(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 683 153**

(51) Int. CI.:

C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 31/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2011 PCT/JP2011/071446**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **29.03.2012 WO12039414**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2011 E 11826859 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018 EP 2620436**

(54) Título: **Profármaco derivado de carbamoil piridona policíclica sustituida**

(30) Prioridad:

24.09.2010 JP 2010213012

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2018

(73) Titular/es:

SHIONOGI & CO., LTD. (100.0%)
1-8, Doshomachi 3-chome Chuo-ku Osaka-shi Osaka-shi, Osaka 5410045, JP

(72) Inventor/es:

TAKAHASHI, CHIKA;
MIKAMIYAMA, HIDENORI;
AKIYAMA, TOSHIYUKI;
TOMITA, KENJI;
TAODA, YOSHIYUKI;
KAWAI, MAKOTO;
ANAN, KOSUKE;
MIYAGAWA, MASAYOSHI y
SUZUKI, NAOYUKI

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

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

Profármaco derivado de carbamoil piridona policíclica sustituida

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a derivados de carbamoilpiridona policíclicos sustituidos que tienen actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP, profármacos de los mismos y composiciones farmacéuticas que los incluyen.

[Antecedentes de la técnica]

La gripe es una enfermedad infecciosa respiratoria aguda causada por la infección con un virus de la gripe. En Japón, se comunican millones de pacientes con síntomas de gripe cada invierno y la gripe va acompañada de una alta morbilidad y mortalidad. La gripe es una enfermedad particularmente importante en las poblaciones de alto riesgo, tales como bebés y ancianos, la tasa de complicaciones por neumonía es elevada en ancianos y en muchos casos en ancianos fallecen a causa de la gripe.

Como fármacos antigripales, se conocen el Symmetrel (nombre comercial: Amantadine) y Flumadine (nombre comercial: Rimantadine) que inhiben el proceso de desnucleación de un virus y Oseltamivir (nombre comercial: Tamiflu) y Zanamavir (nombre comercial: Relenza) que son inhibidores de neuraminidasa que suprimen la gemación y liberación del virus de una célula. Sin embargo, debido a los problemas de aparición de cepas resistentes y de efectos secundarios y al temor de una epidemia mundial de un nuevo tipo de virus de la gripe que tenga una alta patogenicidad y mortalidad, es deseable el desarrollo de un fármaco antigripal que tenga un nuevo mecanismo.

Ya que la endonucleasa dependiente de CAP, que es una enzima procedente del virus de la gripe, es esencial para la proliferación del virus y tiene una actividad enzimática específica del virus que no posee el hospedador, se cree que la endonucleasa es adecuada como diana para un fármaco antigripal. La endonucleasa dependiente de CAP tiene un precursor de ARNm como sustrato y tiene la actividad endonucleasa de producir un fragmento de 9 a 13 bases que incluye una estructura de CAP (que no incluye el número de bases de la estructura de CAP). Este fragmento funciona como cebador para una ARN polimerasa vírica y se usa para sintetizar ARNm que codifica una proteína vírica. Es decir, se cree que una sustancia que inhiba la endonucleasa dependiente de CAP inhibirá la síntesis de una proteína vírica mediante la inhibición del ARNm vírico y, como resultado, inhibirá la proliferación vírica.

Como sustancia que inhibe a la endonucleasa dependiente de CAP, se ha informado acerca de flutimida (Documento de patente 1 y Documentos no de patente 1 y 2) y del ácido 2,4-dioxobutanoico 4-sustituido (Documentos no de patente 3 a 5) y similares, pero aún no han llegado al uso clínico como fármacos antigripales. Además, Los documentos de patente 2 a 16 y el documento no de patente 6 describen compuestos que tienen una estructura similar a la de la presente invención como compuestos que tienen actividad inhibidora de integrasa, sin embargo, los documentos no describen una endonucleasa dependiente de CAP. Además, el documento de patente 17 describe una invención que se refiere a "derivado de carbamoilpiridona policíclico sustituido" que tiene actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP, que se ha presentado por los solicitantes, pero no describe el profármaco relativo a la presente invención.

[Documentos de la técnica anterior]

[Documentos de patente]

[Documento de patente 1] Memoria descriptiva del documento GB n.º 2280435
[Documento de Patente 2] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2007/049675
[Documento de Patente 3] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2006/088173
[Documento de Patente 4] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2006/066414
[Documento de Patente 5] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2005/092099
[Documento de Patente 6] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2005/087766
[Documento de Patente 7] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2005/016927
[Documento de Patente 8] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2004/024078
[Documento de Patente 9] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2006/116764
[Documento de Patente 10] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/011818
[Documento de Patente 11] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/011816
[Documento de Patente 12] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/011819
[Documento de Patente 13] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/011815
[Documento de Patente 14] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/011814
[Documento de Patente 15] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/011812
[Documento de Patente 16] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2011/011483
[Documento de Patente 17] Folleto de la Publicación Internacional n.º 2010/147068

[Documentos no de patente]

[DOCUMENTO NO DE PATENTE 1] Tetrahedron Lett 1995, 36 (12), 2005
[DOCUMENTO NO DE PATENTE 2] Tetrahedron Lett 1995, 36 (12), 2009
[DOCUMENTO NO DE PATENTE 3] Antimicrobial Agents And Chemotherapy, diciembre de 1994, págs. 2827-2837
[DOCUMENTO NO DE PATENTE 4] Antimicrobial Agents And Chemotherapy, mayo de 1996, págs. 1304-1307
[DOCUMENTO NO DE PATENTE 5] J. Med. Chem. 2003, 46, 1153-1164
[DOCUMENTO NO DE PATENTE 6] Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 (2007) 5595-5599

[Sumario de la invención]

[Problemas a resolver con la invención]

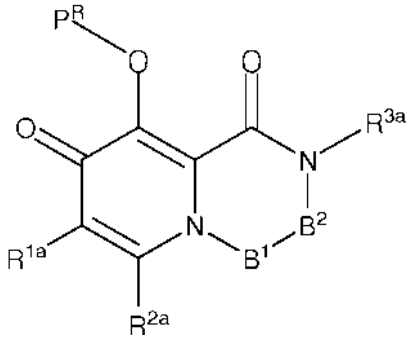
Un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que tengan actividad antivírica, especialmente, inhibidora de la actividad de crecimiento del virus de la gripe. Otro objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que se absorban de manera eficaz en el cuerpo tras su administración y que muestren un alto efecto farmacológico mediante su conversión en un profármaco de un compuesto usado para administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral). Más preferentemente, la invención proporciona compuestos y un medicamento que contiene los mismos que inhibe el aumento del virus de la gripe mostrando actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP tras su administración *in vivo*.

[Medios para resolver los problemas]

La presente invención proporciona las invenciones mostradas a continuación.

