6,85–6,87 (1 H, m); 7,02–7,06 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,4; 28,1; 28,5; 29,3; 29,4; 31,15; 31,22; 31,3; 32,9; 33,3; 38,1; 40,1; 42,1; 44,1; 45,0; 49,2; 78,9; 123,4; 123,5; 124,9; 126,2; 126,3; 171,9.

356	1	Ej. n° 18/Acilación/21 %	[M+H] ⁺ : m/z = 363,3, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,89–0,96 (2 H, m); 1,08–1,15 (2 H, m); 1,35–1,46 (2 H, m); 1,57–1,64 (1 H, m); 1,64–1,76 (3 H, m); 1,90–2,05 (2 H, m); 2,05–2,20 (2 H, m); 2,10 y 2,11 (6 H, 2s); 3,28 (3 H, s); 3,40 (0,8 H, s); 3,51 (1,2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,62 (1,2 H, s); 3,76 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,02–7,07 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,3; 12,5; 30,8; 31,2; 32,9; 33,2; 34,8; 37,2; 38,1; 39,5; 41,9; 44,8; 45,2; 56,1; 56,2; 56,7; 59,9; 64,1; 64,2; 123,3; 123,4; 124,8; 126,1; 126,2; 169,6.
357	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/67 %	[M+H] ⁺ : m/z = 366,3, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,45 (2 H, m); 1,72–1,85 (2 H, m); 2,01 (6 H, s); 2,03–2,30 (8 H, m); 2,16 (2 H, s); 2,42–2,53 (2 H, m); 3,44 (2 H, s); 3,62 (2 H, s); 7,24–7,31 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,5; 30,0; 30,4; 32,4; 35,3; 36,3; 37,9; 41,0; 43,7; 48,2; 59,0; 59,9; 123,9; 126,7; 127,2; 127,7; 175,1.
358	1	Ej. n° 356/Reducción/80 %	[M+H] ⁺ : m/z = 349,3, R _t = 0,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,44–0,48 (2 H, m); 0,74–0,80 (2 H, m); 1,34–1,44 (2 H, m); 1,52 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,66–1,77 (2 H, m); 1,85–2,00 (2 H, m, 2H); 2,1 (6 H, s); 2,06–2,15 (2 H, m); 2,53 (2 H, s); 2,58 (2 H, s); 2,61 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 3,34 (3 H, s); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,22 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz,). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 11,7; 29,7; 33,7; 34,2; 38,1; 41,0; 54,2; 54,6; 59,4; 59,8; 60,3; 66,1; 123,3; 125,0; 126,1.
359	1	Ej. n° 71/Aminación reductiva/19 %	[M+H] ⁺ : m/z = 352,4, R _t = 0,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,23–1,33 (2 H, m); 1,44 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,65–1,75 (2 H, m); 1,80–2,35 (8 H, m); 2,05 (6 H, br s); 2,43–2,52 (2 H, m); 2,57 (2 H, s); 2,62 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 2,72 (2 H, s); 7,25–7,42 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 17,00; 25,9; 30,9; 31,3; 34,1; 36,5; 38,0; 41,6; 54,1; 62,1; 66,1; 124,7; 126,5; 127,5; 127,6.
360	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/28 %	m/z: [M+H] ⁺ = 344,3, R _t = 0,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,83 (2 H, dd, J = 7,1 y 5,0 Hz); 1,24 (2 H, dd, J = 7,1 y 5,0 Hz); 1,34–1,44 (2 H, m); 1,53 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,68–1,80 (2 H, m); 1,84–2,20 (2 H, m); 2,30–2,22 (8 H, m); 2,47 (2 H, s); 2,51 (2 H, s); 2,61 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 6,86 (1 H, d, J = 3,2 Hz); 7,04 (1 H, d, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,23 (1 H, d, J = 4,9 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 9,7; 13,0; 33,7; 34,1; 38,0; 41,1; 53,6; 60,0; 123,2; 124,9; 126,2.
361	1	Ej. n° 18/Aminación reductiva/20 %	[M+H] ⁺ : m/z = 358,3, R _t = 0,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,33–1,43 (2 H, m); 1,56 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 1,65–1,78 (2 H, m); 1,80–2,26 (8 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,42–2,55 (2 H, m); 2,52 (2 H, s); 2,64 (2 H, t, J = 6,9 Hz); 3,80 (2 H, s); 6,85 (1 H, br d, J = 3 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,0 y 3,6 Hz); 7,23 (1 H, br d, J = 5 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,6; 16,9; 28,4; 31,3; 33,4; 33,7; 36,6; 37,4; 38,1; 41,3; 54,0; 62,0; 65,9; 123,3; 124,8; 126,0.
362	1	Ej. n° 71/Acilación/51 %	[M+H] ⁺ : m/z = 394,4, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,23–1,37 (2 H, m); 1,56 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,59–1,72 (3 H, m); 1,84–1,99 (2 H, m); 2,024 (2,7 H, s); 2,035 (3,3 H, s); 2,05–2,40 (10 H, m); 2,44–2,57 (2 H, m); 3,34 (1,1 H, s); 3,40 (0,9 H, s); 3,44 (2 H, m); 7,23–7,32 (3 H, m); 7,33–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,7; 30,1; 30,3; 30,7; 31,0; 31,4; 31,8; 32,6; 32,7; 35,3; 35,95; 38,03; 37,5; 37,8; 40,4; 42,2; 44,0; 44,8; 55,2; 56,3; 60,7; 124,23; 124,33; 126,4; 126,7; 127,5; 127,6; 127,67; 127,73; 169,8.

363	1	Ej. n° 18/Acilació n/60 %	[M+H] ⁺ : m/z = 400,3, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,32–1,46 (2 H, m); 1,58–1,76 (4 H, m); 1,85–2,22 (16 H, m); 2,30–2,38 (2 H, m); 2,42–2,58 (2 H, m); 3,30 (1,1 H, s); 3,36 (0,9 H, s); 3,47 (2 H, m); 6,81–6,87 (1 H, m); 7,00–7,06 (1 H, m), 7,20–7,25 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 16,6; 30,1; 30,3; 30,9; 31,2; 31,80; 31,83; 32,71; 32,77; 33,1; 35,3; 35,2; 36,8; 38,0; 38,1; 40,0; 42,1; 44,2; 45,0; 55,4; 56,4; 59,9; 64,1; 123,4; 123,5; 124,28; 124,33; 124,9; 126,0; 126,3; 169,8.
365	1	Ej. n° 71/Acilació n/64 %	m/z: [M+H] ⁺ = 327,3, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,70–0,78 (2 H, m); 0,95–1,01 (2 H, m); 1,26–1,37 (2 H, m); 1,52–1,73 (5 H, m); 1,85–2,00 (2 H, m); 2,03 y 2,08 (6 H, 2 s); 2,15–2,30 (1 H, m); 2,33–2,45 (1 H, m); 3,41 (1 H, s); 3,44–3,49 (1 H, m); 3,56 (1 H, s); 3,62 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 7,24–7,43 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 7,3; 7,33; 12,2; 12,5; 30,0; 30,7; 31,3; 31,4; 36,1; 37,6; 38,0; 38,1; 40,3; 42,2; 44,2; 44,9; 54,5; 56,1; 126,5; 127,6; 127,7; 127,9; 172,1; 172,2.
366	1	Ej. n° 71/Acilació n/63 %	m/z: [M+H] ⁺ = 343,4, R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,97 (6 H, t, J = 6,5 Hz); 1,24–1,35 (2 H, m); 1,51–1,56 (1 H, m); 1,59–1,68 (3 H, m); 1,75–2,03 (2 H, m); 2,04 y 2,07 (6 H, 2 s); 2,10–2,25 (4 H, m); 2,30–2,45 (1 H, m); 3,36 (1 H, s); 3,40–3,49 (3 H, m); 7,24–7,43 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 22,7; 22,73; 25,57; 25,6; 30,0; 30,8; 31,2; 31,4; 36,1; 38,0; 38,1; 40,3; 42,2; 43,3; 43,75; 43,8; 45,2; 55,1; 56,4; 126,5; 127,6; 127,7; 127,8; 171,4; 171,5.
367	1	Ej. n° 364 Etapa 1/Acilación /45 %	m/z: [M+H] ⁺ = 335,4 (100 %), R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,03–0,07 (2 H, m); 0,39–0,43 (2 H, m); 0,67–0,77 (1 H, m); 0,91 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,16–1,68 (16 H, m); 1,71 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,78 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,20 (3 H, s); 2,22 (3 H, s); 2,31–2,36 (2 H, m); 3,23 (1 H, s); 3,28 (1 H, s); 3,49 (2 H, dt, J = 7,2 y 2,7 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 4,5; 10,73; 10,74; 14,17; 14,19; 23,7; 23,8; 26,1; 26,6; 28,0; 28,9; 30,17; 30,20; 30,5; 30,6; 30,8; 33,8; 34,4; 34,8; 36,3; 37,3; 37,4; 40,3; 42,2; 44,2; 45,3; 56,5; 58,7; 171,85; 171,89.
368	1	Ej. n° 364 Etapa 1/Acilación /17 %	m/z: [M+H] ⁺ = 367,4 (100 %), R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,88 (3 H, J = 7,1 Hz); 1,125 (3 H, s); 1,128 (3 H, s); 1,15–1,42 (10 H, m); 1,49–1,65 (4 H, m); 1,68 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 1,76 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 1,79–1,83 (2 H, m); 2,17 (3 H, s); 2,18 (3 H, s); 2,21–2,26 (2 H, m); 3,14 (3 H, s); 3,19 (1,2 H, s); 3,25 (0,8 H, s); 3,44–3,48 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,1; 14,2; 23,7; 23,8; 25,0; 25,1; 26,1; 26,6; 28,0; 28,6; 28,8; 29,1; 30,2; 30,46; 30,52; 30,7; 33,8; 34,0; 34,1; 36,2; 37,29; 37,34; 40,3; 42,2; 44,3; 45,2; 49,15; 49,17; 56,4; 56,5; 56,6; 58,6; 73,90; 73,93; 171,88; 171,91.
389	1	Ej. n° 345/Reducción/68 %	[M+H] ⁺ : m/z = 343,4, R _t = 0,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,44–0,48 (2 H, m); 0,75–0,80 (2 H, m); 1,22–1,34 (2 H, m); 1,45 (2 H, t, J = 6,8 Hz); 1,64–1,73 (2 H, m); 1,78–1,96 (2 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,20–2,34 (2 H, m); 2,55–2,62 (6 H, m); 3,34 (3 H, s); 7,23–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 11,6 (2 C); 31,13 (2 C); 34,5 (2 C); 38,1 (2 C); 38,3; 41 2; 54,2; 54,7; 59,6; 60,3; 60,6; 66,2; 126,4; 127,6 (2 C); 127,8 (2 C); 136,6.
370	2	Ej. n° 24b/Alquilación/65 %	m/z: [M+H] ⁺ = 349,3, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,92 (6 H, d, J = 6,6 Hz); 1,34–1,60 (5 H, m); 1,70–1,80 (3 H, m); 1,90–2,09 (3 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 3,20 (2 H, s); 3,24–3,30 (2 H, m); 6,85 (1 H, d, J = 3,1 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,24 (1 H, d, J = 5,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 22,5; 25,9; 32,7; 32,8; 35,5; 36,0; 38,1; 40,7; 44,4; 57,8; 59,3; 123,5; 124,9; 126,3; 173,4.

371	1	Ej. n° 71/Acilació n/62 %	[M+H] ⁺ : m/z = 380,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,84–0,89 (2 H, m); 1,14–1,22 (2 H, m); 1,23–1,36 (2 H, m); 1,51–1,71 (4 H, m); 1,79–1,85 (2 H, m); 1,86–1,98 (2 H, m); 2,00 (2,8 H, s); 2,03 (3,2 H, s); 2,12– 2,40 (2 H, m); 2,46–2,55 (2 H, m); 3,37 (1,1 H, s); 3,38 (0,9 H, s); 3,40–3,50 (2 H, m); 7,20–7,40 (5 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 9,4; 13,97; 13,99; 30,1; 30,2; 30,5; 30,6; 31,0; 31,2; 32,0; 32,5; 35,7; 37,5; 37,9; 38,0; 40,4; 42,2; 44,0; 45,0; 55,2; 56,5; 60,7; 123,16; 123,25; 126,4; 126,6; 127,5; 127,6; 127,69; 127,74; 137,0; 169,8; 169,8.
372	1	Ej. n° 18/Acilació n/59 %	[M+H] ⁺ : m/z = 386,3, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,85–0,90 (2 H, m); 1,17–1,26 (2 H, m); 1,32–1,46 (2 H, m); 1,56–1,77 (4 H, m); 1,80–1,87 (2 H, m); 1,89–2,05 (4 H, m); 2,06–2,25 (6 H, m); 2,49–2,57 (2 H, m); 3,31 (0,4 H, s); 3,36 (1,6 H, s); 3,41–3,55 (2 H, m); 6,83– 6,88 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,21–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 9,4; 30,1; 30,2; 31,0; 32,1; 32,5; 32,9; 33,2; 37,1; 38,05; 38,12; 40,0; 40,2; 42,0; 42,1; 43,9; 44,2; 45,1; 45,8; 55,4; 56,6; 59,8; 114,6; 123,2; 123,3; 123,4; 123,5; 124,8; 126,13; 126,18; 126,3; 169,7.
373	1	Ej. n° 18/Acilació n/80 %	m/z: [M+H] ⁺ = 377,3 (77 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 332,3 (100 %), R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,64–0,68 (2 H, m); 0,83–0,87 (2 H, m); 1,35–1,45 (2 H, m); 1,63 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 1,66–1,78 (2 H, m, solapado); 1,72 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 1,94–2,21 (4 H, m, solapado); 2,09 (2,5 H, s); 2,11 (3,5 H, s); 2,67 (2 H, d, J = 3,3 Hz); 3,28 (1,2 H, s); 3,30 (1,8 H, s); 3,37 (0,8 H, s); 3,40 (1,2 H, s); 3,49 (0,8 H, t, J = 7,1 Hz); 3,56 (1,2 H, t, J = 7,1 Hz); 6,84–6,86 (1 H, m); 7,02–7,06 (1 H, m); 7,22–7,25 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 11,8; 11,87; 11,90; 31,0; 31,2; 32,8; 33,2; 35,4; 37,0; 38,1; 38,4; 38,7; 40,1; 42,1; 44,1; 45,5; 54,42; 54,44; 55,6; 57,2; 59,7; 59,76; 59,81; 123,3; 123,4; 124,8; 125,0; 126,1; 126,3; 169,2; 169,3.
374	1	Ej. n° 71/Acilació n/65 %	m/z: [M+H] ⁺ = 371,4 (100 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 326,3 (87 %), R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,64–0,68 (2 H, m); 0,83–0,88 (2 H, m); 1,32 (2 H, ddd, J = 13,6, 8,0 y 3,0 Hz); 1,56 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 1,62–1,70 (2 H, m, solapado); 1,65 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 1,86–1,99 (2 H, m); 2,03 (2 H, s); 2,04 (4 H, s); 2,16– 2,25 (0,8 H, m); 2,27–2,35 (1,2 H, m); 2,66 (0,8 H, s); 2,68 (1,2 H, s); 3,28 (1,2 H, s); 3,31 (1,8 H, s); 3,41 (0,8 H, s); 3,44 (1,2 H, s); 3,47 (1,2 H, t, J = 7,2 Hz); 3,54 (0,8 H, t, J = 7,2 Hz); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,35–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 11,90; 30,0; 30,7; 31,2; 31,5; 35,8; 37,6; 38,0; 38,1; 38,4; 38,8; 40,3; 42,4; 44,1; 45,5; 54,45; 54,46; 55,4; 57,0; 59,80; 59,83; 60,8; 126,5; 126,7; 127,56; 127,62; 127,68; 127,75; 169,27; 169,31.
375	1	Ej. n° 364 Etapa 1/Acilación /37 %	m/z: [M+H] ⁺ = 335,4 (100 %), R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,16–1,46 (10 H, m); 1,51–1,94 (10 H, m); 2,10–2,17 (2 H, m); 2,20 (3 H, s); 2,22 (3 H, s); 2,35 (2 H, dd; J = 7,4–2,7 Hz); 2,66–2,78 (1 H, m); 3,19 (1,2 H, s); 3,26 (0,8 H, s); 3,43–3,49 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,16; 14,18; 18,74; 18,75; 23,7; 23,8; 26,1; 26,6; 28,0; 28,57; 28,62; 28,9; 30,2; 30,4; 30,6; 30,8; 32,3; 32,4; 33,8; 36,3; 37,3; 37,4; 40,3; 41,2; 41,6; 42,2; 44,1; 45,3; 56,4; 56,6; 58,7; 171,06; 171,08.
376	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilaci ón/78 %	m/z: [M+H] ⁺ = 343,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,93 (6 H, d, J = 6,6 Hz); 1,33–1,42 (4 H, m); 1,57 (1 H, td, J = 13,4 y 6,7 Hz); 1,61–1,78 (3 H, m); 1,85–2,03 (1 H, m); 2,05 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,14–2,32 (2 H, m); 3,23 (2 H, s); 3,25–3,30 (2 H, m); 7,27–7,32 (3 H, m); 7,36–7,42 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 22,5; 25,9; 30,2; 32,9; 35,7; 36,0; 38,0; 40,7; 44,6; 57,7; 126,8; 127,5; 127,8; 173,5.