(Artículo 1) Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula química 1]



(I)

, una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable:

(donde
P^R es un grupo para formar un profármaco tal como se define en el siguiente artículo 21;

R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

$-Z-N(R^{A1})(R^{A2})$,

$-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4})$,

-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-S-R^{A9},

-Z-SO_2-R^{A10},

-Z-S(=O)-R^{A11},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16}),

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19}),

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(donde cada uno de R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A14}, R^{A15}, R^{A16}, R^{A17}, R^{A18}, R^{A19}, R^{A20}, y R^{A21} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{A4}, R^{A6}, R^{A10} y R^{A11} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{A1} y R^{A2}, R^{A15} y R^{A16}, y R^{A18} y R^{A19} puede unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo,
cada uno de R^{A22} y R^{A23} es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o R^{A22} y R^{A23} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado);
R^{2a} es hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2},

-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4},

-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6},

-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8}),

-Z-N(R^{B9})(R^{B10}),

o

-Z-SO_2-R^{B11}

(donde cada uno de R^{B1}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9} y R^{B10} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{B2} y R^{B11} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{B7} y R^{B8}, y R^{B9} y R^{B10} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado);
R^{3a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2},

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}),

-Z-N(R^{C9})(R^{C10}),

-Z-SO_2-R^{C11},

o

-Z-N(R^{C12})-O-C(=O)-R^{C13}

(donde cada uno de R^{C1}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10}, R^{C12} y R^{C13} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{C2} y R^{C11} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada R^{C7} y R^{C8}, y R^{C9} y R^{C10} puede unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado) y;

a) o B^1 o B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y el otro es NR^{7a} o
b) B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

cada uno de R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo xi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclo xicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo xi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclo xicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1}

-Z-S(=O)-R^{D2},

-Z-SO_2-R^{D3},

-C(=O)-C(=O)-R^{D4},

-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),

-Z-CH_2-R^{D10},

-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12},

o

-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}, o

R^{5a} y R^{6a} pueden unirse para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (donde cada uno de R^{D1}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13} y R^{D14} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{D2} y R^{D3} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada R^{D7}, R^{D8}, y R^{D10} es independientemente grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{D5} y R^{D6} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo,
Y es alquileno inferior lineal o ramificado y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado) y
R^{D5} y R^{D6} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo;

1) cuando B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a},
R^{3a} y R^{7a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D,
2) cuando B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$,
R^{3a} y R^{6a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D o
3) cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

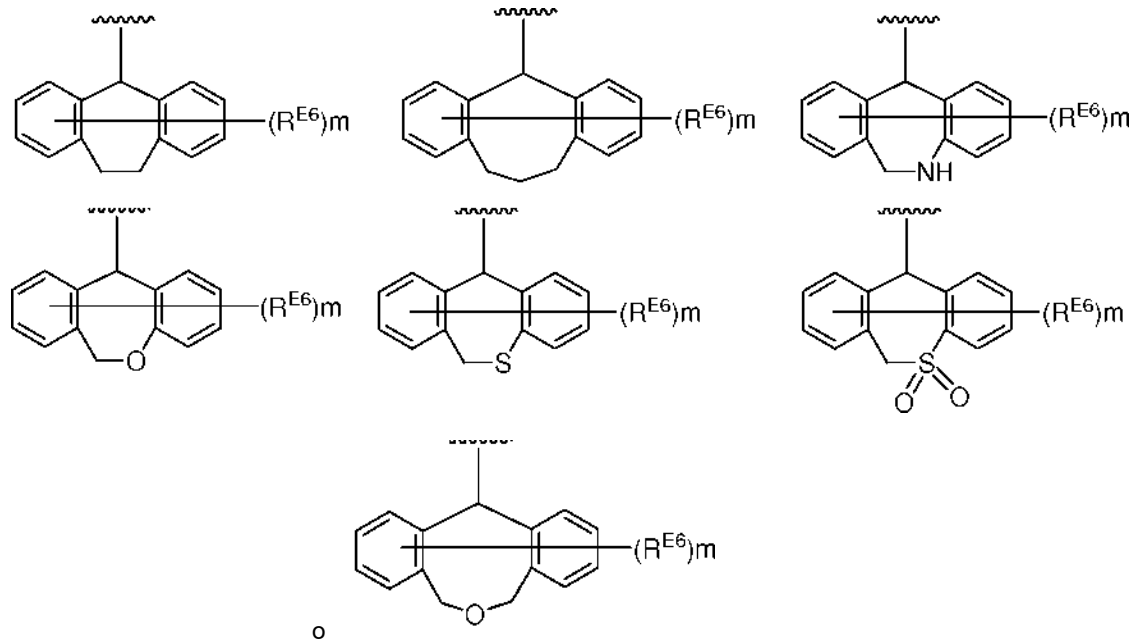
R^{8a} y R^{10a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D o
R^{3a} y R^{11a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con

el grupo de sustituyentes D;
donde
cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$ y R^{9a} es hidrógeno y R^{11a} es hidrógeno,

i) o R^{8a} o R^{10a} es

-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3}),
-Y-S-R^{E4},
-Z-CH_2-R^{E5},
o un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 2]



o

(donde cada R^{E1} y R^{E2} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E3} se selecciona entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E4} se selecciona entre un grupo sustituyente que consiste en alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E5} es un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E6} se selecciona entre el grupo de sustituyentes C,
m es un número entero de 0 o 1 o más, con la condición de que cada R^{E6} es el mismo o diferentes grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes C,
Y es alquileno inferior lineal o ramificado y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado) y

ii) el otro de R^{8a} o R^{10a} es
hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo

opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{F1},

-C(=O)-C(=O)-R^{F2},

o

-C(=O)-N(R^{F3})(R^{F4})

(donde cada uno de R^{F1}, R^{F2}, R^{F3}, y R^{F4} se selecciona independientemente entre un grupo sustituyente que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y
Y es alquileno inferior lineal o ramificado);
con la condición de que se excluyen los siguientes c) y d)

c) R^{5a}, R^{6a} y R^{7a} son todos hidrógenos.
d) R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son todos hidrógenos.

Grupo de sustituyentes C: halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, alquiniloxi inferior, alquiltio inferior, hidroxialquilo inferior, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, un grupo heterocíclico sustituido con oxo, alquiloxi inferior carbociclo, alquilo inferior carbocicloxi, alquiloxi inferior carbociclo alquilo inferior, alquiloxi inferior heterociclo, alquilo inferior heterocicloxi, alquiloxi inferior heterociclo alquilo inferior, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior halógeno, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilamino inferior;
Grupo de sustituyentes D: halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, alquiloxi inferior carbociclo, alquiloxi inferior heterociclo, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C).

(Artículo 2) El compuesto de acuerdo con el artículo 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-S-R^{A9},

-Z-SO_2-R^{A10},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A20}, R^{A21}, R^{A22}, R^{A23} y Z son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 3) El compuesto de acuerdo con el artículo 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A22}, R^{A23} y Z son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 4) El compuesto de acuerdo con el artículo 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2} y Z son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 5) El compuesto de acuerdo con el artículo 1, o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, donde R^{1a} es hidrógeno, o carboxi.

(Artículo 6) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 5 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{2a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o

-Z-N(R^{B9})(R^{B10})

(el grupo de sustituyentes C, R^{B9}, R^{B10} y Z son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 7) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 5 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{2a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(el grupo de sustituyentes C es igual al del artículo 1).

(Artículo 8) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2},

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}),

o

-Z-N(R^{C9})(R^{C10})

(el grupo de sustituyentes C, R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10} y Z son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 9) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
(el grupo de sustituyentes C es igual al del artículo 1).

(Artículo 10) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,

donde B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y
cada uno de R^{5a}, R^{6a} y R^{7a} es independientemente hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclоxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclоxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclоxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclоxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

-Z-S(=O)-R^{D2},

-Z-SO_2-R^{D3},Ce

-C(=O)-C(=O)-R^{D4},

-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),

-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12},

o

-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}

(el grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13}, R^{D14}, Y y Z son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 11) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,

donde B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$,
R^{5a} es hidrógeno,
R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y
R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o
-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

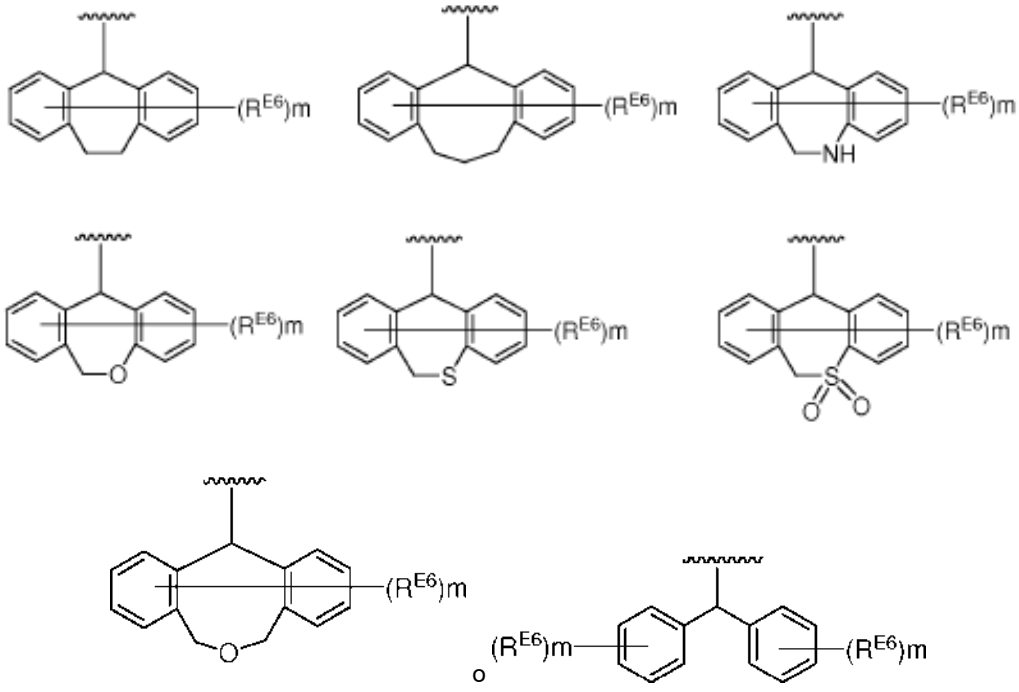
(el grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son iguales a los del artículo 1).
(Artículo 12) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,

donde B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a},
R^{5a} es hidrógeno,
R^{6a} es hidrógeno, o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y
R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

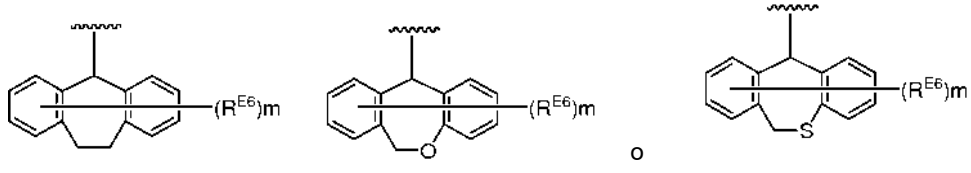
(el grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son iguales a los del artículo 1).
(Artículo 13) El compuesto de acuerdo con los artículos 11 o 12 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{7a} es un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 3]



(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).
(Artículo 14) El compuesto de acuerdo con el artículo 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{1a} es hidrógeno o carboxi,
R^{2a} es hidrógeno,
R^{3a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
B^1 es NR^{7a} y B^2 es CH_2 y R^{7a} es un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 4]

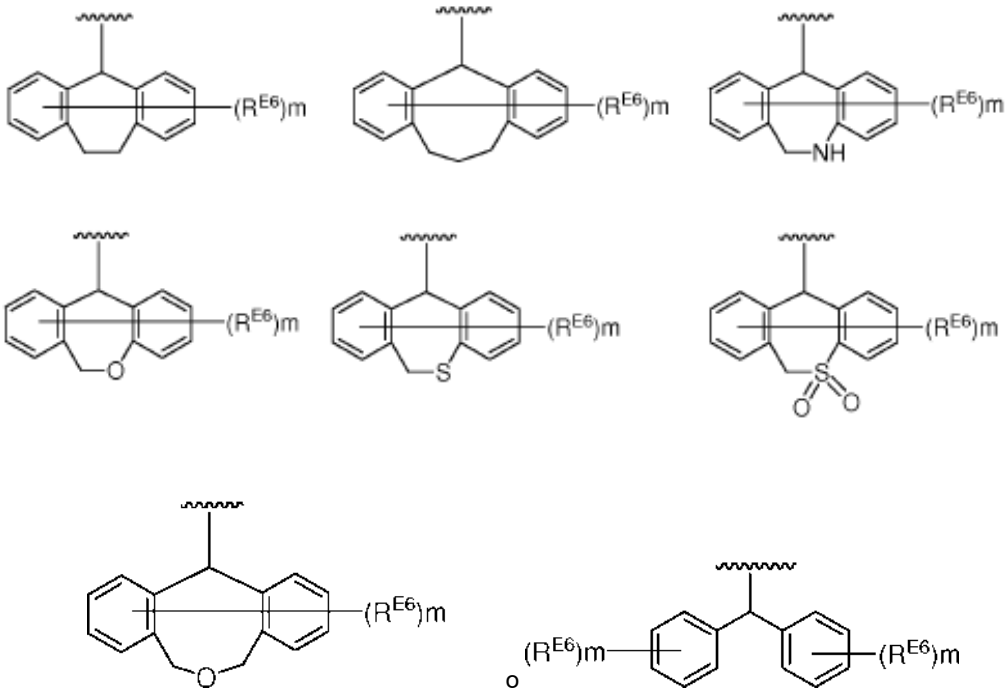


(donde el grupo de sustituyentes C, R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).
(Artículo 15) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,

donde B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,
R^{9a} es hidrógeno y R^{11a} es hidrógeno y

i) o R^{8a} o R^{10a} es
un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 5]



(donde R^{E6} and m son iguales a los del artículo 1); y
ii) el otro de R^{8a} o R^{10a} es
hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(el grupo de sustituyentes C es el igual al del artículo 1).