377	2	Ej. n° 24b/Alquilación/50 %	m/z: $[M+H]^+$ = 335,3, R_t = 2,4 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 (6 H, d, J = 6,7 Hz); 1,43–1,52 (2 H, m); 1,56–1,71 (1 H, m); 1,72–1,82 (2 H, m); 1,84–1,95 (1 H, m); 1,97–2,10 (3 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,20 (2 H, s); 3,06 (2 H, d, J = 7,5 Hz); 3,21 (2 H, s); 6,86 (1 H, d, J = 3,0 Hz); 7,05 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,25 (1 H, d, J = 4,7 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 20,1; 26,7; 32,7; 35,6; 38,0; 40,7; 44,2; 50,0; 59,3; 123,5; 124,9; 126,3; 173,9.
378	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/63 %	m/z: $[M+H]^+$ = 329,4, R_t = 2,4 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,90 (6 H, d, J = 6,6 Hz); 1,34–1,43 (2 H, m); 1,71–1,79 (3 H, m); 1,85–2,02 (3 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,15 (2 H, s); 2,16–2,25 (1 H, m); 3,07 (2 H, d, J = 7,5 Hz); 3,24 (2 H, s); 7,26–7,31 (3 H, m); 7,36–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 20,1; 26,7; 30,2; 32,9; 35,7; 38,0; 44,5; 50,0; 58,6; 126,8; 127,4; 127,8; 174,0.
379	1	Ej. n° 71/Acilación/71 %	$[M+H]^+$: m/z = 371,4, R_t = 2,7 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,75 (2 H, br s); 0,94–1,00 (2 H, m); 1,20–1,35 (2 H, m); 1,44–1,70 (4 H, m); 1,76–1,98 (2 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,21 (0,6 H, br s); 2,37 (1,4 H, br s); 3,32 (3 H, s); 3,36–3,48 (2 H, m); 3,45 (2 H, s); 3,61 (1,7 H, s); 3,69 (0,3 H, br s); 7,20–7,44 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 10,5; 26,5; 29,5; 30,0; 30,6; 30,7; 31,7; 35,9; 38,0; 42,0; 44,3; 44,8; 56,1; 58,7; 77,4; 126,7; 127,7; 170,9.
380	1	Ej. n° 71/Acilación/76 %	$[M+H]^+$: m/z = 373,4, R_t = 2,8 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,20–1,35 (2 H, m); 1,27 (6 H, s); 1,49 (2 H, br s); 1,58–1,68 (2 H, m); 1,91 (2 H, br s); 2,04 (6 H, s); 2,30 (2 H, br s); 3,35 (3 H, s); 3,45 (2 H, s); 3,47–3,60 (4 H, m); 7,24–7,44 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,9; 30,9; 38,0; 43,4; 46,1; 59,3; 80,2; 126,5; 127,7; 127,6; 174,8.
381	1	Ej. n° 71/Acilación/65 %	$[M+H]^+$: m/z = 385,4, R_t = 2,9 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,17–1,33 (2 H, m); 1,42–1,48 (2 H, m); 1,49–2,00 (8 H, m); 2,03 (6 H, s); 2,14–2,38 (2 H, m); 2,39–2,50 (2 H, m); 3,30–3,50 (7 H, m); 3,61 (0,6 H, s); 3,62 (1,4 H, s); 7,22–7,44 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,3; 28,3; 28,5; 30,1; 30,6; 30,8; 31,6; 35,7; 38,0; 38,1; 38,2; 39,5; 42,4; 44,3; 44,9; 48,7; 48,8; 55,3; 56,3; 59,1; 59,3; 61,1; 77,6; 77,7; 126,5; 127,7; 136,1; 137,3; 174,8; 175,2.
382	1	Ej. n° 18/Acilación/58 %	m/z: $[M+H]^+$ = 377,3, R_t = 2,9 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,34–1,44 (2 H, m); 1,55–1,76 (6 H, m); 1,77–1,90 (1 H, m); 1,90–2,10 (3 H, m); 2,11 (6 H, 2 s); 2,14–2,22 (2 H, m); 2,50–2,60 (2 H, m); 3,091 y 3,094 (3 H, 2 s); 3,41 y 3,42 (2 H, 2 s); 3,50–3,55 (2 H, m); 6,85–6,89 (1 H, m); 7,02–7,07 (1 H, m); 7,23–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,7; 12,8; 29,8; 30,0; 30,1; 30,6; 31,3; 32,9; 33,0; 38,0; 38,1; 39,2; 42,1; 44,6; 44,7; 51,3; 51,4; 55,9; 56,7; 59,9; 81,8; 82,1; 123,3; 123,4; 124,9; 125,0; 126,1; 126,2; 170,5; 170,8.
383	1	Ej. n° 18/Acilación/78 %	$[M+H]^+$: m/z = 377,3, R_t = 2,6 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,74 (2 H, br s); 0,96 (2 H, m); 1,37 (2 H, ddd, J = 13,7, 10,4 y 3,5 Hz); 1,50–1,74 (4 H, m); 1,80–2,02 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,13–2,28 (2 H, m); 3,31 (3 H, s); 3,33–3,39 (2 H, m); 4,49 (2 H, s); 3,57 (1,4 H, br s); 3,71 (0,6 H, br s); 6,84 (1 H, br d, J = 3,2 Hz); 6,99–7,08 (1 H, m); 7,23 (1 H, br d, J = 4,6 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 10,5; 26,6; 30,6; 31,4; 32,9; 33,1; 35,5; 37,1; 38,1; 39,6; 41,7; 44,5; 44,9; 56,1; 58,7; 60,2; 77,3; 123,6; 125,2; 126,3; 142,0; 143,7; 170,9.
384	1	Ej. n° 18/Acilación/76 %	$[M+H]^+$: m/z = 379,3, R_t = 2,8 min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,25 (6 H, s); 1,32–1,43 (2 H, m); 1,47–1,61 (2 H, br s); 1,62–1,71 (2 H, m); 1,95 (2 H, br s); 2,02–2,20 (8 H, br s); 3,34 (3 H, s); 3,43 (2 H, s); 3,46 (2 H, br s); 3,54 (2 H, muy br s); 6,84 (1 H, d, J = 3,0 Hz); 7,03 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,5 Hz); 7,23 (1 H, d, J = 4,9 Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,7; 30,7; 33,0; 38,1; 43,4; 46,0; 57,2; 59,1; 59,8; 80,2; 123,4; 124,8; 126,1; 174,6.

385	1	Ej. n° 18/Acilación/65 %	$[M+H]^+$: m/z = 391,3, R_t = 2,9 min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,28–1,42 (2 H, m); 1,49–1,55 (2 H, m); 1,56–1,76 (4 H, m); 1,76–2,24 (12 H, m); 2,35–2,48 (2 H, m); 3,32 (1,4 H, s); 3,33 (3 H, s); 3,37 (0,6 H, s); 3,42–3,52 (2 H, m); 3,61 (2 H, s); 6,83 (1 H, dd, J = 3,5 y 0,9 Hz); 7,00–7,05 (1 H, m); 7,20–7,25 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 15,24; 15,27; 28,4; 28,5; 30,5; 31,3; 32,9; 33,0; 35,0; 38,1; 39,1; 42,1; 44,3; 44,7; 48,7; 48,8; 55,3; 56,5; 59,0; 59,3; 59,9; 60,1; 77,57; 77,63; 123,1; 123,3; 124,7; 125,1; 126,1; 126,3; 174,8; 175,0.
386	2	Ej. n° 24b/Alquilación/67 %	m/z : $[M+H]^+$ = 377,3 (100%) $[MH-NHMe_2]^+$ = 332,3 (65 %), R_t = 2,4 min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,40–0,44 (2 H, m); 0,75–0,78 (2 H, m); 1,43–1,49 (2 H, m); 1,74–1,80 (4 H, m); 1,93–2,13 (4 H, m, solapado); 2,10 (6 H, s); 2,17 (2 H, s); 3,25 (3 H, s); 3,29 (2 H, s); 3,40–3,43 (2 H, m); 6,85 (1 H, dd, J = 3,6 y 1,1 Hz); 7,04 (1 H, dd, J = 5,1 y 3,6 Hz); 7,24 (1 H, dd, J = 5,1 y 1,1 Hz). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,0; 30,4; 32,8; 34,5; 38,1; 39,9; 44,4; 53,8; 59,3; 60,0; 123,5; 123,9; 126,3; 173,6.
387	2	Ej. n° 162 Etapa 3/Alquilación/66 %	m/z : $[M+H]^+$ = 371,4 (100 %) $[MH-NHMe_2]^+$ = 326,3 (51 %), R_t = 2,5 min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,41–0,44 (2 H, m); 0,76–0,79 (2 H, m); 1,37 (2 H, ddd, J = 13,1, 10,4 y 3,0 Hz); 1,71–1,79 (4 H, m); 1,89–2,04 (2 H, m, solapado); 2,03 (6 H, s); 2,12 (2 H, s); 2,15–2,30 (2 H, m); 3,26 (3 H, s); 3,33 (2 H, s); 3,40–3,44 (2 H, m); 7,28–7,30 (3 H, m); 7,36–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,1; 30,3; 30,4; 33,0; 35,7; 38,0; 39,9; 44,7; 53,9; 58,8; 60,0; 126,7; 127,5; 127,8; 173,6.
388	1	Ej. n° 364 Etapa 1/Acilación/29 %	m/z : $[M+H]^+$ = 365,4 (100 %), R_t = 3,0 min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,92 (3 H, dt, J = 7,2 y 2,0 Hz); 1,22–1,33 (8 H, m); 1,37–1,44 (2 H, m); 1,55–1,74 (8 H, m, solapado); 1,70 (1 H, t, J = 7,3 Hz, solapado); 1,77 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,12–2,19 (2 H, m); 2,22–2,30 (6 H, m); 2,58 (0,8 H, s); 2,60 (1,2 H, br. s); 3,23 (3 H, s); 3,30 (1 H, s); 3,35 (1 H, br s); 3,49–3,57 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,57; 12,59; 14,1; 14,2; 23,71; 23,74; 26,0; 26,6; 27,9; 28,7; 30,1; 30,5; 30,6; 30,8; 34,2; 36,5; 37,4; 40,2; 40,4; 40,6; 42,1; 44,2; 45,8; 50,20; 50,23; 79,47; 79,52; 169,5; 169,6.
389	1	Ej. n° 364 Etapa 1/Acilación/41 %	m/z : $[M+H]^+$ = 351,4 (100 %), R_t = 2,7 min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,91 (3 H, J = 7,3 Hz); 1,18–1,69 (14 H, m); 1,71 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,79 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,10–2,19 (2 H, m); 2,21 (3 H, s); 2,25 (3 H, br s); 2,28–2,39 (2 H, m); 2,64–2,76 (1 H, m); 3,21 (1 H, br s); 3,28 (1 H, s); 3,40–3,36 (2 H, m); 3,50 (1 H, t, J = 7,3 Hz); 3,71–3,77 (1 H, m); 3,82–3,88 (1 H, m); 3,94–3,98 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 14,1; 14,2; 23,7; 23,8; 26,1; 26,7; 28,0; 28,91; 28,93; 30,1; 30,2; 30,4; 30,5; 30,7; 32,3; 33,9; 35,36; 35,41; 36,1; 37,4; 38,1; 38,4; 40,3; 42,2; 44,2; 45,3; 56,5; 58,5; 67,6; 73,32; 73,35; 170,4; 170,5.
390	1	Ej. n° 71/Acilación/62 %	m/z : $[M+H]^+$ = 371,4, R_t = 3,0 min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 1,22–1,35 (2 H, m); 1,47–1,53 (1 H, m); 1,55–1,75 (4 H, m); 1,80–2,00 (4 H, m); 2,03 y 2,04 (6 H, 2 s); 2,06–2,20 (2 H, m); 2,23–2,34 (1 H, m); 2,51–2,60 (2 H, m); 3,09 (3 H, s); 3,43 y 3,45 (2 H, 2 s); 3,47–3,53 (2 H, m); 7,27–7,33 (3 H, m); 7,34–7,40 (2 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 12,7; 12,8; 30,0; 30,1; 30,2; 30,5; 30,8; 31,6; 35,1; 38,0; 38,1; 39,5; 42,4; 44,6; 44,7; 51,3; 51,4; 55,8; 56,5; 60,9; 81,8; 82,1; 126,5; 126,7; 127,6; 127,7; 127,74; 170,5; 170,8.

391	1	Ej. n° 31/Acilació n/65 %	m/z: $[M+H]^+ = 391,3$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,70–0,78 (2 H, m); 0,94–0,99 (2 H, m); 1,35–1,44 (2 H, m); 1,53–1,70 (4 H, m); 1,73–1,97 (3 H, m); 2,00–2,10 (1 H, m); 2,13 (6 H, br s); 2,46 (3 H, s); 3,32 (3 H, s); 3,42–3,50 (2 H, m); 3,44 (2 H, s); 3,57 (2 H, br s); 6,59–6,64 (1 H, m); 6,65–6,70 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 10,5; 15,2; 26,6; 30,8; 31,5; 32,7; 33,1; 35,7; 38,1; 41,8; 44,5; 45,0; 50,8; 56,1; 58,7; 60,3; 77,4; 124,5; 125,2; 137,9; 171,0.
392	1	Ej. n° 31/Acilació n/62 %	m/z: $[M+H]^+ = 405,3$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,32–1,42 (2 H, m); 1,49–1,62 (3 H, m); 1,63–1,96 (6 H, m); 1,97–2,08 (3 H, m); 2,10 y 2,13 (6 H, 2 s); 2,37–2,45 (2 H, m); 2,46 (3 H, s); 3,33 (3 H, s); 3,32 y 3,37 (2 H, 2 s); 3,42–3,52 (2 H, m); 3,62 (2 H, s); 6,57–6,63 (1 H, m); 6,64–6,69 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,2; 28,4; 28,5; 30,7; 31,6; 32,7; 33,0; 35,4; 38,1; 39,2; 42,3; 44,3; 44,9; 48,7; 48,8; 55,3; 56,5; 59,1; 59,3; 60,0; 77,6; 124,3; 124,5; 124,8; 125,1; 137,7; 175,0; 175,2.
393	1	Ej. n° 31/Acilació n/60 %	m/z: $[M+H]^+ = 393,3$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,26 (6 H, s); 1,39 (2 H, ddd, $J = 13,6$ y 10,3 y 3,5 Hz); 1,50–1,72 (5 H, m); 1,81–1,97 (2 H, m); 1,81–1,97 (2 H, m); 2,00–2,10 (1 H, m); 2,12 (6 H, s); 2,47 (3 H, s); 3,35 (3 H, s); 3,44 (2 H, br s); 3,54 (2 H, br s); 6,60–6,64 (1 H, m); 6,66–6,70 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,2; 22,9; 30,9; 33,0; 38,1; 43,5; 46,2; 56,8; 59,2; 60,1; 80,2; 124,4; 125,0; 137,8; 174,8.
394	1	Ej. n° 71/Acilació n/51 %	$[M+H]^+$: m/z = 382,4, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,24–1,34 (2 H, m); 1,36 (2,7 H, s); 1,38 (3,3 H, s); 1,53–1,59 (1,1 H, m); 1,60–1,72 (2,9 H, m); 1,84–1,98 (4 H, m); 2,03 (2,7 H, s); 2,05 (3,3 H, s); 2,14–2,37 (2 H, m); 2,38–2,48 (2 H, m); 3,36 (1,1 H, s); 3,40 (0,9 H, s); 3,46 (2 H, t, $J = 7,0$ Hz); 7,22–7,42 (5 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 26,5; 30,1; 30,2; 30,6; 30,7; 31,2; 31,4; 31,8; 31,9; 32,00; 32,02; 35,5; 35,7; 37,5; 37,9; 38,0; 40,37; 40,41; 42,2; 44,2; 44,9; 55,2; 56,4; 60,9; 124,5; 124,7; 126,4; 126,8; 127,4; 127,6; 127,7; 127,8; 137,0; 169,8.
395	1	Ej. n° 18/Acilació n/64 %	$[M+H]^+$: m/z = 388,3, $R_t = 2,8$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,34–1,46 (2 H, m); 1,36 (2,7 H, s); 1,37 (3,3 H, s); 1,58–1,76 (4 H, m); 1,85–2,04 (4 H, m); 2,05–2,21 (2 H, m); 2,09 (2,7 H, s); 2,12 (3,3 H, s); 2,38–2,47 (2 H, m); 3,32 (1,2 H, s); 3,36 (0,8 H, s); 3,48 (2 H, t, $J = 7,2$ Hz); 6,82–6,88 (1 H, m); 7,01–7,07 (1 H, m); 7,21–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 26,4; 26,5; 30,0; 30,2; 30,6; 31,0; 31,2; 31,8; 31,9; 32,0; 32,9; 33,1; 35,1; 35,6; 35,7; 36,8; 37,9; 38,1; 40,0; 42,1; 44,2; 44,9; 55,4; 56,4; 59,9; 123,4; 123,6; 124,60; 124,64; 124,9; 126,2; 126,2; 169,8.
396	1	Ej. n° 425/Acilació n/24 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 366,2$ (100 %), $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,70–0,78 (2 H, m); 0,93–1,00 (2 H, m); 1,32–1,42 (2 H, m); 1,54–1,70 (4 H, m); 1,80–2,00 (4 H, m); 2,04–2,10 (1 H, m); 2,13 (6 H, br s); 3,32 (3 H, s); 3,42 (2 H, s); 3,44–3,50 (1 H, m); 3,54–3,76 (2 H, m); 6,61 (1 H, br d, $J = 3,6$ Hz); 6,84 (1 H, br d, $J = 2,7$ Hz). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 10,5; 26,6; 30,6; 31,3; 32,4; 32,8; 35,4; 38,0; 41,8; 44,4; 44,9; 56,1; 58,7; 60,4; 77,5; 124,6; 125,5; 171,0.
397	1	Ej. n° 425/Acilació n/24 %	m/z: $[MH-HNMe_2]^+ = 380,2$ (100 %), $R_t = 3,2$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,30–1,41 (2 H, m); 1,52–1,77 (6 H, m); 1,78–2,08 (6 H, m); 2,10 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,37–2,48 (2 H, m); 3,33 y 3,37 (5 H, 2 s); 3,44–3,57 (2 H, m); 3,62 (2 H, s); 6,60 (1 H, d, $J = 3,8$ Hz); 6,82–6,86 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 15,3; 28,4; 28,5; 30,5; 31,4; 32,5; 32,7; 35,2; 38,1; 39,2; 42,2; 44,3; 44,9; 48,7; 48,8; 55,4; 56,5; 59,1; 59,3; 60,5; 77,6; 77,7; 124,5; 125,4; 125,5; 127,8; 175,0; 175,2.

398	1	Ej. n° 425/Acilaci ón/28 %	m/z: [MH- HNMe ₂] ⁺ = 368,2 (100 %), R _t = 3,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,26 (6 H, s); 1,34–1,42 (2 m); 1,50–1,70 (5 H, m); 1,80–1,95 (2 H, m); 1,95–2,10 (2 H, m); 2,11 (6 H, s); 3,35 (3 H, s); 3,44 (2 H, s); 3,44–3,60 (3 H, m); 6,60 (1 H, br d, J = 3,5 Hz); 6,84 (1 H, br d, J = 3,6 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 22,9; 30,7; 31,5; 32,7; 37,9; 38,0; 43,6; 46,2; 57,5; 59,2; 60,4; 80,2; 124,4; 125,2; 125,5; 174,8.
399	1	Ej. n° 432/Alquila ción/76 %	[M+H] ⁺ : m/z = 351,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,10–1,45 (10 H, m); 1,46–1,80 (7 H, m); 2,20–2,18 (2 H, m); 2,19 (6 H, s); 2,23 (2 H, m); 3,13 (2 H, s); 3,26–3,30 (2 H, m); 3,35 (1 H, dd; J = 8,3 y 6,9 Hz); 3,72 (1 H, dd, J = 15,4 y 7,7 Hz); 3,80–3,92 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,2; 23,6; 26,5; 28,2; 30,7; 30,6; 32,1; 32,4; 35,5; 36,8; 37,3; 41,5; 45,3; 55,8; 57,6; 67,7; 73,0; 76,7; 77,0; 77,2; 173,9.
400	2	Ej. n° 433/Alquila ción/59 %	[M+H] ⁺ : m/z = 351,4, R _t = 2,4 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,10–1,42 (10 H, m); 1,46–1,80 (7 H, m); 2,02–2,19 (2 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,26 (2 H, s); 3,10 (2 H, s); 3,26 (2 H, t, J = 7,4 Hz); 3,35 (1 H, dd, J = 8,3 y 6,9 Hz); 3,70–3,77 (1 H, m); 3,80–3,93 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,0; 23,8; 26,5; 28,5; 30,4; 30,6; 31,8; 32,3; 35,9; 36,8; 37,3; 41,2; 43,2; 56,0; 59,8; 67,9; 73,2; 173,7.
401	1	Ej. n° 432/Alquila ción/67 %	[M+H] ⁺ : m/z = 346,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,87 (2 H, m); 0,91 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,10–1,44 (12 H, m); 1,52–1,64 (2 H, m); 1,66–1,80 (4 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,25 (2 H, s); 3,26 (2 H, s); 3,46 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 7,6; 13,9; 14,2; 23,8; 26,4; 28,4; 30,7; 30,8; 31,8; 32,1; 32,6; 35,7; 37,2; 41,1; 45,2; 55,8; 58,7; 123,0; 174,4.
402	2	Ej. n° 433/Alquila ción/37 %	[M+H] ⁺ : m/z = 346,4, R _t = 2,3 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,83–0,88 (2 H, m); 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,12–1,45 (12 H, m); 1,50–1,84 (6 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,27 (2 H, s); 3,22 (2 H, s); 3,47 (2 H, t, J = 7,2 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 7,5; 14,1; 14,0; 23,8; 26,5; 28,6; 30,6; 31,8; 32,5; 36,0; 37,3; 41,1; 43,0; 56,0; 60,7; 122,8; 174,2.
403	1	Ej. n° 432/Alquila ción/57 %	[M+H] ⁺ : m/z = 360,4, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,12–1,44 (8 H, m); 1,52–1,64 (2 H, m); 1,67–1,77 (2 H, m); 1,92–1,98 (2 H, m); 1,92–1,98 (2 H, m); 1,92–1,98 (2 H, m); 1,99–2,18 (4 H, m); 2,19 (6 H, s); 2,24 (2 H, s); 2,43–2,58 (2 H, m); 3,19 (2 H, s); 3,34–3,40 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,2; 16,9; 23,8; 26,4; 28,4; 30,5; 32,0; 33,7; 34,7; 35,6; 37,3; 39,1; 45,2; 53,4; 55,9; 58,0; 124,2; 174,1.
404	2	Ej. n° 433/Alquila ción/57 %	[M+H] ⁺ : m/z = 360,4, R _t = 2,6 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,10–1,45 (10 H, m); 1,46–1,82 (4 H, m); 1,86–2,24 (6 H, m); 2,21 (6 H, s); 2,27 (2 H, s); 2,48–2,58 (2 H, m); 3,16 (2 H, s); 3,33–3,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,5; 17,2; 24,1; 26,8; 28,9; 30,9; 32,1; 32,3; 34,0; 35,2; 36,2; 37,6; 39,3; 43,4; 56,2; 60,5; 124,5; 174,4.
405	1	Ej. n° 71/Acilació n/60 %	m/z: [M+H] ⁺ = 385,4, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,40–0,46 (2 H, m); 0,70–0,77 (2 H, m); 1,20–1,36 (2 H, m); 1,52–1,57 (2 H, m); 1,60–1,70 (2 H, m); 1,85–2,00 (4 H, m); 2,03 y 2,05 (6 H, 2 s); 2,17–2,36 (2 H, m); 2,41–2,48 (2 H, m); 3,23 y 3,25 (3 H, 2 s); 3,39 y 3,40 (2 H, 2 s); 3,43–3,50 (2 H, m); 7,26–7,33 (3 H, m); 7,34–7,41 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,27; 12,3; 28,0; 28,1; 30,1; 30,6; 30,64; 31,0; 31,3; 31,4; 36,0; 37,6; 38,0; 38,1; 40,4; 42,3; 44,0; 45,0; 53,75; 55,2; 56,4; 60,9; 61,56; 61,59; 126,5; 126,7; 127,6; 127,63; 127,7; 127,74; 171,7.

406	1	Ej. n° 432/Alquila ción/66 %	[M+H] ⁺ : m/z = 365,4, R _t = 2,9 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,10–1,40 (10 H, m); 1,52–1,80 (6 H, m); 1,82–1,94 (4 H, m); 2,06–2,18 (2 H, m); 2,21 (6 H, s); 2,24 (2 H, s); 3,16 (3 H, s); 3,18 (2 H, s); 3,23–3,29 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,5; 14,2; 23,8; 26,5; 28,4; 30,8; 31,2; 32,0; 32,2; 35,5; 37,4; 37,9; 45,4; 49,3; 56,8; 58,4; 78,3; 173,8.
407	1	Ej. n° 426/Acilaci ón/91 %	m/z: [M+H] ⁺ = 409,3 (58 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 364,3 (100 %), R _t = 3,0 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 1,31–1,42 (2 H, m); 1,54–2,04 (14 H, m); 2,11 (2 H, s); 2,12 (4 H, s); 2,39–2,46 (2 H, m); 3,33 (3 H, s); 3,44–3,53 (2 H, m); 3,62 (2 H, s); 6,36–6,39 (1 H, m); 6,41–6,43 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 15,3; 28,45; 28,52; 30,6; 31,4; 32,2; 32,5; 35,2; 38,1; 39,3; 42,3; 44,3; 44,9; 45,3; 47,3; 48,7; 48,8; 55,4; 56,5; 59,1; 59,3; 77,6; 77,7; 106,0; 106,2; 106,3; 121,4; 162,5; 165,4; 175,2.
409	2	Ej. n° 433/Alquila ción/43 %	[M+H] ⁺ : m/z = 337,3, R _t = 2,1 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,89 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,10–1,42 (10 H, m); 1,52–1,62 (2 H, m); 1,66–1,78 (2 H, m); 1,87 (2 H, dd, J = 14,5 y 7,4 Hz); 2,19 (6 H, s); 2,24 (2 H, s); 2,90–3,02 (1 H, m); 3,09 (2 H, s); 3,18 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 4,37 (2 H, t, J = 6,1 Hz); 4,77 (2 H, dd, J = 7,7 y 5,9 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,0; 23,6; 26,6; 28,6; 30,5; 31,2; 31,8; 32,9; 35,7; 37,1; 40,0; 43,1; 55,9; 59,9; 77,5; 173,9.
410	1	Ej. n° 432/Alquila ción/35 %	[M+H] ⁺ : m/z = 337,4, R _t = 2,5 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,91 (3 H, t, J = 7,2 Hz); 1,10–1,40 (10 H, m); 1,52–1,64 (2 H, m); 1,66–1,78 (2 H, m); 1,89 (2 H, dd, J = 14,5 y 7,5 Hz); 2,20 (6 H, s); 2,23 (2 H, s); 2,90–3,02 (1 H, m); 3,14 (2 H, s); 3,19 (2 H, t, J = 7,1 Hz); 4,38 (2 H, t, J = 6,1 Hz); 4,78 (2 H, dd, J = 7,7 y 6,0 Hz). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 14,2; 23,8; 26,4; 28,4; 30,7; 31,1; 32,0; 33,0; 35,5; 37,2; 40,2; 45,1; 55,8; 57,7; 77,6; 173,9.
411	1	Ej. n° 426/Acilaci ón/45 %	m/z: [M+H] ⁺ = 395,3 (55 %) [MH– NHMe ₂] ⁺ = 350,2 (100 %), R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,72–0,76 (2 H, m); 0,94–0,98 (2 H, m); 1,35–1,42 (2 H, m); 1,58–1,68 (4 H, m); 1,82–1,95 (2 H, m); 1,95–2,15 (2 H, m, solapado); 2,12 (6 H, s); 3,32 (3 H, s); 3,33–3,40 (0,7 H, m); 3,43–3,50 (1,1 H, m, solapado); 3,44 (2 H, s); 3,56 (1,3 H, br. s); 3,72 (0,7 H, br. s); 6,36–6,40 (1 H, m); 6,41–6,43 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 10,5; 26,6; 30,6; 31,4; 32,1; 32,6; 35,5; 38,1; 41,9; 44,5; 56,2; 58,7; 60,2; 77,5; 106,3; 121,3; 126,5; 165,4; 171,0.
412	1	Ej. n° 18/Acilació n/29 %	m/z: [M+H] ⁺ = 391,3, R _t = 2,8 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,41–0,46 (2 H, m); 0,71–0,77 (2 H, m); 1,23–1,45 (2 H, m); 1,58–1,74 (5 H, m); 1,87–2,08 (4 H, m); 2,09 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,13–2,22 (1 H, m); 2,41–2,48 (2 H, m); 3,23 y 3,25 (3 H, 2 s); 3,36 y 3,37 (2 H, 2 s); 3,49 (2 H, q, J = 7,2 Hz); 6,84–6,87 (1 H, m); 7,02–7,06 (1 H, m); 7,22–7,26 (1 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,28; 12,3; 28,0; 28,1; 30,6; 31,0; 31,1; 31,2; 32,9; 33,2; 35,6; 37,1; 38,1; 38,11; 40,2; 42,0; 44,0; 45,1; 53,75; 53,77; 55,4; 56,5; 59,9; 61,57; 61,6; 123,4; 124,9; 126,2; 126,3; 171,7.
413	2	Ej. n° 433/Alquila ción/36 %	[M+H] ⁺ : m/z = 365,4, R _t = 2,7 min.	RMN ¹ H (CDCl ₃): 0,90 (3 H, t, J = 7,1 Hz); 1,10–1,46 (10 H, m); 1,50–1,92 (12 H, m); 2,05–2,16 (2 H, m); 2,20 (6 H, s); 2,26 (2 H, s); 3,15 (3 H, s); 3,22–3,28 (2 H, m). RMN ¹³ C (CDCl ₃): 12,5; 14,0; 23,8; 26,5; 28,7; 29,7; 30,4; 31,3; 31,8; 35,7; 37,2; 37,6; 41,0; 43,4; 49,4; 56,1; 60,1; 78,3; 173,7.