(Artículo 16) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a},
R^{6a} es hidrógeno,
R^{3a} y R^{7a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D y
R^{5a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},
-C(=O)-C(=O)-R^{D2},
o
-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

(donde R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, Y, el grupo de sustituyentes C y el grupo de sustituyentes D son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 17) El compuesto de acuerdo con el artículo 16 o la sal del mismo o el solvato del mismo

farmacéuticamente aceptable,
donde R^{5a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (donde el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).
(Artículo 18) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,
R^{9a} es hidrógeno, y R^{10a} es hidrógeno,
R^{3a} y R^{11a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D y
R^{8a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},
-C(=O)-C(=O)-R^{D2},
o
-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

(donde R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, Y, el grupo de sustituyentes C y el grupo de sustituyentes D son iguales a los del artículo 1).

(Artículo 19) El compuesto de acuerdo con el artículo 18 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde R^{8a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (donde el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).
(Artículo 20) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 16 a 19 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde el grupo de sustituyentes D es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (donde el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).
(Artículo 21) El compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 20, o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptable,
donde P^R es un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas a) a y):

a) -C(=O)-P^{R0},
b) -C(=O)-P^{R1},
c) -C(=O)-L-P^{R1},
d) -C(=O)-L-O-P^{R1},
e) -C(=O)-L-O-L-O-P^{R1},
f) -C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1},
g) -C(=O)-O-P^{R2},
h) -C(=O)-N(P^{R2})$_2$,
i) -C(=O)-O-L-O-P^{R2},
j) -CH_2-O-P^{R3},
k) -CH_2-O-L-O-P^{R3},
l) -CH_2-O-C(=O)-P^{R3},
m) -CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3},
n) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3},
o) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3},
p) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3},
q) -CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})$_2$,
r) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3},
s) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})$_2$,
t) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3},
u) -CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3},
v) -CH_2-O-P(=O)(-OH)$_2$,
w) -CH_2-O-P(=O)(-OBn)$_2$,
x) -CH_2-P^{R4} (salvo por un grupo bencilo)

y) $-C(=N^{+}P^{R5}{}_2)(-NP^{R5}{}_2)$

(donde L es alquileno inferior lineal o ramificado, K es hidrógeno o alquilo inferior lineal o ramificado,
P^{R0} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R1} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R2} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R3} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, o alquilsililo inferior,
P^{R4} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F y
P^{R5} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F.
Grupo de sustituyentes F; oxo, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior carbociclo, alquilcarbonilo inferior, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxi inferior, ciano y nitro).
(Artículo 22) Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.
(Artículo 23) El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con el artículo 22 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la actividad de la gripe.
(Artículo 24) El compuesto de uno cualquiera de los artículos 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con el artículo 22 para su uso en un método de tratamiento de la gripe que comprende endonucleasa dependiente de CAP.
(Artículo 25) La composición farmacéutica de acuerdo con el artículo 22 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la enfermedad infecciosa de la gripe.
(Artículo 26) Un inhibidor de endonucleasa dependiente de CAP que contiene un compuesto de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

La presente invención proporciona además un método para tratar o prevenir la enfermedad infecciosa de la gripe usando el profármaco de compuesto y el compuesto que muestra actividad antigripal. La presente invención proporciona además un compuesto parental del profármaco de compuesto. El compuesto parental es eficaz como agente antigripal o como agente intermedio del profármaco de compuesto.

[Efecto de la invención]

El compuesto de acuerdo con la presente invención tiene actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP. El compuesto más preferido es un profármaco, y el profármaco se convierte en un compuesto parental que tiene actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de CAP *in vivo* tras su administración, por lo tanto, es eficaz como agente terapéutico y/o como agente preventivo para la enfermedad infecciosa de la gripe.

[Breve descripción de las figuras]

[Figura 1] La figura 1 es un resultado de la medición de cambios en la concentración plasmática del ejemplo de referencia 301, para el compuesto del ejemplo 114 obtenido convirtiendo en profármaco el compuesto del ejemplo de referencia 301 que es un compuesto parental, tras la administración oral a ratas en condiciones sin ayuno.
[Figura 2] La figura 2 es una gráfica que muestra la media de los cambios en la concentración plasmática cuando la medición mostrada en la figura 1 se efectúa tres veces.
[Figura 3] La figura 3 es un resultado de la medición de cambios en la concentración plasmática del ejemplo de referencia 301, para el compuesto del ejemplo 204 obtenido convirtiendo en profármaco el compuesto del ejemplo de referencia 301 que es un compuesto parental, tras la administración oral a ratas en condiciones sin ayuno.
[Figura 4] La figura 4 es una gráfica que muestra la media de los cambios en la concentración plasmática cuando la medición mostrada en la figura 3 se efectúa tres veces.

[Mejor modo de llevar a cabo la invención]

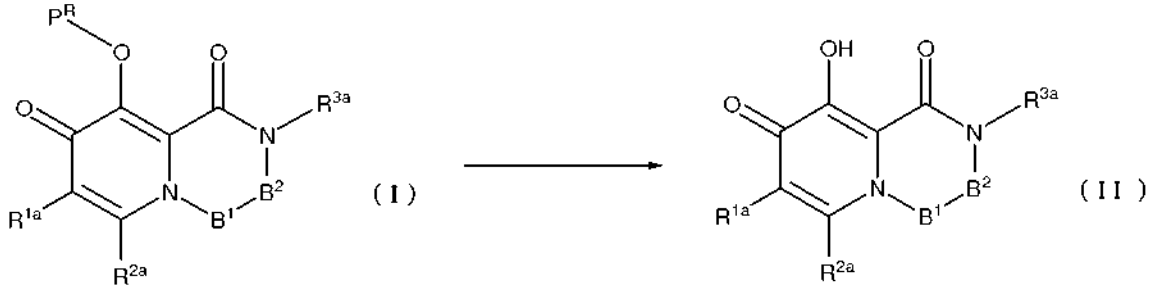
A continuación se explica el significado de cada término usado en la presente descripción. Cada término se usa en un sentido unificado y se usa en el mismo sentido cuando se usa en solitario o cuando se usa junto con otro término.

"Opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" significa que una posición arbitraria puede sustituirse con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes C.

"Opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D" y "opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" son también como se ha descrito anteriormente.

"Profármaco" en la presente memoria descriptiva se refiere a un compuesto representado por la fórmula (I) en la siguiente fórmula de reacción:

[Fórmula química 6]



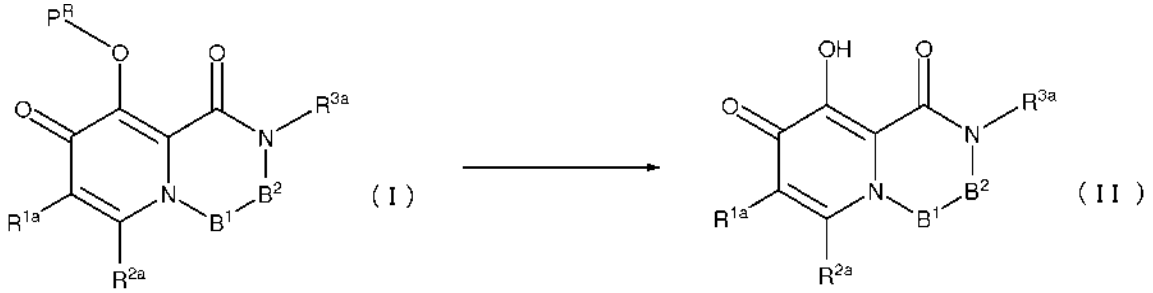
(donde cada símbolo es el mismo que el del artículo 1)
o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptable del mismo y significa un compuesto que muestra actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap (CEN) y/o efecto inhibidor de la CPE convirtiéndose en un compuesto representado por la fórmula (II) mediante una reacción de descomposición provocada por enzimas que metabolizan el fármaco, hidrolasas, ácidos gástricos, enterobacterias, etc. en condiciones fisiológicas *in vivo*.

El profármaco más preferentemente significa un compuesto en el que la biodisponibilidad y/o AUC (área por debajo de la curva de concentración en sangre) en administración *in vivo* se aumenta más que aquellos del compuesto representado por la fórmula (II).

Por lo tanto, el profármaco es absorbido de manera eficiente por el cuerpo en el estómago y/o el intestino tras la administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral), convertido después en el compuesto representado por la fórmula (II). Por lo tanto, el profármaco preferentemente muestra un efecto de tratamiento y/o prevención de la gripe mayor que el del compuesto representado por la fórmula (II).

"Grupo para formar un profármaco" en la presente memoria descriptiva se refiere a un grupo "P^R" en la formula (I), en la siguiente fórmula de reacción:

[Fórmula química 7]



(donde cada símbolo es el mismo que el del artículo 1)
y el grupo -OP^R se convierte en grupo -OH en la formula (II) mediante una reacción de descomposición provocada por enzimas metabolizadoras de fármacos, hidrolasas, ácidos gástricos, enterobacterias, etc., en condiciones fisiológicas *in vivo*. “Grupo para formar un profármaco” más preferentemente significa un grupo aumenta la biodisponibilidad y/o AUC (área por debajo de la curva de concentración en sangre) del compuesto representado por la fórmula (II) al ser añadido al compuesto representado por la fórmula (II).

Los ejemplos de grupo para formar un profármaco incluyen los grupos descritos en Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985) y suministrado por The British Library - "The world’s Knowledge".
El grupo "P^R" en el grupo -OP^R en la fórmula (I) puede ser un grupo convertido en grupo -OH *in vivo*. Es un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas a) a y).

a) -C(=O)-P^{R0},
b) -C(=O)-P^{R1},
c) -C(=O)-L-P^{R1},
d) -C(=O)-L-O-P^{R1},
e) -C(=O)-L-O-L-O-P^{R1},
f) -C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1},
g) -C(=O)-O-P^{R2},
h) -C(=O)-N(P^{R2})$_2$,
i) -C(=O)-O-L-O-P^{R2},
j) -CH_2-O-P^{R3},
k) -CH_2-O-L-O-P^{R3},
l) -CH_2-O-C(=O)-P^{R3},
m) -CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3},
n) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3},
o) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3},
p) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3},
q) -CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})$_2$,
r) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3},
s) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})$_2$,
t) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3},
u) -CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3},
v) -CH_2-O-P(=O)(-OH)$_2$,
w) -CH_2-O-P(=O)(-OBn)$_2$,
x) -CH_2-P^{R4} (excepto bencilo)
y) -C(=$N^+P^{R5}{}_2$)(-$NP^{R5}{}_2$)

(donde L es alquileno inferior lineal o ramificado,
K es hidrógeno, o alquilo inferior lineal o ramificado, P^{R0} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R1} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R2} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R3} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquilsililo inferior,
P^{R4} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F y
P^{R5} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F.

Grupo de sustituyentes F; oxo, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior carbociclo, alquilcarbonilo inferior, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxi inferior, ciano y nitro)

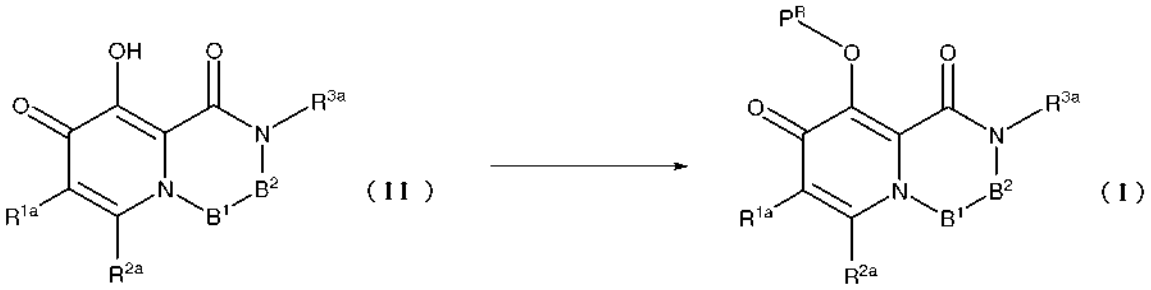
Como grupo para formar un profármaco, el grupo "P^R" en el grupo -OP^R en la fórmula (I) es preferentemente un grupo seleccionado entre los siguientes b), k), l) y m).

b) -C(=O)-P^{R1},
l) -CH_2-O-C(=O)-P^{R3},
m) -CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3},
n) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3},

(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

"Convertido en un profármaco" en la presente memoria descriptiva significa que , como se muestra en la siguiente fórmula de reacción:

[Fórmula química 8]



(donde cada symbol es el mismo que el del artículo 1)
un grupo hidroxi en la fórmula (II) o una sal del mismo o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se convierte en un grupo -OP^R.

"Compuesto original" en la presente memoria descriptiva significa un compuesto que es una fuente antes de sintetizar el “profármaco” y/o un compuesto liberado del “profármaco” mediante reacción por enzimas, ácido gástrico y similar en condiciones fisiológicas *in vivo* y específicamente significa un compuesto mostrado por la fórmula (II) o una sal del mismo o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptable.