414	2	Ej. nº 408 Etapa 1/Acilación /44 %	m/z: $[M+H]^+ = 355,4$, $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,27–1,37 (2 H, m); 1,57–1,75 (4 H, m); 1,75–1,92 (4 H, m); 1,93–2,03 (1 H, m); 2,04 (6 H, s); 2,06–2,22 (5 H, m); 2,26 (1 H, d, J = 7,4 Hz); 2,34 (1 H, d, J = 7,4 Hz); 2,62–2,76 (1 H, m); 3,07 y 3,14 (2 H, 2 s); 3,48 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 3,50 (2 H, t, J = 7,2 Hz); 7,26–7,32 (3 H, m); 7,33–7,41 (2 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 18,69; 18,74; 28,5; 28,6; 30,4; 30,5; 31,1; 31,11; 32,27; 32,34; 34,3; 36,0; 38,0; 40,2; 41,2; 41,6; 42,3; 44,0; 45,3; 56,2; 58,1; 60,7; 126,6; 127,4; 127,5; 127,66; 127,72; 171,0.
415	2	Ej. nº 25/Acilación n/46 %	m/z: $[M+H]^+ = 351,3$, $R_t = 2,4$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,36–1,46 (2 H, m); 1,63–1,74 (2 H, m); 1,77 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,85 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,96–2,09 (4 H, m); 2,10 (6 H, s); 2,45 (1 H, t, J = 6,4 Hz); 2,51 (1 H, t, J = 6,6 Hz); 3,18 y 3,24 (2 H, 2 s); 3,31 y 3,34 (3 H, 2 s); 3,48–3,55 (2 H, m); 3,66 (1 H, t, J = 6,4 Hz); 3,69 (1 H, t, J = 6,6 Hz); 6,80–6,86 (1 H, m); 7,00–7,06 (1 H, m); 7,20–7,25 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 30,9; 33,1; 34,7; 35,1; 36,3; 38,1; 40,1; 42,1; 44,1; 45,2; 55,9; 57,5; 58,8; 58,9; 59,7; 68,6; 123,4; 124,8; 126,17; 126,24; 143,0; 169,58; 169,61.
416	2	Ej. nº 25/Acilación n/65 %	m/z: $[M+H]^+ = 349,3$, $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,92 (3 H, d, J = 6,3 Hz); 0,95 (3 H, d, J = 6,3 Hz); 1,37–1,45 (2 H, m); 1,62–1,74 (2 H, m); 1,77 (1 H, t, J = 7,2 Hz); 1,85 (1 H, t, J = 7,1 Hz); 2,00–2,10 (5 H, m); 2,109 y 2,11 (6 H, 2 s); 2,12–2,20 (2 H, m); 3,15 y 3,24 (2 H, 2 s); 3,46–3,55 (2 H, m); 6,82–6,87 (1 H, m); 7,00–7,06 (1 H, m); 7,21–7,26 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,6; 22,7; 25,5; 25,6; 30,9; 33,1; 34,4; 36,3; 38,1; 40,0; 42,1; 43,3; 43,7; 44,1; 45,4; 56,0; 57,7; 59,8; 123,4; 124,9; 126,2; 126,3; 143,0; 171,38; 171,44.
418	1	Ej. nº 426/Acilación 73 %	m/z: $[M+H]^+ = 397,3$ (41 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 352,3$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,26 (6 H, s); 1,34–1,42 (2 H, m); 1,55–1,68 (4 H, m); 1,84–1,91 (2 H, m); 1,96–2,05 (2 H, m); 2,12 (6 H, s); 3,35 (3 H, s); 3,43 (2 H, s); 3,45 (2 H, s); 3,56 (2 H, br. s); 6,37–6,39 (1 H, m); 6,41–6,43 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 22,9; 30,7; 32,5; 38,1; 43,6; 46,2; 53,4; 57,2; 59,3; 60,1; 80,2; 106,2; 106,3; 110,0; 121,1; 162,5; 165,4; 174,8.
552	1	Ej. nº 86/N-desmetilación 34 %	m/z: $[M+H]^+ = 341,3$ (88 %) $[MH-H_2NMe]^+ = 310,3$ (100 %), $R_t = 3,0$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 1,34–1,46 (2 H, m); 1,45–1,64 (1 H, m); 1,64–1,98 (11 H, m); 2,00 (1,3 H, s); 2,01 (1,7 H, s); 2,02–2,10 (1 H, m); 2,20–2,10 (2 H, m); 2,36 (1 H, d, J = 7,3 Hz); 2,38 (1 H, d, J = 7,3 Hz); 2,70–2,80 (1 H, m); 3,30 (1,2 H, s); 3,34 (0,8 H, s); 3,43–3,51 (2 H, m); 7,20–7,28 (1 H, m); 7,32–7,44 (4 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 4,4; 6,88; 6,99; 28,6; 30,7; 31,0; 32,2; 32,3; 34,0; 35,6; 39,5; 39,9; 40,3; 42,4; 44,1; 45,2; 56,8; 57,3; 58,1; 126,1; 126,3; 126,5; 128,3; 128,4; 128,5; 171,41; 171,45.
521	2	Ej. nº 417 etapa 6/Alquilación 85 %	m/z: $[M+H]^+ = 395,3$ (100 %) $[MH-NHMe_2]^+ = 350,3$ (37 %), $R_t = 2,6$ min.	RMN 1H (CDCl ₃): 0,40–0,43 (2 H, m); 0,75–0,78 (2 H, m); 1,43–1,49 (2 H, m); 1,72–1,78 (4 H, m); 1,91–1,97 (4 H, m); 2,11 (6 H, s); 2,19 (2 H, s); 3,25 (3 H, s); 3,28 (2 H, s); 3,39–3,43 (2 H, m); 6,39 (1 H, dd, J = 4,0 y 1,7 Hz); 6,42 (1 H, m). RMN ^{13}C (CDCl ₃): 12,1; 30,4; 32,2; 32,7; 35,5; 38,0; 39,9; 44,4; 53,9; 58,9; 59,5; 60,0; 106,3; 106,4; 121,1; 162,5; 165,4; 173,5.

422	1	Ej. nº 85/N-desmetilación/30 %	m/z: $[M+H]^+ = 327,3$ (76 %) $[MH-H_2NMe]^+ = 296,3$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,12–0,21(2 H, m); 0,53–0,59 (2 H, m); 1,05–1,15 (1 H, m); 1,34–1,46 (2 H, m); 1,64–1,79 (4 H, m); 1,79–1,87 (2 H, m); 1,96–2,10 (2 H, m); 2,01 (3 H, s); 2,20 (2 H, t, J = 6,5 Hz); 3,28 (1,1 H, s); 3,38 (0,9 H, s); 3,44 (1,1 H, t, J = 7,1 Hz); 3,52 (0,9 H, t, J = 7,3 Hz); 7,20–7,29 (1 H, m); 7,32–7,43 (4 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 18,75; 18,76; 28,58; 28,62; 30,7; 30,9; 32,3; 32,4; 34,0; 35,5; 40,3; 41,2; 41,7; 42,3; 44,0; 45,3; 56,7; 57,2; 57,3; 58,2; 126,1; 126,2; 126,4; 128,2; 128,3; 171,1.
423	1	Ej. nº 74/N-desmetilación/33 %	m/z: $[M+H]^+ = 335,3$ (46 %) $[MH-H_2NMe]^+ = 304,2$ (100 %), $R_t = 2,9$ min.	RMN 1H ($CDCl_3$): 0,96 (3 H, d, J = 2,1 Hz); 0,97 (3 H, d, J = 2,1 Hz); 1,34–1,52 (3 H, m); 1,63–1,73 (3 H, m); 1,74–1,80 (1 H, m); 1,80–1,90 (2 H, m); 1,95–2,10 (2 H, m); 2,12 (3 H, d, J = 2,2 Hz); 2,13–2,15 (2 H, m); 2,15–2,23 (1 H, m); 3,30 (1,1 H, s); 3,36 (0,9 H, s); 3,49 (2 H, td, J = 13,9, 7,2 Hz); 6,88–6,91 (1 H, m); 6,94–6,98 (1 H, m); 7,20–7,24 (1 H, m). RMN ^{13}C ($CDCl_3$): 22,7; 22,8; 25,59; 25,62; 28,6; 28,7; 30,8; 30,9; 34,2; 40,2; 42,3; 43,3; 43,7; 44,0; 45,3; 56,3; 56,7; 56,8; 57,8; 132,7; 123,8; 126,3; 126,4; 171,5.

* 1 = polar, 2 = no polar, 3 = un diastereómero

Investigaciones de la actividad de los compuestos de acuerdo con la invención

5 Medida de la unión a ORL1

Los compuestos se investigaron en un ensayo de unión a receptores con 3H -nociceptina/orfanina FQ con membranas de células CHO-ORL1 recombinantes. Este sistema de ensayo se llevó a cabo de acuerdo con el procedimiento descrito por Ardati *et al.* (Mol. Pharmacol, 51, 1997, p. 816-824). La concentración de 3H -nociceptina/orfanina FQ en estos experimentos fue de 0,5 nM. Los ensayos de unión se llevaron a cabo en cada caso con 20 μg de proteína de membrana por lote de 200 μl en Hepes 50 mM, pH 7,4, $MgCl_2$ 10 mM y EDTA 1 mM. La unión con el receptor ORL1 se determinó usando en cada caso 1 mg de perlas de WGA-SPA (Amersham-Pharmacia, Friburgo) por incubación del lote a t.a. durante una hora y posterior medida en un contador de centelleo Trilux (Wallac, Finlandia). La afinidad se indica en la tabla 1 como el valor K_i nanomolar o % de inhibición para $c = 1$ μM .

Medida de la unión μ

La afinidad de receptor para el receptor de opiáceos μ humano se determinó en una configuración homogénea en placas de microvaloración. Para ello, se incubaron en cada caso series de dilución del compuesto sometido a ensayo con una preparación de membrana de receptor (15-40 μg de proteína por 250 μl de lote de incubación) de células CHO-K1 que expresan el receptor de opiáceos μ humano (preparación de membrana de receptor RB-HOM de NEN, Zaventem, Bélgica) en presencia de 1 nmol/l del ligando radiactivo [3H]-naloxona (NET719, NEN, Zaventem, Bélgica) y de 1 mg de perlas WGA-SPA (perlas SPA de aglutinina de germen de trigo de Amersham/Pharmacia, Friburgo, Alemania) en un volumen total de 250 μl durante 90 minutos a temperatura ambiente. Como tampón de incubación se usó 50 mmol/l de Tris-HCl suplementado con azida sódica al 0,05 % y con albúmina de suero bovino al 0,06 %. Adicionalmente se añadieron 25 $\mu mol/l$ de naloxona para determinar la unión no específica. Tras el fin del tiempo de incubación de 90 minutos, se centrifugaron las placas de microvaloración durante 20 minutos a 1.000 g y se midió la radiactividad en un contador β (Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Friburgo, Alemania). Se determinó el desplazamiento porcentual del ligando radiactivo a partir de su unión con el receptor de opiáceos μ humano a una concentración de las sustancias de ensayo de 1 $\mu mol/l$ y se estableció como el porcentaje de inhibición (% inhibición) de la unión específica. A partir del desplazamiento porcentual mediante diversas concentraciones de las sustancias de la fórmula general I sometida a ensayo, en algunos casos se calcularon las concentraciones inhibitorias CI_{50} que provocan un desplazamiento del 50 por ciento del ligando radiactivo. Mediante conversión por medio de la relación de Cheng-Prusoff, se obtuvieron los valores K_i para las sustancias de ensayo. En algunos casos se excluyó la determinación del valor K_i y solo se determinó la inhibición a una concentración de ensayo de 1 μM .

Ensayo de analgesia en la prueba de sacudida de la cola en ratas

Se investigó la actividad analgésica de los compuestos de ensayo en la prueba de rayos focales (sacudida de la

cola) en ratas de acuerdo con el procedimiento de D'Amour y Smith (J. Pharm. Exp. Ther. 72, 74 79 (1941)). Para ello se usaron ratas Sprague Dawley hembra que pesaban entre 130 y 190 g. Se colocó a los animales individualmente en jaulas de ensayo especiales y se dejó expuesta la base de la cola a un rayo de calor enfocado de una lámpara (Tail-flick tipo 50/08/1.bc, Labtec, Dr Hess). Se ajustó la intensidad de la lámpara de manera que en el caso de animales no tratados el tiempo entre el encendido de la lámpara y la retirada brusca de la cola (latencia del dolor) fue de 2,5-5 segundos. Antes de la administración de un compuesto de ensayo, se ensayó previamente con los animales dos veces en el curso de 30 minutos y se calculó la media de estas medidas como media previa al ensayo. Se midió el dolor 20, 40 y 60 min después de la administración intravenosa. La acción analgésica se determinó como el aumento en la latencia del dolor (% MEP) de acuerdo con la fórmula siguiente: $[(T_1 - T_0)/(T_2 - T_0)] \times 100$. En ella, T_0 es el periodo de latencia antes y T_1 el periodo de latencia después de la administración de la sustancia, T_2 es el tiempo de exposición máximo (12 s). Para determinar la dependencia de la dosis, el compuesto de ensayo en particular se administró en dosis con incremento logarítmico de 3-5, que incluía el umbral y la dosis activa máxima, y los valores DE_{50} se determinaron con ayuda de análisis de regresión. El cálculo de DE_{50} se realizó para la acción máxima, 20 minutos después de la administración intravenosa de la sustancia.

Modelo de Chung: dolor de mononeuropatía después de ligadura del nervio raquídeo

Animales: Se mantuvo a ratas Sprague Dawley macho (140-160 g), de un criador comercial (Janvier, Genest St. Isle, Francia), en un ritmo de luz-oscuridad de 12:12 h. Se mantuvo a los animales con alimento y agua del grifo a voluntad. Se respetó una pausa de una semana entre el suministro de los animales y la operación. Después de la operación se sometió a ensayo varias veces a los animales durante un periodo de 4-5 semanas, observando un tiempo de lavado de al menos una semana.

Descripción del modelo: Se dejaron expuestos los nervios raquídeos izquierdos L5, L6 con narcosis con pentobarbital (Narcoren[®], 60 mg/kg i.p, Merial GmbH, Hallbergmoos, Alemania) retirando un fragmento del músculo paravertebral y una parte de la apófisis espinal izquierda de la vértebra lumbar L5. Se aislaron cuidadosamente los nervios raquídeos L5 y L6 y se unieron con una ligadura firme (seda NC negra, USP 5/0, métrica 1, Braun Melsungen AG, Melsungen, Alemania) (Kim y Chung 1992). Después de la ligadura se suturó el músculo y el tejido adyacente y se cerró la herida por medio de pinzas metálicas.