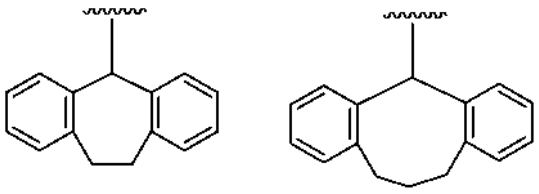
"Halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. Preferentemente es flúor, cloro y
"Alquilo inferior” significa alquilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono de 1 a 6, preferentemente un número de átomos de carbono de 1 a 4 y los ejemplos incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida de "alquilo inferior” incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo y n-pentilo. Los ejemplos de una realización más preferida incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo y *terc*-butilo.
"Alquenilo inferior” significa alquenilo lineal o ramificado con un número de átomos de 2 a 6, preferentemente un número de átomos de carbono de 2 a 4, que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, alquenilo inferior incluye vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo, butenilo, isobutenilo, prenilo, butadienilo, pentenilo, isopentenilo, pentadienilo, hexenilo, isohexenilo, hexadienilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida de "alquenilo inferior” incluyen vinilo, alilo, propenilo, isopropenilo y butenilo.
"Alquinilo inferior" incluye alquinilo lineal o ramificado con un número de átomos de carbono de 2 a 8, preferentemente un número de átomos de carbono de 3 a 6, que tiene uno o más triples enlaces en una posición arbitraria. Específicamente, alquinilo inferior incluye etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo, hexinilo, heptinilo, octinilo, etc. Estos además pueden tener un doble enlace en una posición arbitraria. Los ejemplos de una realización preferida de "alquinilo inferior " incluyen etinilo, propinilo, butinilo y pentinilo.

La parte alquilo inferior de "alquiloxi inferior", "alquilcarbonilo inferior”, "alquiloxicarbonilo inferior”, "alquilo inferior carbociclo”, "alquilo inferior heterociclo”, "alquilo inferior carbocicloxi”, "alquilo inferior heterocicloxi”, " halógeno alquilo inferior”, "alquiloxi inferior carbociclo", "alquiloxi inferior heterociclo", "halógeno alquiloxi inferior", "alquiloxi inferior alquilo inferior”, "alquiloxi inferior alquiloxi inferior", "alquilcarbonilo inferior”, "alquiloxicarbonilo inferior”, "alquilamino inferior", "alquilcarbonilamino inferior", "alquilaminocarbonilo inferior”, "alquilsulfonilo inferior”, "alquilsulfonilamino inferior", "alquiltio inferior", "hidroxi alquilo inferior”, "alquiloxi inferior carbociclo alquilo inferior”, "alquiloxi inferior heterociclo alquilo inferior”, "alquilcarboniloxi inferior", "alquilcarbonilamino inferior halógeno" y "alquilsulfinilo inferior” es la misma que el "alquilo inferior” como se ha descrito anteriormente.
La parte alquenilo inferior de "alqueniloxi inferior" es la misma que el "alquenilo inferior” como se ha descrito anteriormente.
La parte halógeno de "halógeno alquilo inferior”, "halógeno alquiloxi inferior" y "alquilcarbonilamino inferior halógeno" es la misma que el "halógeno". En el presente documento, una posición arbitraria en un grupo alquilo de "alquilo inferior”, "alquiloxi inferior" y "alquilcarbonilamino inferior" puede estar sustituida por el mismo o diferentes uno o varios átomos de halógeno, respectivamente.

"Grupo carbocíclico" o "carbociclo" significa grupo carbocíclico con un número de átomos de carbono de 3 a 20, preferentemente un número de átomos de carbono de 3 a 16, más preferentemente un número de átomos de carbono de 4 a 12 e incluye cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo y un grupo carbocíclico condensado no aromático, etc.
Específicamente, "cicloalquilo” es grupo carbocíclico of un número de átomos de carbono de 3 a 16, preferentemente un número de átomos de carbono de 3 a 12, más preferentemente un número de átomos de carbono de 4 a 8 y ejemplos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclononilo y ciclodecilo, etc.
Específicamente, "cicloalquenilo” incluye cicloalquenilo que tiene uno o más dobles enlaces en una posición arbitraria en el anillo cicloalquilo y ejemplos del mismo incluyen ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptinilo, ciclooctinilo y ciclohexadienilo, etc.

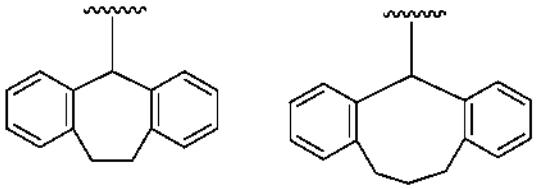
Específicamente, "arilo" significa un grupo carbocíclico aromático e incluye fenilo, naftilo, antrilo y fenantrilo, etc. y se prefiere de manera particular fenilo.
Específicamente, "grupo carbocíclico condensado no aromático" incluye un grupo en el que dos o más grupos cíclicos seleccionados entre "cicloalquilo", "cicloalquenilo" y "arilo" se condensan y ejemplos del mismo incluyen indanilo, indenilo, tetrahidronaftilo, fluorenilo, adamantilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 9]



etc.
Los ejemplos de una realización preferida de "grupo carbocíclico" o "carbociclo" incluyen cicloalquilo, arilo y un grupo carbocíclico condensado no aromático, los ejemplos incluyen específicamente ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, fenilo, naftilo y los grupos mostrados a continuación

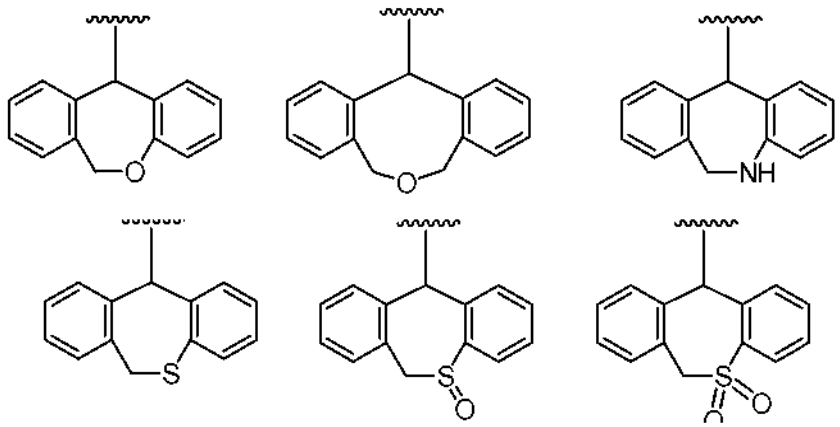
[Fórmula química 10]



etc.
La parte carbocíclica de "alquilo inferior carbociclo", "alquiloxi inferior carbociclo", "alquilo inferior carbocicloxi", "carbociclocarbonilo", "carbocicloxi", "carbocicloxicarbonilo" y "alquiloxi inferior carbociclo alquilo inferior" es la misma que la del "grupo carbocíclico" o el "carbociclo" tal como se ha descrito anteriormente.