Después de un periodo de recuperación de una semana se colocó a los animales en jaulas con suelo de alambre para medir la alodinia mecánica. El umbral de retirada se determinó en la pata trasera ipsilateral y/o contralateral por medio de un filamento de von Frey electrónico (Somedic AB, Malmö, Suecia). La media de cinco estimulaciones produjo un punto de datos. Se sometió a ensayo a los animales 30 min antes y varias veces después de la administración de la sustancia de ensayo o la solución de vehículo. Los datos se determinaron como el % del máximo efecto posible (% MEP) con respecto a antes del ensayo de los animales individuales (= 0 % MEP) y los valores de ensayo de un grupo de control simulado independiente (= 100 % MEP). Alternativamente, los umbrales de retirada se mostraron en gramos.

Evaluación estadística: Los valores DE_{50} y los intervalos de confianza del 95 % se determinaron mediante análisis de regresión semilogarítmica en un punto temporal del máximo efecto. Los datos se analizaron mediante un análisis de varianza con medidas repetidas y un análisis de Bonferroni post hoc. El tamaño del grupo fue normalmente de $n = 10$.

Referencias: Kim, S.H. y Chung, J.M, An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat, Pain, 50 (1992) 355-363.

Resultados

Nº	Diastereómero	% inhibición (ORL1) [1 µM]	Ki (ORL1) media [µM]	% inhibición (µ) [1 µM]	Ki (µ) media [µM]	Rata con sacudida de la cola, i.v. DE_{50rata} [µg/kg] o %MEP (@µg/kg)	LNR de rata, i.v. DE_{50rata} [µg/kg] o %MEP (@µg/kg)
1	1	9		26	1,06	nd	nd
2	2	11,5		4	4,79	nd	nd
3	1	15		31,5	1,83	nd	nd
4	2	9		28,5	0,92	nd	nd
5	1	15		33	1,45	nd	nd

ES 2 680 820 T3

6	2	23,5		49	1,1	nd	nd
7	1	16	2,16	37,5	1,59	nd	nd
8	2	25		45,5	1,05	nd	nd
9	2	92,5	0,17	7,4	0,0045	nd	nd
10	1	27,67	2,02	67	0,41	nd	nd
11	2	43,5	0,16	71,5	0,034	nd	nd
12	2	74,33	0,12	100,5	0,0079	nd	nd
13	3	13		34	1,885	nd	nd
14	1	57,5	0,068	76,5	0,026	83 %@1000	nd
15	2	37,5	0,49	50,5	0,22	nd	nd
16	1	10		0		nd	nd
17	3	19		28	0,895	nd	nd
18	1	47	0,175	90	0,018	nd	nd
19	1	70	0,08	85	0,044	nd	nd
20	1	82,5	0,0096	98,5	0,00227	26	30
21	1	89,5	0,0029	98,5	0,0028	414	105
22	1	94	0,0008	98,5	0,00114	100 %@1000	nd
23	1	58	0,068	84,5	0,05	nd	nd
24	2	49,5	0,74	70	0,13	nd	nd
25	2	43,5	0,21	65,5	0,17	nd	nd
26	2	63	0,38	77,5	0,12	nd	nd
27	1	21,67		61,5	1105	nd	nd
28	2	49	0,15	70,5	0,2	nd	nd
29	1	81,5	0,00585	93	0,0305	157	100
30	1	16,5		32	4,04	nd	nd
31	1	57,5	1135	79,5	0,13	nd	nd
32	1	77,5	0,0155	93,5	0,00765	6,54	44 %@6,81
33	2	31	0,425	16	1,2	nd	nd
34	2	57,5	0,805	41	12420	nd	nd
35	1	91	0,039	98,5	0,00815	0 %@100	nd
36	1	73,5	0,023	98,5	0,00805	nd	nd
37	1	34,5	0,26	86,5	0,077	nd	nd
38	1	26	0,15	86	0,045	nd	nd
39	1	84,5	0,027	100,5	0,0048	100 %@100	nd
40	1	34,5	0,15	80,5	0,125	nd	nd
41	1	64,5	0,064	83,5	0,078	nd	nd
42	1	63		60		nd	nd
43	1	73	0,00845		0,00805	100 %@100	nd
44	1	48	0,085	80,5	0,0115	nd	nd
45	1	61	0,102	85	0,077	nd	nd
46	1	94	0,00235	98	0,0048	3,53	28 %@3
47	1	71,5	0,018	80,5	0,0465	5260	nd
48	1	94		99,5		3,36	nd
49	1	92,33	0,0145	98,5	0,00895	nd	nd
50	1	97,5	0,00024	99,5	0,00037	94 %@10	nd
51	1	98	0,00145	99	0,0015	nd	nd
52	1	98	0,00052	101,5	0,0006	52,8	nd
53	1	97	0,0017	100	0,00102	63 %@1000	nd
54	1	93,5	0,00044	100	0,0004	nd	nd
55	1	43,5	0,105	87	0,047	nd	nd
56	1	89	0,0034	99	0,00175	7,16	nd
57	1	64	0,0715	92	0,037	25 %@100	nd
58	1	52,67	0,155	93,5	0,0535	nd	nd
59	1	97	0,00116	99,5	0,00062	nd	nd
60	1	77	0,036	93,5	0,0215	90 %@1000	nd
61	1	78	0,02	96,5	0,00715	87 %@100	nd
62	1	98	0,00072	99	0,00052	nd	nd

ES 2 680 820 T3

63	1	76	0,0825	90,5	0,0365	nd	nd
64	1	96	0,00205	100,5	0,0013	1,86	nd
65	1	89,5	0,0165	99,5	0,00305	nd	nd
66	1	81,5	0,0185	99,5	0,00545	nd	nd
67	1	92	0,00295	99,5	0,00107	14,6	nd
68	1	97,5	0,00073	100,5	0,00039	nd	nd
69	1	97,5	0,00076	99,5	0,00035	nd	nd
70	1	84,5	0,0305	94,5	0,022	nd	nd
71	1	62,5	0,057	65,5	0,215	nd	nd
72	1	81,5	0,00585	93	0,0305	nd	nd
73	1	43	0,161	58,5	0,275	nd	nd
74	1	80	0,00975	93	0,0065	40 %@1000	nd
75	1	97	0,00111	99,5	0,00115	16,2	69 %@21,5
76	1	96,5	0,00075	100,5	0,00104	15,2	65 %@21,5
77	1	94,5	0,00247	99	0,00165	78,6	nd
78	1	86,5		97,5		nd	nd
79	1	98,5	0,0003	100	0,00036	nd	nd
80	1	60,5	0,24	90	0,0795	nd	nd
81	1	78,5	0,054	92,5	0,064	55 %@1000	nd
82	1	90	0,015	97,5	0,00935	0 %@100	nd
83	1	97,5	0,00056	99,5	0,0004	8,03	nd
84	1	81	0,0215	95,5	0,0134	nd	nd
85	1	94,5	0,0018	99,5	0,00113	16,3	nd
86	1	95,5	0,00045	101,5	0,00063	4,17	nd
87	1	96	0,00106	100	0,00075	0 %@100	nd
88	3	72	0,0735	97,5	0,0125	nd	nd
89	3	89		100		nd	nd
90	1	86,5	0,03	97,5	0,026	nd	nd
91	1	86,5	0,0068	95,5	0,00805	nd	nd
92	3	41395		23	3585	nd	nd
93	3	12	24108	92	0,0265	nd	nd
94	3	35,5	0,8	102,5	0,0053	nd	nd
95	3	46	0,44	96,5	0,0265	nd	nd
96	3	57,5	0,275	103	0,0068	nd	nd
97	3	67,5		94,5		nd	nd
98	3	85	0,019	99,5	0,0096	nd	nd
99	3	67,5	0,028	97	0,0052	100 %@100	nd
100	3	45	0,185	86,5	0,052	nd	nd
101	3	82,5	0,011	88,67	0,017	0 %@1000	nd
102	3	94,5	0,00435	99,5	0,00465	nd	nd
103	3	79	0,0295	99,5	0,00405	5,43	2,44
104	3	88,5	0,0155	98,5	0,00245	162	107
105	3	90	0,00625	99,5	0,00069	nd	nd
106	1	78	0,62	65,5	1775	nd	nd
107	2	13,5		54,5	0,95	nd	nd
108	1	21,5	0,91	54	0,64	nd	nd
109	2	8		6		nd	nd
110	1	24,5	1,52	43,5	1,21	nd	nd
111	2	0		5		nd	nd
112	1	59,5		54		nd	nd
113	2	38,5	1,34	44	2,54	nd	nd
114	3	30		34	0,71	nd	nd
115	3	28	0,6	65	0,17	nd	nd
116	3	20	1,57	67,5	0,145	nd	nd
117	3	15		31,5	2,55	nd	nd
118	2	6,5		3,5	5,5	nd	nd
119	1	29		23	3,57	nd	nd

ES 2 680 820 T3

120	2	13		31	7,07	nd	nd
121	1	26	1,51	58	0,23	nd	nd
122	2	21		45	0,67	nd	nd
123	1	22	1,88	71,5	0,15	nd	nd
124	1	55	0,089	79,5	0,17	nd	nd
125	1	87	0,0039	98	0,00615	7,09	nd
126	1	97	0,00088	99	0,00185	nd	nd
127	2	30	0,36	25,5	3,97	nd	nd
128	1	98	0,00042	100,5	0,00034	nd	nd
129	2	47	0,022	51,5	0,36667	nd	nd
130	1	90,5	0,00075	99	0,00064	nd	nd
131	2	47	0,22	37	1,18	nd	nd
132	1	91,5	0,00079	99	0,0014	nd	nd
133	2	47,5	0,175	32	1,4	nd	nd
134	1	87		98		100 %@100	nd
135	2	47,5	0,195	35,5	1,51	nd	nd
136	1	87,5	0,00135	100	0,00102	nd	nd
137	2	43	0,475	44	0,595	100 %@100	nd
138	1	74	0,0215	97	0,00705	30,1	nd
139	2	28,5	0,68	23	3,88	nd	nd
140	2	34	0,235	44	1,25	nd	nd
141	1	90,5	0,0027	97,5	0,0019	4,84	nd
142	1	85	0,00575	94	0,0074	126	96
143	2	33	0,35	24	1,38	nd	nd
144	1	91	0,0041	99,5	0,00205	11,5	64 %@21,5
145	2	53	0,0675	77	0,161	nd	nd
146	1	80,5	0,016	94,5	0,03	nd	nd
147	2	46	0,225	50,5	0,59	nd	nd
148	1	78	0,032	91	0,0425	70 %@1000	nd
149	2	22,5	0,785	54,5	3,41	nd	nd
150	1	95	0,00205	99	0,0004	90 %@10	nd
151	2	63	0,022	95	0,029	nd	nd
152	1	14	1,2	42	0,885	nd	nd
153	2	36,5	0,41	72	0,28	nd	nd
154	2	45	0,19	63,5	0,145	nd	nd
155	1	19	0,79	21,5	2,82	nd	nd
156	2	86	0,006	98	0,0036	nd	nd
157	1	24	0,805	11,5	4,77	nd	nd
158	2	94	0,00056	100	0,00054	nd	nd
159	1	31,5	0,0915	32,5	0,185	nd	nd
160	1	33	0,455	44	1,13	nd	nd
161	1	63	0,345	97	0,0535	nd	nd
162	2	82	0,029	95	0,038	422	nd
163	2	93,5	0,0022	97	0,003	nd	nd
164	1	39	0,28	73	0,365	nd	nd
165	2	96		100		nd	nd
166	1	76	0,101	83	0,17	nd	nd
167	2	97	0,00071	100,67	0,00108	nd	nd
168	1	37,5	0,235	70	2,06	nd	nd
169	2	95,5	0,00103	102	0,0012	nd	nd
170	1	56,5	0,0825	37	0,63	nd	nd
171	2	91	0,0047	99	0,003	26,8	nd
172	1	39,5	0,083	35,5	0,63	nd	nd
173	2	96,5	0,00032	97,5	0,00061	nd	nd
174	1	49,5	0,135	28	1,67	nd	nd
175	2	96	0,00395	99,5	0,0024	55	72 %@46,4
176	1	63	0,1045	72	0,175	nd	nd

ES 2 680 820 T3

177	2	97,33	0,00165	99,5	0,0012	100 %@100	nd
178	1	82,5	0,0395	96,5	0,0185	nd	nd
179	2	93	0,0067	99	0,0075	nd	nd
180	1	49,5	0,18	66,5	0,3	nd	nd
181	2	77	0,01015	91,5	0,044	nd	nd
182	2	96,5	0,0013	97	0,00075	6,92	nd
183	1	39,5	0,3	23,5	0,795	nd	nd
184	2	97	0,00066	95,5	0,0003	3,25	nd
185	1	49	0,1045	60,5	0,255	nd	nd
186	2	98,5	0,00205	99,5	0,0032	nd	nd
187	1	59	0,34	58,5	41579	nd	nd
188	1	91,5	0,0026	98	0,0026	nd	nd
189	1	77,5	0,0425	93,5	0,036	nd	nd
190	1	57	0,18	85,5	0,049	nd	nd
191	1	93	0,0015	98	0,00195	0 %@100	nd
192	1	96	0,0007	97,5	0,00044	nd	nd
193	1	89	0,0097	97	0,0061	nd	nd
194	1	92,5	0,0023	98	0,00135	nd	nd
195	1	93,5	0,0005	99,5	0,00053	100 %@100	nd
196	1	71,5		95		nd	nd
197	1	95,5	0,00046	99,5	0,00048	100 %@100	nd
198	1	48,5	0,1025	87	0,084	nd	nd
199	1	72	0,073	93	0,03	nd	nd
200	1	89	0,0119	98,5	0,00325	nd	nd
201	1	94	0,0067	97,5	0,0039	0 %@100	nd
202	1	88,5	0,0125	98	0,0054	nd	nd
203	1	97,33	0,00127	98	0,00072	nd	nd
204	1	95	0,00063	98	0,00145	nd	nd
205	1	48,5	0,185	82,5	0,0745	nd	nd
206	1	79	0,035	92	0,0255	nd	nd
207	1	94,5	0,00417	99,5	0,00475	nd	nd
208	1	96	0,00205	100	0,00067	nd	nd
209	1	60	0,1125	94	0,0315	nd	nd
210	1	80	0,023	94,5	0,0108	nd	nd
211	1	95,5	0,0053	99,5	0,00073	nd	nd
212	1	82,5	0,01967	99,33	0,00305	nd	nd
213	1	98	0,00034	101,5	0,00072	nd	nd
214	2	41,5	0,23	79,5	0,0645	nd	nd
215	2	42	0,305	59	0,285	nd	nd
216	1	85	0,00955	98,5	0,00615	52 %@100	nd
217	1	97	0,00115	100	0,0004	0,7	nd
218	2	50,5	0,185	76,5	0,165	nd	nd
219	2	36	0,315	46	0,945	nd	nd
220	1	99	0,0012	97	0,00041	nd	nd
221	1	96,5	0,002	101	0,0048	nd	nd
222	2	46,5	0,265	62	0,605	nd	nd
223	1	55	0,082	90,5	0,052	nd	nd
224	2	73,5	0,036	97	0,02	nd	nd
225	1	49	0,23	63	0,545	nd	nd
226	1	94	0,0035	98	0,00255	nd	nd
227	1	81,5	0,0165	94	0,0175	nd	nd
228	1	46	0,23	79	0,082	nd	nd
229	1	66	0,025	87	0,0445	nd	nd
230	2	96,5	0,00315	98,5	0,0013	nd	nd
231	1	43	0,18	91,5	0,0585	nd	nd
232	1	97,5	0,00285	97,5	0,0031	nd	nd
233	1	96	0,00225	98,5	0,0013	nd	nd

ES 2 680 820 T3

234	2	81,5	0,0225	99,5	0,00435	nd	nd
235	1	98,5	0,00047	100,5	0,00044	1,44	nd
236	2	91,5	0,016	100	0,00155	nd	nd
237	1	97,5	0,00058	99,5	0,00055	100 %@10	nd
238	1	98	0,00095	103	0,00082	nd	nd
239	1	98	0,00083	103,5	0,00069	nd	nd
240	1	45	0,195	91	0,08	nd	nd
241	2	89,5	0,015	99	0,00875	nd	nd
242	1	38,5	0,45	51	0,87	nd	nd
243	1	36	41518	78	0,12	nd	nd
244	2	26	0,255	74,5	0,0985	nd	nd
245	2	59,5	0,115	95	0,0066	nd	nd
246	2	40	0,205	87,5	0,034	nd	nd
247	3	91,5	0,01015	98,5	0,00205	100 %@100	nd
248	1	90,5	0,00875	100	0,0012	nd	nd
249	1	88	0,0117	99	0,002	nd	nd
250	2	94,5	0,0019	99,5	0,00079	nd	nd
251	2	82	0,0215	87	0,054	nd	nd
252	1	46,5	0,3	37,5	14,305	nd	nd
253	1	97,5	0,00165	98,5	0,0025	nd	nd
254	2	94,5	0,00875	94	0,0185	nd	nd
255	1	37,5	0,26	58,5	4385	nd	nd
256	2	70,5	0,064	97,33	0,00565	nd	nd
257	3	89	0,01365	98	0,0028	nd	nd
258	3	63,5	0,084	97,5	0,00465	nd	nd
259	3	67	0,062	95,5	0,062	nd	nd
260	2	90	0,00865	93,5	0,0535	nd	nd
261	1	42,5	0,395	40	1,4	nd	nd
262	2	98,5	0,00155	98	0,00067	6,6	nd
262	1	50,5	0,245	37	1,51	nd	nd
264	2	96,5	0,00275	98,5	0,0034	36,7	nd
265	3	71	0,029	95,5	0,006	nd	nd
266	3	91	0,00633	100	0,00145	nd	nd
267	3	64	0,039	97,7	0,0016	nd	nd
268	3	76,5	0,093	99	0,01225	nd	nd
269	2	89,5	0,0125	93	0,01005	nd	nd
270	1	33,5	0,31	34	1,16	nd	nd
271	1	54	0,245	53,5	1,41	nd	nd
272	1	91	0,00705	95,5	0,00745	nd	nd
273	3	81		89		nd	nd
274	2	0	0,00745	0	0,002	nd	nd
275	2	92	0,0079	96,5	0,00435	nd	nd
276	2	73,5	0,021	95	0,0165	nd	nd
277	2	91	0,0064	99	0,0008	nd	nd
278	2	88,5	0,0079	99	0,0014	nd	nd
279	2	93	0,01225	98,5	0,0106	nd	nd
280	2	93,5	0,0088	97	0,0076	nd	nd
281	2	75,5	0,0635	99,5	0,0087	nd	nd
282	2	19,5	1,38	67,5	0,295	nd	nd
283	1	91,5	0,031	99,5	0,011	nd	nd
284	1	92,5	0,0195	95,5	0,00765	nd	nd
285	1	95	0,0034	99	0,00255	nd	nd
286	2	88	0,02	99,5	0,0013	nd	nd
287	2	83	0,027	99	0,00105	nd	nd
288	2	87,5	0,00595	98,5	0,0046	nd	nd
289	1	45,5	0,17	69	0,27	nd	nd
290	2	82	0,019	97	0,00565	nd	nd

ES 2 680 820 T3

291	3	0,5	1225	66	0,175	nd	nd
292	3	69	0,163	98	0,0084	nd	nd
293	2	43,5	0,265	92	0,029	nd	nd
294	2	52,5	0,07733	95	0,0275	nd	nd
295	1	89	0,018	98,5	0,00635	nd	nd
296	1	87	0,0111	98	0,0053	nd	nd
297	3	26	0,91	90	0,055	nd	nd
298	3	85	0,0205	98	0,00305	nd	nd
299	1	94,5	0,00395	101	0,00061	nd	nd
300	1	92	0,0073	100	0,00155	nd	nd
301	3	66	0,071	90,5	0,0495	nd	nd
302	3	48	0,1225	83	0,06	nd	nd
303	1	93	0,0051	97,5	0,007	nd	nd
304	1	95	0,00445	99	0,0049	nd	nd
305	1	93	0,00245	99,5	0,00093	nd	nd
306	1	97	0,00114	96,5	0,00057	nd	nd
307	1	14,5	0,535	19	0,54	nd	nd
308	2	92	0,01005	99	0,00155	nd	nd
309	1	94	0,00113	100	0,0015	nd	nd
310	1	52	0,195	29,5	1,03	nd	nd
311	2	95,5	0,0021	98	0,00125	nd	nd
312	1	54,5	0,12	74,5	0,295	nd	nd
313	2	92,5	0,00345	99,5	0,00415	nd	nd
314	1	94	0,0011	100	0,00073	nd	nd
315	1	90	0,01055	100	0,0045	19,4	nd
316	1	10,5	1,23	27	2,15	nd	nd
317	2	92,5	0,0027	99	0,0015	nd	nd
318	2	88,5	0,0092	97,5	0,00715	nd	nd
319	2	91	0,005	96,5	0,005	nd	nd
320	1	93	0,0019	99,5	0,0018	nd	nd
321	1	52	0,086	83	0,1495	nd	nd
322	2	97	0,00165	101	0,00138	nd	nd
323	2	93	0,00275	98	0,00905	nd	nd
324	2	95	0,00135	100	0,0024	nd	nd
325	2	88	0,0084	95	0,013	nd	nd
326	2	96	0,00375	97,5	0,0043	nd	nd
327	1	93	0,00555	101,5	0,00155	nd	nd
328	1	96	0,00325	99	0,0024	nd	nd
329	1	92	0,0088	97,5	0,0059	nd	nd
330	1	24	0,69	60	0,97	nd	nd
331	2	91	0,0076	100	0,00165	nd	nd
332	2	96	0,0018	104	0,0027	nd	nd
333	1	96	0,0055	102,5	0,0024	nd	nd
334	2	95,5	0,0021	101	0,0052	nd	nd
335	2	95,5	0,0015	99	0,0043	nd	nd
336	2	93,5	0,0035	101	0,0014	nd	nd
337	2	91	0,0021	101,5	0,00041	nd	nd
338	1	96,5	0,002	97,5	0,0026	nd	nd
339	1	93	0,0046	101	0,001	nd	nd
340	2	95,5	0,00175	99	0,00285	nd	nd
341	2	90,5	0,00935	99	0,0013	nd	nd
342	1	94	0,0021	99,5	0,0032	nd	nd
343	1	66	0,0595	92	0,024	nd	nd
344	2	95,5	0,00143	99,5	0,00135	nd	nd
345	1	48,5	0,15	90,5	0,0655	nd	nd
346	1	93,5	0,00435	101	0,00165	nd	nd
347	2	95,5	0,013	99	0,0037	nd	nd

ES 2 680 820 T3

348	2	94	0,013	98,5	0,0047	nd	nd
349	2	96,5	0,0018	98	0,0036	nd	nd
350	1	92	0,01	95	0,0019	nd	nd
351	1	93,5	0,0098	98,5	0,0016	nd	nd
352	1	82	0,047	93,5	0,031	nd	nd
353	2	98,5	0,00046	100	0,00098	nd	nd
354	1	99	0,00052	100,5	0,00044	nd	nd
355	1	98,5	0,00047	100	0,00025	nd	nd
356	1	65	0,0855	91,5	0,0235	nd	nd
357	2	98	0,00061	100,5	0,00155	nd	nd
358	1	94	0,0039	98,5	0,0039	nd	nd
359	1	92	0,0076	98	0,0025	nd	nd
360	1	85	0,019	96	0,013	nd	nd
361	1	91	0,0032	99	0,00145	nd	nd
362	1	94,5	0,00086	98,5	0,00083	nd	nd
363	1	95,5	0,00086	101	0,00037	nd	nd
364	1	61,5	0,044	90,5	0,017	nd	nd
365	1	71,5	0,02	89,5	0,0205	nd	nd
366	1	95	0,00064	99,5	0,00135	nd	nd
367	1	66,5	0,0405	98	0,016	nd	nd
368	1	60,5	0,058	96,5	0,01215	nd	nd
369	1	88	0,0115	97,5	0,011	nd	nd
370	2	93,5	0,00053	97,5	0,00043	nd	nd
371	1	96	0,00073	99	0,00106	nd	nd
372	1	95	0,00145	99	0,00125	nd	nd
373	1	93,5	0,00037	100,5	0,00066	nd	nd
374	1	96	0,00038	100,5	0,00057	nd	nd
375	1	77	0,043	99	0,0135	nd	nd
376	2	93	0,00199	99	0,0005	nd	nd
377	2	90	0,0065	99,5	0,00405	nd	nd
378	2	90,5	0,00525	98	0,00615	nd	nd
379	1	58	0,1045	93,5	0,045	nd	nd
380	1	79	0,01685	97,5	0,00635	nd	nd
381	1	74	0,0275	96	0,0195	nd	nd
382	1	87	0,07	99	0,00915	nd	nd
383	1	78,5	0,0865	96	0,0135	nd	nd
384	1	95,5	0,00945	99	0,00165	nd	nd
385	1	74	0,055	99,5	0,00735	nd	nd
386	2	96,5	0,00091	100,5	0,00098	1,45	nd
387	2	97	0,00077	100	0,00067	nd	nd
388	1	76	0,03	97,33	0,00825	nd	nd
389	1	20,5	0,405	90	0,051	nd	nd
390	1	66,5	0,0545	96	0,0195	nd	nd
391	1	23,5	0,355	92	0,037	nd	nd
392	1	42	0,114	96,5	0,00635	nd	nd
393	1	57,5	0,048	98,5	0,00225	nd	nd
394	1	98	0,0015	100	0,00094	nd	nd
395	1	96,5	0,0017	101	0,00056	nd	nd
396	1	37	0,355	97,5	0,0115	nd	nd
397	1	48,5	0,1485	98	0,00525	nd	nd
398	1	55	0,098	99	0,0016	nd	nd
399	1	0		20	5,77	nd	nd
400	2	34	0,825	86	0,0515	nd	nd
401	1	0		23	2,76	nd	nd
402	2	34,5	0,51	89	0,038	nd	nd
403	1	6,5		23,5	4,125	nd	nd
404	2	52,5	0,1385	96,5	0,0063	nd	nd

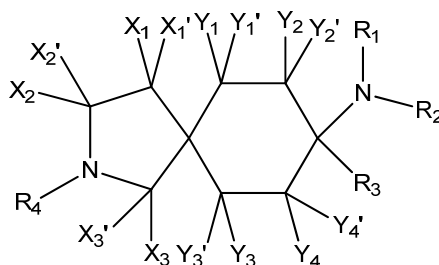
405	1	99,5	0,00034	101,5	0,00044	nd	nd
406	1	5		31	4,65	nd	nd
407	1		0,135	94,5	0,0099	nd	nd
408	2		0,139	82,5	0,08	nd	nd
409	2		1,27	78,5	0,081	nd	nd
410	1	8		20,5	5,77	nd	nd
411	1		0,1695	93	0,0225	nd	nd
412	1		0,00051	102,5	0,00044	nd	nd
413	2		0,0605	98	0,00345	nd	nd
414	2	67,5	0,0665	83,5	0,0595	nd	nd
415	2	46,5	0,245	81	0,0685	nd	nd
416	2	53	0,165	87,5	0,069	nd	nd
417	2	93,5	0,0022	99,5	0,0004	nd	nd
418	1	72	0,049	99	0,00265	nd	nd
419	1	44,5	0,12	92	0,0385	nd	nd
420	1	92,5	0,00605	100,5	0,0013	nd	nd
421	2	95,5	0,00129	99,5	0,00031	nd	nd
422	1	73,5	0,01125	98,5	0,00265	nd	nd
423	1	72	0,018	98	0,00415	nd	nd
424							
425							
426							
427							
428							
429							
430							
431							
432							
433							

nd = no determinado * 1 = polar, 2 = no polar, 3 = un diastereómero

Si bien los datos experimentales resumidos en la tabla anterior transmiten la apariencia de que los compuestos individuales de acuerdo con la invención tienen solo una afinidad por el receptor comparativamente baja, no puede concluirse a partir de ello que estos compuestos sean completamente inactivos farmacológicamente. Al contrario, estos resultados de las medidas están relacionados con la concentración elegida principalmente de forma arbitraria de 1 μM . Puede suponerse que, con una concentración correspondientemente más elevada, por ejemplo, a 10 μM , se medirían también valores significativamente superiores para la afinidad por el receptor.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula general (1)



(I)

5

donde

Y₁, Y_{1'}, Y₂, Y_{2'}, Y₃, Y_{3'}, Y₄ e Y_{4'} en cada caso se eligen independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀ y -NHC(=O)N(R₀)₂; o Y₁ e Y_{1'}, o Y₂ e Y_{2'}, o Y₃ e Y_{3'}, o Y₄ e Y_{4'} representan conjuntamente =O;

X₁, X_{1'}, X₂, X_{2'}, X₃ y X_{3'} en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o X₁ y X_{1'}, o X₂ y X_{2'}, o X₃ y X_{3'} representan conjuntamente =O;

o X₁ y X₂, o X₂ y X₃ representan conjuntamente -(CH₂)₂₋₆-, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático;

o X₁ y X_{1'}, o X₂ y X_{2'} o X₃ y X_{3'} representan conjuntamente un C₃₋₆-cicloalifático, donde los átomos de hidrógeno individuales también pueden estar sustituidos por -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -CN o -C₁₋₆-alifático;

R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo;

R₁ y R₂ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₁ y R₂ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₈CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;

R₃ representa -R₀;

R₄ representa H o -Z-R₁₁,

donde

Z puede estar ausente o -C(=O)-, -S(=O)- o -S(=O)₂-, y

R₁₁ representa -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo puede estar no sustituido, monosustituido o polisustituido con sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -SH, -O-C₁₋₃-alquilo y -S-C₁₋₃-alquilo, donde -C₁₋₃-alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes de entre el grupo que incluye los sustituyentes -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -SH;

R₅ en cada caso representa independientemente -H o -R₀;

R₆ y R₇ representan independientemente entre sí -H o -R₀; o R₆ y R₇ representan conjuntamente -CH₂CH₂OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂NR₁₀CH₂CH₂- o -(CH₂)₃₋₆-;

R₈ representa -H, -R₀ o -C(=O)R₀;

R₁₀ representa -H o -C₁₋₆-alifático;

donde

"alifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo alifático, ramificado o no ramificado, saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido;

5

"cicloalifático" es en cada caso un radical de hidrocarburo saturado o monoinsaturado o poliinsaturado, no sustituido o monosustituido o polisustituido, alicíclico, monocíclico o multicíclico;

donde con respecto a "alifático" y "cicloalifático", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa la sustitución de uno o más átomos de hidrógeno por -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NHC(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NH-C(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂;

15

"arilo" en cada caso representa independientemente un sistema de anillo carbocíclico que tiene al menos un anillo aromático, pero sin heteroátomos en este anillo, donde los radicales arilo pueden estar fusionados opcionalmente con sistemas de anillos adicionales saturados, (parcialmente) insaturados o aromáticos y cada radical arilo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido, donde los sustituyentes en el arilo pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del arilo;

20

"heteroarilo" representa un radical aromático cíclico de 5, 6 o 7 miembros que contiene 1, 2, 3, 4 o 5 heteroátomos, donde los heteroátomos son idénticos o diferentes y son nitrógeno, oxígeno o azufre y el heterociclo puede estar no sustituido o monosustituido o polisustituido; donde en el caso de sustitución en el heterociclo los sustituyentes pueden ser idénticos o diferentes y pueden estar en cualquier posición deseada y posible del heteroarilo; y donde el heterociclo puede también formar parte de un sistema bicíclico o policíclico;

25

donde con respecto a "arilo" y "heteroarilo", se entiende que "monosustituido o polisustituido" significa la sustitución una o varias veces de uno o más átomos de hidrógeno del sistema del anillo por sustituyentes elegidos de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO₂, -CHO, =O, -R₀, -C(=O)R₀, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR₀, -C(=O)NH₂, -C(=O)NHR₀, -C(=O)N(R₀)₂, -OH, -O(CH₂)₁₋₂O-, -OR₀, -OC(=O)H, -OC(=O)R₀, -OC(=O)OR₀, -OC(=O)NHR₀, -OC(=O)N(R₀)₂, -SH, -SR₀, -SO₃H, -S(=O)₁₋₂-R₀, -S(=O)₁₋₂NH₂, -NH₂, -NHR₀, -N(R₀)₂, -N⁺(R₀)₃, -N⁺(R₀)₂O⁻, -NHC(=O)R₀, -NHC(=O)OR₀, -NH-C(=O)NH₂, -NHC(=O)NHR₀, -NHC(=O)N(R₀)₂, -Si(R₀)₃, -PO(OR₀)₂; donde N átomos del anillo presentes opcionalmente pueden estar en cada caso oxidados (N-óxido);

35

en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable.