"Grupo heterocíclico" o "heterociclo" incluye un grupo heterocíclico tal como heteroarilo, un grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico bicíclico condensado, un grupo heterocíclico tricíclico condensado, un grupo heterocíclico tetracíclico condensado, etc., que tienen uno o más heteroátomos iguales o diferentes seleccionados arbitrariamente entre O, S y N en un anillo.
Específicamente, "heteroarilo" incluye un grupo cíclico aromático de 5 a 6 miembros tal como pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazolilo, triazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isooxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isotiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, etc.
Específicamente, "grupo heterocíclico no aromático" incluye un grupo heterocíclico no aromático de 4 a 8 miembros tal como dioxanilo, tiiranilo, oxiranilo, oxetanilo, oxatiolanilo, azetidinilo, tianilo, tiazolidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidilo, piperazinilo, morfolinilo, morfolino, tiomorfolinilo, tiomorfolino, dihidropiridilo, tetrahidropiridilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo, tetrahidrotiazolilo, tetrahidroisotiazolilo, dihidrooxazinilo, hexahidroazepinilo, tetrahidrodiazepinilo, tetrahidropiridazinilo, hexahidropirimidinilo, dioxolanilo, dioxolilo, oxabicicloheptanilo, etc.
Específicamente, "grupo heterocíclico bicíclico condensado" incluye un grupo cíclico que incluye al menos un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 4 a 8 miembros tal como indolilo, isoindolilo, indazolilo, indolizinilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, purinilo, pteridinilo, benzopiranilo, benzoimidazolilo, benzotriazolilo, benzoisooxazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, isobenzofurilo, benzotienilo, benzotriazolilo, tienopiridilo, tienopirrolilo, tienopirazolilo, tienopirazinilo, furopirrolilo, tienotienilo, imidazopiridilo, pirazolopiridilo, tiazolopiridilo, pirazolopirimidinilo, pirazolotrianizilo, piridazolopiridilo, triazolopiridilo, imidazotiazolilo, pirazinopiridazinilo, quinazolinilo, quinolilo, isoquinolilo, naftiridinilo, dihidrotiazolopirimidinilo, tetrahidroquinolilo, tetrahidroisoquinolilo, dihidrobenzofurilo, dihidrobenzoxazinilo, dihidrobenzoimidazolilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofurilo, benzodioxolilo, benzodioxonilo, cromanilo, cromenilo, octahidrocromenilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidrobenzooxezinilo, dihidrobenzodioxepinilo, dihidrotienodioxinilo, etc.
Específicamente, "grupo heterocíclico tricíclico condensado" incluye un grupo cíclico que incluye al menos un grupo heterocíclico aromático o no aromático de 4 a 8 miembros tal como carbazolilo, acridinilo, xantenilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, dibenzofurilo, imidazoquinolilo, tetrahidrocarbazolilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 11]



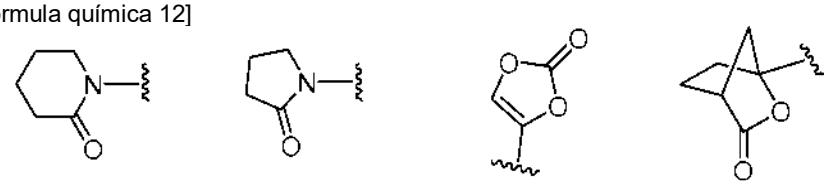
etc.

Los ejemplos de una realización preferida de "un grupo heterocíclico" incluyen heteroarilo de 5 a 6 miembros, un grupo heterocíclico no aromático y un grupo heterocíclico tricíclico condensado.

La parte heterocíclica de "alquilo inferior heterociclo", "alquiloxi inferior heterociclo", "alquilo inferior carbocicloxi", "heterociclocarbonilo", "heterocicloxi", "heterocicloxicarbonilo" y "alquiloxi inferior heterociclo alquilo inferior" es la misma que la de "un grupo heterocíclico" o el "heterociclo" como se ha descrito anteriormente.

"Grupo heterocíclico sustituido con oxo" significa "un grupo heterocíclico" como se ha descrito anteriormente, sustituido con oxo como se muestra a continuación. Los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 12]

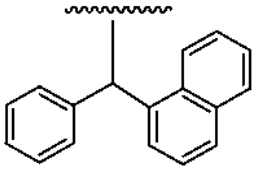


son ejemplos.

"Alquileno inferior lineal o ramificado" es "alquilo inferior" divalente tal como se ha descrito anteriormente e incluye, por ejemplo, metileno, etileno, propileno, butileno, isobutileno, pentileno, dimetilmetileno, etilmetilmetileno, 1,2-dimetiletileno, etc.

Los ejemplos de "alquiloxi inferior" incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi, *terc*-butiloxi, isobutiloxi, *sec*-butiloxi, pentiloxi, isopentiloxi, hexiloxi, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metoxi, etoxi, propiloxi, isopropiloxi y *terc*-butiloxi.
Los ejemplos de "alquilcarbonilo inferior" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, *terc*-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, *sec*-butilcarbonilo, pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, hexilcarbonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo y propilcarbonilo.
Los ejemplos de "alquiloxicarbonilo inferior" incluyen metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, propiloxicarbonilo, isopropiloxicarbonilo, *terc*-butiloxicarbonilo, isobutiloxicarbonilo, *sec*-butiloxicarbonilo, pentiloxicarbonilo, isopentiloxicarbonilo, hexiloxicarbonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo y propiloxicarbonilo.
"Alquilo inferior carbociclo" representa alquilo inferior sustituido con uno, dos o más grupo carbocíclicos y los ejemplos de "alquilo inferior carbociclo" incluyen bencilo, fenetilo, fenilpropinilo, benzhidrilo, tritilo, ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo, naftilmetilo, un grupo mostrado a continuación

[Fórmula química 13]

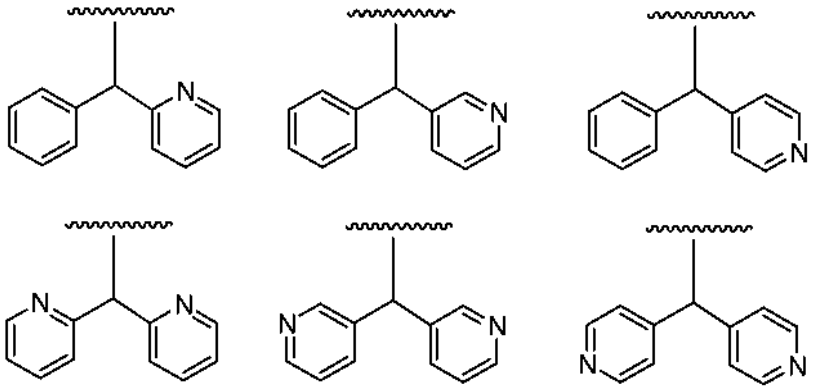


etc.

Los ejemplos de una realización preferida incluyen bencilo, fenetilo y benzhidrilo.

"Alquilo inferior heterociclo" representa alquilo inferior sustituido con uno, dos o más grupos heterocíclicos y también incluye alquilo inferior heterociclo en el que la parte alquilo está sustituida con un grupo carbocíclico. Los ejemplos de "alquilo inferior heterociclo" incluyen piridilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, furanilmetilo, morfoliniletilo, imidazolilmetilo, indolilmetilo, benzotiofenilmetilo, oxazolilmetilo, isooxazolilmetilo, tiazolilmetilo, isotiazolilmetilo, pirazolilmetilo, isopirazolilmetilo, pirrolidinilmetilo, benzoxazolilmetilo, piperidinilmetilo, piperazinilmetilo, los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 14]



etc.

Los ejemplos de una realización preferida incluyen piridilmetilo, tetrahidropiranilmetilo, furanilmetilo y morfoliniletilo.