40

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, donde Y₁', Y₂', Y₃' e Y₄' representan cada uno -H.

3.

Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde

R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

45

50

4. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, donde

R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

55

y

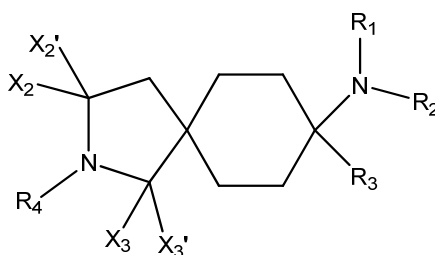
X₁, X₁', X₂, X₂', X₃, X₃' en cada caso representan independientemente entre sí -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO₂, -CF₃, -OR₅, -SR₅, -SO₂R₅, -S(=O)₂OR₅, -CN, -COOR₅, -CONR₅, -NR₆R₇, o -R₀; o uno de los radicales X₁ y X₁' representa H y el otro representa -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-

60

arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂; o X₁ y X₁' o X₂ y X₂' o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O; o X₁ y X₁'
 5 representan conjuntamente C₃₋₆-cicloalquilo, que puede estar no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -OR₅, SR₅, C₁₋₃-alquilo o -CN.

5. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4, donde Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄'
 10 representan cada uno -H.

6. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 5, que tiene la fórmula general (3.1)



(3.1)

15

7. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6,

donde Y₁, Y₁', Y₂, Y₂', Y₃, Y₃', Y₄ e Y₄' representan cada uno -H;

20 X₁, X₁'. X₂, X₂', X₃ y X₃' representan H; o X₂ y X₂', o X₃ y X₃' representan conjuntamente =O; o X₁ y X₁' representan conjuntamente un C₃₋₆-cicloalquilo;

R₀ en cada caso representa independientemente -C₁₋₈-alifático, -C₃₋₁₂-cicloalifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₈-alifático-C₃₋₁₂-cicloalifático, -C₁₋₈-alifático-arilo, -C₁₋₈-alifático-heteroarilo, -C₃₋₈-cicloalifático-C₁₋₈-alifático, -C₃₋₈-cicloalifático-arilo o -C₃₋₈-cicloalifático-heteroarilo; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

R₁ representa CH₃;

30 R₂ representa -H o -CH₃; o

R₁ y R₂ forman conjuntamente un anillo y representan -(CH₂)₃₋₄; y

R₃ representa -C₁₋₈-alifático, -arilo, -heteroarilo, -C₁₋₃-alifático-arilo, -C₁₋₃-alifático-heteroarilo o -C₁₋₃-alifático-C₅₋₆-cicloalifático; donde estos no están sustituidos o están monosustituidos o polisustituidos por sustituyentes elegidos independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂;

R₄ representa H o -Z-R₁₁,

donde

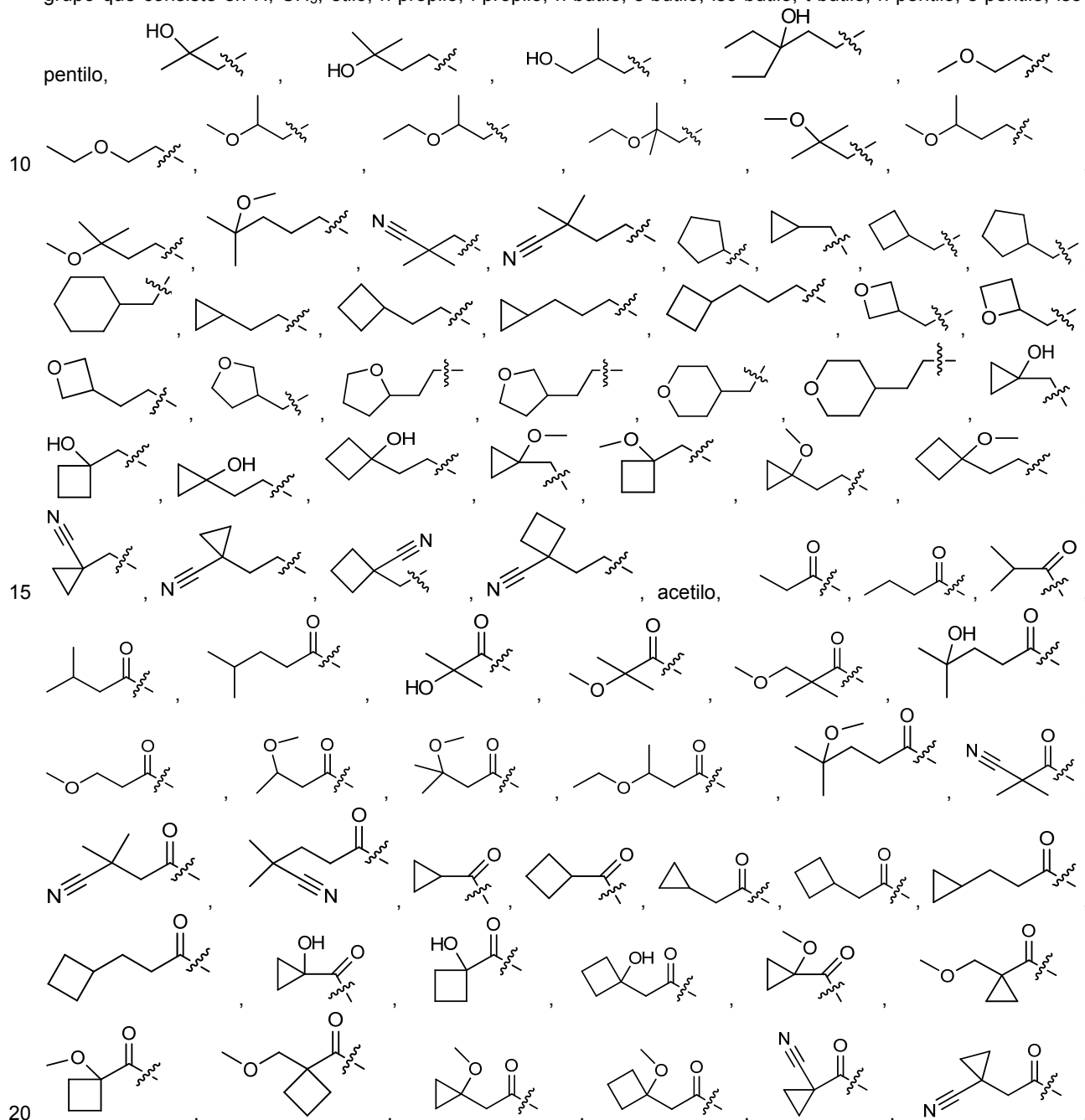
40 Z puede estar ausente o -C(=O)-, y

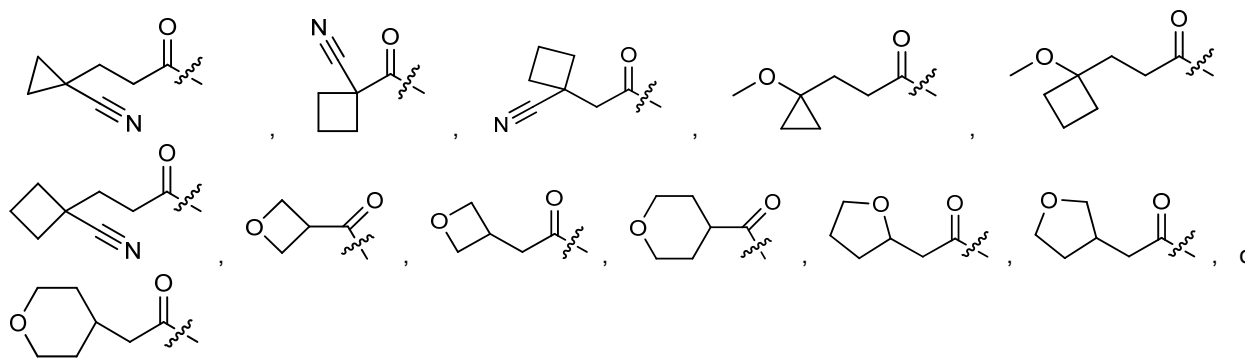
R₁₁ representa -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo, donde en el grupo C₃₋₆-cicloalquilo un átomo de carbono del anillo puede estar sustituido por un átomo de oxígeno y -C₁₋₆-alquilo, -C₃₋₆-cicloalquilo o -C₁₋₃-alquil-C₃₋₆-cicloalquilo puede estar no sustituido, monosustituido o polisustituido con sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH, -SH, -O-C₁₋₃-alquilo y -S-C₁₋₃-alquilo, donde -C₁₋₃-alquilo puede estar sustituido por uno o más sustituyentes de entre el grupo que consiste en los sustituyentes -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -OH y -SH.

8. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, donde R₁ y R₂ representan cada uno -CH₃.

9. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, donde R_3 se selecciona de entre el grupo que consiste en fenilo, bencilo y 2-tienilo, en cada caso no sustituido o monosustituido o polisustituido por sustituyentes seleccionados independientemente entre sí de entre el grupo que consiste en -F, -Cl, -Br, -CN, -CH₃, -C₂H₅, -NH₂, -NO₂, -SH, -CF₃, OH, -OCH₃, -OC₂H₅ y -N(CH₃)₂.

10. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, donde R_4 se selecciona de entre el grupo que consiste en H, CH₃, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, s-butilo, iso-butilo, t-butilo, n-pentilo, s-pentilo, iso-





5 11. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9 de entre el grupo:

1; 2	8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
3; 4	(8-bencil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
5; 6	(8-bencil-3-metil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
7; 8	1-[8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona
9	(8-bencil-3-butil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
10; 11	1-[8-bencil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
12	[8-bencil-3-(ciclopentilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
13	8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
14; 15	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
16	8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
17	8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
18; 25	Dimetil-(8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina
19	Dimetil-(3-metil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina
20	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-butan-1-ona
21	(3-butil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
22	[3-(ciclopentil-metil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
23	8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
24a/b	8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
26	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
27	(8-bencil-3-butil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
28; 29	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
30	8-(dimetilamino)-8-(5-metil-tiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
31	Dimetil-[8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
32	1-[8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
33	3-butil-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
34	8-(dimetilamino)-3-metil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
35	[3-butil-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
36	Ciclobutil-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metanona
37	Ciclopropil-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metanona
38	1-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilpropan-1-ona
39	1-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metilbutan-1-ona
40	1-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-propan-1-ona
41	[3-(2-metoxietil)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
42	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metoxietanona
43	Ciclobutil-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metanona
44	Ciclopropil-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metanona
45	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilpropan-1-ona
46	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metilbutan-1-ona
47	[3-(2-metoxietil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
48	2-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona
49	[3-(ciclopropilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
50	2-ciclobutil-1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona

51	[3-(2-ciclopropiletil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
52	[3-(2-ciclobutiletil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
53	[3-(ciclobutilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
54	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-4-metilpentan-1-ona
55	3-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetil-3-oxopropionitrilo
56	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-tetrahidro-furan-3-iletanona
57	(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-(oxetan-3-il)-metanona
58	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carbonil)-ciclopropano-1-carbonitrilo
59	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-4-metilpentan-1-ona
60	[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-tetrahidropiran-4-ilmetanona
61	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decano-3-carbonil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
62	3-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-propan-1-ona
63	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona
64	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-tetrahidro-furan-2-iletanona
65	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-4-hidroxi-4-metilpentan-1-ona
66	[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1-hidroxiciclobutil)-metanona
67	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-oxoetil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
68	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-oxoetil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
69	3-ciclobutil-1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-propan-1-ona
70	Dimetil-[3-(oxetan-3-il-metil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
71	Dimetil-(8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-amina
72	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
73	1-(8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etanona
74	(3-butil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
75	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-tetrahidrofuran-2-iletanona
76	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-oxoetil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
77	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-oxoetil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
78	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(oxetan-3-il)-etanona
79	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-4-metilpentan-1-ona
80	3-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetil-3-oxopropionitrilo
81	[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-tetrahidropiran-4-ilmetanona
82	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-4-hidroxi-4-metilpentan-1-ona
83	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-4-metoxi-4-metilpentan-1-ona
84	[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1-hidroxiciclobutil)-metanona
85	2-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona
86	2-ciclobutil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona
87	[3-(4-metoxi-4-metilpentil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
88	1-[8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
89	[3-butil-8-(5-clorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
90	1-[8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
91	[3-butil-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
92	8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
93	1-[8-(ciclohexilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
94	[3-butil-8-(ciclohexilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
95	1-[8-(ciclopentilmetil)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
96	[3-butil-8-(ciclopentilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
97	1-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-butan-1-ona
98	(3-butil-8-ciclopentil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il)-dimetilamina
99	Ciclobutil-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-metanona
100	(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-ciclopropilmetanona
101	[8-ciclopentil-3-(ciclopropilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
102	[3-(ciclobutilmetil)-8-ciclopentil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
103	1-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-ciclopropiletanona
104	[8-ciclopentil-3-(2-ciclopropiletil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
105	2-ciclobutil-1-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etanona
106; 107	[3-butil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-fenilmetanona
108; 109	1-[8-(azetidín-1-il)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona

110; 111	1-[8-(azetidin-1-il)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
112; 113	8-(azetidin-1-il)-3-butil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decano
114	8-dimetilamino-3-metil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
115	3-butil-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
116	3-(ciclopentilmetil)-8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
117	8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
118; 119	8-bencil-8-(dimetilamino)-3-metil-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
120; 121	8-bencil-3-butil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
122; 123	8-bencil-3-(ciclopentilmetil)-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-4-ona
124	8-(dimetilamino)-3-metil-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
125	3-butil-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
126; 127	3-(ciclopentilmetil)-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
128; 129	3-(2-ciclobutiletal)-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
130; 131	3-(2-ciclopropiletal)-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
132; 133	3-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
134; 135	3-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
136; 137	8-(dimetilamino)-3-(2-tetrahidrofuran-2-iletal)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
138; 139	8-(dimetilamino)-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
140; 141	8-(dimetilamino)-3-(2-tetrahidrofuran-3-iletal)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
142; 143	8-(dimetilamino)-3-[2-(oxetan-3-il)-etal]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
144; 145	1-[2-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etal]-ciclopropano-1-carbonitrilo
146; 147	8-(dimetilamino)-3-(oxetan-2-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
148; 149	8-(dimetilamino)-3-(oxetan-3-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
150; 151	1-[2-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etal]-ciclobutano-1-carbonitrilo
152; 153	8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
154; 155	8-(dimetilamino)-3-metil-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
156; 157	3-butil-8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
158; 159	3-(ciclopentilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
160	3-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
161	3-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
162	8-(dimetilamino)-3-metil-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
163; 164	3-butil-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
165; 166	3-(ciclopentilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
167; 168	3-(2-ciclopropiletal)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
169; 170	3-(ciclobutilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
171; 172	3-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
173; 174	3-(2-ciclobutiletal)-8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
175; 176	1-[2-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etal]-ciclopropano-1-carbonitrilo
177; 178	1-[2-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etal]-ciclobutano-1-carbonitrilo
179; 180	8-(dimetilamino)-3-[(1-hidroxiciclobutil)-metil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
181	8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
182; 183	8-(dimetilamino)-3-(3-metoksi-3-metilbutil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
184; 185	8-(dimetilamino)-3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etal]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
186; 187	8-(dimetilamino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
188	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-tetrahidrofuran-3-iletanona
189	[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(oxetan-3-il)-metanona
190	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metoksi-2-metilpropan-1-ona
191	[3-(2-ciclopropiletal)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
192	[3-(2-ciclobutiletal)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
193	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclobutan-1-ol
194	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etal]-ciclobutano-1-carbonitrilo
195	3-ciclobutil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-propan-1-ona
196	Dimetil-[3-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
197	3-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-propan-1-ona
198	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decano-3-carbonil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
199	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decano-3-carbonil]-ciclobutano-1-carbonitrilo

200	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
201	Dimetil-[8-fenil-3-(2-tetrahidrofurano-3-iletil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
202	[3-(2-metoxi-2-metilpropil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
203	[3-(3-ciclobutil-propil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
204	[3-(3-ciclopropil-propil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
205	[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1-hidroxiciclopropil)-metanona
206	1-[[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclopropan-1-ol
207	1-[[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclobutan-1-ol
208	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
209	[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1-hidroxiciclopropil)-metanona
210	1-[[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclopropan-1-ol
211	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
212	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-(oxetan-3-il)-etanona
213	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-etilpentan-3-ol
214	1-[8-(dimetilamino)-8-(tiofen-2-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-butan-1-ona
215; 216	8-(dimetilamino)-3-[(1-hidroxiciclobutil)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
217; 218	8-(dimetilamino)-3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
219; 220	8-(dimetilamino)-3-(3-metoxi-3-metilbutil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
221; 222	8-(dimetilamino)-3-(3-hidroxi-3-metilbutil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
223	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
224; 225	8-(dimetilamino)-3-(2-hidroxi-2-metilpropil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
226	4-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilbutan-2-ol
227	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilpropan-2-ol
228	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-hidroxi-2-metilpropan-1-ona
229	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilpropan-2-ol
230; 231	4-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilbutironitrilo
232	4-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetil-4-oxobutironitrilo
233	4-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetil-4-oxobutironitrilo
234	8-ciclopentil-3-(2-ciclopropiletil)-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
235	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(1-metoxiciclobutil)-etanona
236	3-(2-ciclobutiletil)-8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
237	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-(1-metoxiciclobutil)-etanona
238	[3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
239	[3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
240	4-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilbutironitrilo
241; 242	8-(dimetilamino)-3-[2-(oxetan-3-il)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
243	8-ciclopentil-3-(2-ciclopropiletil)-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
244	8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
245	1-[2-[8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
246	8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-[2-(oxetan-3-il)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
247	1-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-(1-metoxiciclobutil)-etanona
248	4-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilbutironitrilo
249	4-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilbutironitrilo
250	4-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilbutironitrilo
251; 252	8-(dimetilamino)-3-(oxetan-3-ilmetil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
253	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclopropan-1-ol
254; 255	8-(dimetilamino)-3-[2-(oxetan-3-il)-etil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
256	1-[2-[8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
257	[8-ciclopentil-3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
258	4-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilbutironitrilo
259	4-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetil-4-oxobutironitrilo
260; 261	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
262; 263	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-tetrahidrofurano-2-iletil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
264	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-tetrahidrofurano-3-iletil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
265	[8-ciclopentil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
266	[8-ciclopentil-3-(3-metilbutil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina

267	1-[2-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
268	1-[2-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
269; 270	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
271	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-tetrahidrofurano-3-iletil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
272	4-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilbutan-2-ol
273	[8-ciclopentil-3-(2-metilpropil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
274	3-(ciclobutilmetil)-8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
275	3-(2-ciclopropiletil)-8-metilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
276	8-ciclopentil-3-(ciclopropilmetil)-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
277	3-(ciclohexilmetil)-8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
278	8-ciclopentil-3-(ciclopentilmetil)-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
279; 280	8-(dimetilamino)-3-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-il]-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
281	3-butil-8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
282	8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-metil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
283	Dimetil-[3-[2-(oxetan-3-il)-etil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
284	Dimetil-[8-fenil-3-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
285	1-[2-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclopropan-1-ol
286	3,8-diciclopentil-8-(dimetilamino)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
287	8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
288; 289	3-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo
290	3-(2-ciclopropiletil)-8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
291	(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-(oxetan-3-il)-metanona
292	[8-ciclopentil-3-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
293; 294	8-ciclopentil-8-(dimetilamino)-3-[[3(S)-tetrahidrofurano-3-il]-metil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
295	Dimetil-[3-[2-(oxetan-3-il)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
296	Dimetil-[3-(tetrahidrofurano-3-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
297	1-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-metoxi-2-metilpropan-1-ona
298	[8-ciclopentil-3-(2-metoxi-2-metilpropil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
299	[3-(3-metoxi-3-metilbutil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
300	[3-(3-metoxi-3-metilbutil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
301	3-(8-ciclopentil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-metilpropan-1-ol
302	[8-ciclopentil-3-(oxetan-3-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
303	Dimetil-[8-fenil-3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
304	Dimetil-[3-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
305	Dimetil-[8-fenil-3-(2-tetrahidrofurano-2-iletil)-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
306	Dimetil-[3-(2-tetrahidrofurano-2-iletil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
307; 308	3-(2-ciclobutilmetil)-8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
309	Dimetil-[3-(2-tetrahidrofurano-3-iletil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-amina
310	3-(8-dimetilamino-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetilpropionitrilo
311	8-dimetilamino-3-[(1-metoxiciclobutil)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
312	8-dimetilamino-3-[(1-metoxiciclobutil)-metil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
313	8-dimetilamino-3-(2-etoxietil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
314	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-3-metilbutan-1-ona
315	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-propan-1-ona
316	3-(2-ciclopropiletil)-8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
317	8-(dimetilamino)-3-(3-metoxibutil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
318	8-(dimetilamino)-3-(2-metoxipropil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
319	3-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2,2-dimetilpropionitrilo
320	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-3-metilbutan-1-ona
321	8-(dimetilamino)-3-[(1-metoxiciclobutil)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
322	8-(dimetilamino)-3-[(1-metoxiciclobutil)-metil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
323	8-(dimetilamino)-3-(2-metoxipropil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
324	8-(dimetilamino)-3-(3-metoxibutil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
325	8-(dimetilamino)-3-(2-metoxietil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
326	8-(dimetilamino)-3-(2-etoxietil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
327	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxibutan-1-ona
328	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxibutan-1-ona

329	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxipropan-1-ona
330	3-(2-ciclopropiletil)-8-metilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
331	3-(2-ciclobutiletil)-8-metilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
332	8-(dimetilamino)-3-(2-metoxi-2-metilpropil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
333	2-ciclobutil-1-(8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etanona
334	8-(dimetilamino)-3-(2-etoxipropil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
335	8-(dimetilamino)-3-(2-etoxipropil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
336	8-(dimetilamino)-3-(3-metoxi-3-metilbutil)-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
337	8-(5-clorotiofen-2-il)-8-(dimetilamino)-3-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
338	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-etoxibutan-1-ona
339	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-etoxibutan-1-ona
340	8-(dimetilamino)-3-(2-metoxi-2-metilpropil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
341	3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
342	Ciclobutil-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metanona
343	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-metilpropan-1-ona
344	1-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
345	[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1-metoxiciclopropil)-metanona
346	[3-(2-ciclobutiletil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-metilamina
347	8-(dimetilamino)-3-(2-tetrahidropiran-4-iletil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
348	8-(dimetilamino)-8-fenil-3-(2-tetrahidropiran-4-iletil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
349	1-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
350	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iletanona
351	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-2-tetrahidropiran-4-iletanona
352	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
353	1-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
354	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-(1-metoxiciclobutil)-propan-1-ona
355	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-(1-metoxiciclobutil)-propan-1-ona
356	[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-(1-metoxiciclopropil)-metanona
357	1-[8-(dimetilamino)-2-oxo-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
358	[3-[(1-metoxiciclopropil)-metil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
359	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
360	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
361	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-metil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
362	1-[3-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-oxopropil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
363	1-[3-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-oxopropil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
364	1-(8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-ciclopropiletanona
365	Ciclopropil-(8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-metanona
366	1-(8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-metilbutan-1-ona
367	1-(8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-ciclopropilpropan-1-ona
368	1-(8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-4-metoxi-4-metilpentan-1-ona
369	[3-[(1-metoxiciclopropil)-metil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-8-il]-dimetilamina
370	8-(dimetilamino)-3-(3-metilbutil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
371	1-[3-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-oxopropil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
372	1-[3-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-oxopropil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
373	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-(1-metoxiciclopropil)-etanona
374	1-(8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-(1-metoxiciclopropil)-etanona
375	1-(8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-2-ciclobutiletanona
376	8-dimetilamino-3-(3-metilbutil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
377	8-dimetilamino-3-(2-metilpropil)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
378	8-dimetilamino-3-(2-metilpropil)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
379	(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-[1-(metoximetil)-ciclopropil]-metanona
380	1-(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
381	(8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-2-il)-[1-(metoximetil)-ciclobutil]-metanona
382	(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-(1-metoxiciclobutil)-metanona

383	(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-[1-(metoximetil)-ciclopropil]-metanona
384	1-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
385	(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-[1-(metoximetil)-ciclobutil]-metanona
386	8-dimetilamino-3-[2-(1-metoxiciclopil)-etil]-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
387	8-dimetilamino-3-[2-(1-metoxiciclopil)-etil]-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
388	1-(8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-(1-metoxiciclobutil)-etanona
389	1-(8-butil-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2-tetrahidrofurano-3-iletanona
390	(8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-(1-metoxiciclobutil)-metanona
391	[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-[1-(metoximetil)-ciclopropil]-metanona
392	[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-[1-(metoximetil)-ciclobutil]-metanona
393	1-[8-dimetilamino-8-(5-metiltiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
394	5-(8-dimetilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanonitrilo
395	5-(8-dimetilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-2,2-dimetil-5-oxopentanonitrilo
396	[8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-[1-(metoximetil)-ciclopropil]-metanona
397	[8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-[1-(metoximetil)-ciclobutil]-metanona
398	1-[8-(5-clorotiofen-2-il)-8-dimetilamino-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-2,2-dimetilpropan-1-ona
399; 400	8-butil-8-(dimetilamino)-3-(2-tetrahidrofurano-3-ilet)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
401; 402	1-[2-[8-butil-8-(dimetilamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclopropano-1-carbonitrilo
403; 404	1-[2-[8-butil-8-(dimetilamino)-2-oxo-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etil]-ciclobutano-1-carbonitrilo
405	1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-(1-metoxiciclopil)-propan-1-ona
406	8-butil-8-(dimetilamino)-3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
407	[8-(dimetilamino)-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-[1-(metoximetil)-ciclobutil]-metanona
408	2-ciclopropil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona
409; 410	8-butil-8-(dimetilamino)-3-[2-(oxetan-3-il)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
411	[8-(dimetilamino)-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-[1-(metoximetil)-ciclopropil]-metanona
412	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-(1-metoxiciclopil)-propan-1-ona
413	8-butil-8-(dimetilamino)-3-[2-(1-metoxiciclobutil)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
414	2-ciclobutil-1-[8-(dimetilamino)-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-etanona
415	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-propan-1-ona
416	1-[8-(dimetilamino)-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metilbutan-1-ona
417	8-(dimetilamino)-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-(3-metoxi-3-metilbutil)-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
418	1-[8-dimetilamino-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-azaspiro[4.5]decan-3-il]-3-metoxi-3-metilbutan-1-ona
419	3-metoxi-1-(8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-propan-1-ona
420	2-ciclobutil-1-(8-metilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etanona
421	8-(dimetilamino)-8-(5-fluorotiofen-2-il)-3-[2-(1-metoxiciclopil)-etil]-3-azaspiro[4.5]decan-2-ona
422	2-ciclopropil-1-(8-metilamino-8-fenil-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-etanona
423	3-metil-1-(8-metilamino-8-tiofen-2-il-3-azaspiro[4.5]decan-3-il)-butan-1-ona
424	8-ciclopentil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decano
425	8-(5-cloro-2-tiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-dimetilamina
426	[8-(5-fluorotiofen-2-il)-2-azaspiro[4.5]dec-8-il]-dimetilamina
427; 428	8-(azetidín-1-il)-8-(2-tienil)-3-azaspiro[4.5]decano
429; 430	8-azetidín-1-il-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decano
431	8-dimetilamino-8-fenil-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona
432; 433	8-butil-8-dimetilamino-2-azaspiro[4.5]decan-3-ona

en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable.

- 5 12. Un medicamento que contiene al menos un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato

fisiológicamente aceptable, y opcionalmente aditivos y/o sustancias auxiliares adecuados y/u opcionalmente compuestos activos adicionales.

13. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable para el uso en el tratamiento de dolor.

14. Un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11 en forma de un estereoisómero individual o mezcla del mismo, el compuesto libre y/o su sal y/o solvato fisiológicamente aceptable para el uso en el tratamiento de estados de ansiedad, de estrés y síndromes asociados con estrés, depresiones, epilepsia, enfermedad de Alzheimer, demencia senil, disfunciones cognitivas generales, trastornos del aprendizaje y la memoria (como nootrópico), síntomas de abstinencia, consumo abusivo y dependencia de alcohol y/o drogas fármacos y/o medicamentos, disfunciones sexuales, enfermedades cardiovasculares, hipotensión, hipertensión, acúfenos, prurito, migraña, deterioro de la audición, ausencia de motilidad intestinal, deterioro en la ingesta de alimentos, anorexia, obesidad, trastornos locomotores, diarrea, caquexia, incontinencia urinaria o como relajante muscular, anticonvulsivo o anestésico o para coadministración en tratamiento con un analgésico opioide o con un anestésico, para diuresis o antinatriuresis, ansiólisis, para modulación de la actividad motora, para modulación de la secreción de neurotransmisores y tratamiento de enfermedades neurodegenerativas asociadas con los mismos, para tratamiento de síntomas de abstinencia y/o para reducción de la adicción potencial de opioides.

20