Los ejemplos de "alquilo inferior carbocicloxi" incluyen feniloximetilo, feniloxietilo, ciclopropiloximetilo, ciclopropiloxietilo, ciclobutiloximetilo, ciclobutiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen feniloximetilo y feniloxietilo.

Los ejemplos de "alquilo inferior heterocicloxi" incluyen piridiloximetilo, piridiloxietilo, morfoliniloximetilo, morfoliniloxietilo, benzoxazoliloximetilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen piridiloximetilo, morfoliniloximetilo, etc.

"Alquiloxi inferior carbociclo" representa alquiloxi inferior en el que la parte alquilo está sustituida con uno, dos o más grupos carbocíclicos y los ejemplos de "alquiloxi inferior carbociclo" incluyen fenilmetiloxi, feniletiloxi, ciclopropilmetiloxi, ciclobutilmetiloxi, ciclopentilmetiloxi, ciclohexilmetiloxi, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen fenilmetiloxi, ciclopropilmetiloxi, etc.

"Alquiloxi inferior heterociclo" representa alquiloxi inferior en que la parte alquilo está sustituida con uno, dos o más grupos heterocíclicos y también incluye alquiloxi inferior heterociclo en el que la parte alquilo está sustituida con un grupo carbocíclico. Los ejemplos de "alquiloxi inferior heterociclo" incluyen piridilmetiloxi, piridiletiloxi, imidazolilmetiloxi, imidazoliletiloxi, benzoxazolilmetiloxi, benzoxazoliletiloxi, etc.

Los ejemplos de "alquiloxi inferior alquilo inferior" incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo, metoxibutilo, etoxipropilo, etoxibutilo, isopropiloximetilo, *terc*-butiloximetilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metoximetilo, metoxietilo, etoximetilo y etoxietilo.

Los ejemplos de "alquiloxi inferior alquiloxi inferior" incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi, etoxietoxi, metoxipropiloxi, metoxibutiloxi, etoxipropiloxi, etoxibutiloxi, isopropiloximetiloxi, *terc*-butiloximetiloxi, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metoximetoxi, metoxietoxi, etoximetoxi y etoxietoxi.

Los ejemplos de "alquilamino inferior" incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, isopropilamino, N,N-diisopropilamino, N-metil-N-etilamino, N-isopropil-N-etilamino, etc.

Los ejemplos de una realización preferida incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, y dietilamino.

Los ejemplos de "alquilcarbonilamino inferior" incluyen metilcarbonilamino, etilcarbonilamino, propilcarbonilamino, isopropilcarbonilamino, *terc*-butilcarbonilamino, isobutilcarbonilamino, *sec*-butilcarbonilamino, etc. Los ejemplos de

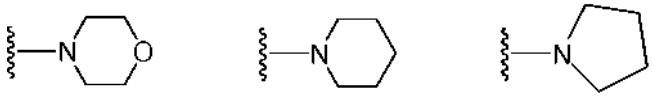
una realización preferida incluyen metilcarbonilamino y etilcarbonilamino.
Los ejemplos de "alquilaminocarbonilo inferior" incluyen metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, dietilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, N,N-diisopropilaminocarbonilo, N-metil-N-etilaminocarbonilo, N-isopropil-N-etilaminocarbonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metilaminocarbonilo, dimetilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, y dietilaminocarbonilo.
Los ejemplos de "alquilsulfonilo inferior" incluyen metilsulfonilo, etilsulfonilo, propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, *terc*-butilsulfonilo, isobutilsulfonilo, *sec*-butilsulfonilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metilsulfonilo y etilsulfonilo.
Los ejemplos de "alquilsulfonilamino inferior" incluyen metilsulfonilamino, etilsulfonilamino, propilsulfonilamino, isopropilsulfonilamino, *terc*-butilsulfonilamino, isobutilsulfonilamino, *sec*-butilsulfonilamino, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen metilsulfonilamino y etilsulfonilamino.
Los ejemplos de "alqueniloxi inferior" incluyen etileniloxi, 1-propileniloxi, 2-propileniloxi, 1-butileniloxi, 2-butileniloxi, 3-butileniloxi, etc.
Los ejemplos de "halógeno alquilo inferior" incluyen monofluorometilo, monofluoroetilo, monofluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo, monoclorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,2-dibromoetilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen trifluorometilo, triclorometilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo.
Los ejemplos de "halógeno alquiloxi inferior" incluyen monofluorometoxi, monofluoroetoxi, trifluorometoxi, triclorometoxi, trifluoroetoxi, tricloroetoxi, etc. Los ejemplos de una realización preferida incluyen trifluorometoxi y triclorometoxi.
Los ejemplos de "alquiltio inferior" incluyen metiltio, etiltio, propiltio, etc.
Los ejemplos de "hidroxi alquilo inferior" incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, etc.
Los ejemplos de "alquiloxi inferior carbociclo alquilo inferior" incluyen benciloximetilo, benciloxietilo, benzhidriloximetilo, etc.
Los ejemplos de "alquiloxi inferior heterociclo alquilo inferior" incluyen piridilmetiloximetilo, piridilmetiloxietilo, etc.
Los ejemplos de "alquilcarboniloxi inferior" incluyen metilcarboniloxi, etilcarboniloxi, etc.
Los ejemplos de "halógeno alquilcarbonilamino inferior" incluyen trifluorometilcarbonilamino, 2,2,3,3,3-pentafluorpropilcarbonilamino, etc.
Los ejemplos de "alquilsulfinilo inferior" incluyen metilsulfinilo, etilsulfinilo, etc.

Los ejemplos de "carbociclocarbonilo" incluyen fenilcarbonilo, naftilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo, ciclohexilcarbonilo, etc.
Los ejemplos de "carbocicloxi" incluyen feniloxi, naftiloxi, ciclopropiloxi, ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, etc.
Los ejemplos de "carbocicloxicarbonilo" incluyen feniloxicarbonilo, naftiloxicarbonilo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclobutiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo, etc.
Los ejemplos de "heterociclocarbonilo" incluyen piridilcarbonilo, benzoxazolilcarbonilo, morfolinilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, etc.
Los ejemplos de "heterocicloxi" incluyen piridiloxi, benzoxazoliloxi, morfoliniloxi, tetrahidropiraniloxi, etc.
Los ejemplos de "heterocicloxicarbonilo" incluyen piridiloxicarbonilo, benzoxazoliloxicarbonilo, morfoliniloxicarbonilo, tetrahidropiraniloxicarbonilo, etc.

Los términos:

"R^{A1} y R^{A2}, R^{A15} y R^{A16}, así como R^{A19} y R^{A20}, pueden unirse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo",
"R^{B7} y R^{B8}, así como R^{B9} y R^{B10}, pueden unirse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo",
"R^{C7} y R^{C8} así como R^{C9} y R^{C10}, pueden unirse cada uno junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo" y
"R^{D5} y R^{D6} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo" en el artículo 1, significan un heterociclo que tiene un átomo N e incluye, por ejemplo, los grupos mostrados a continuación

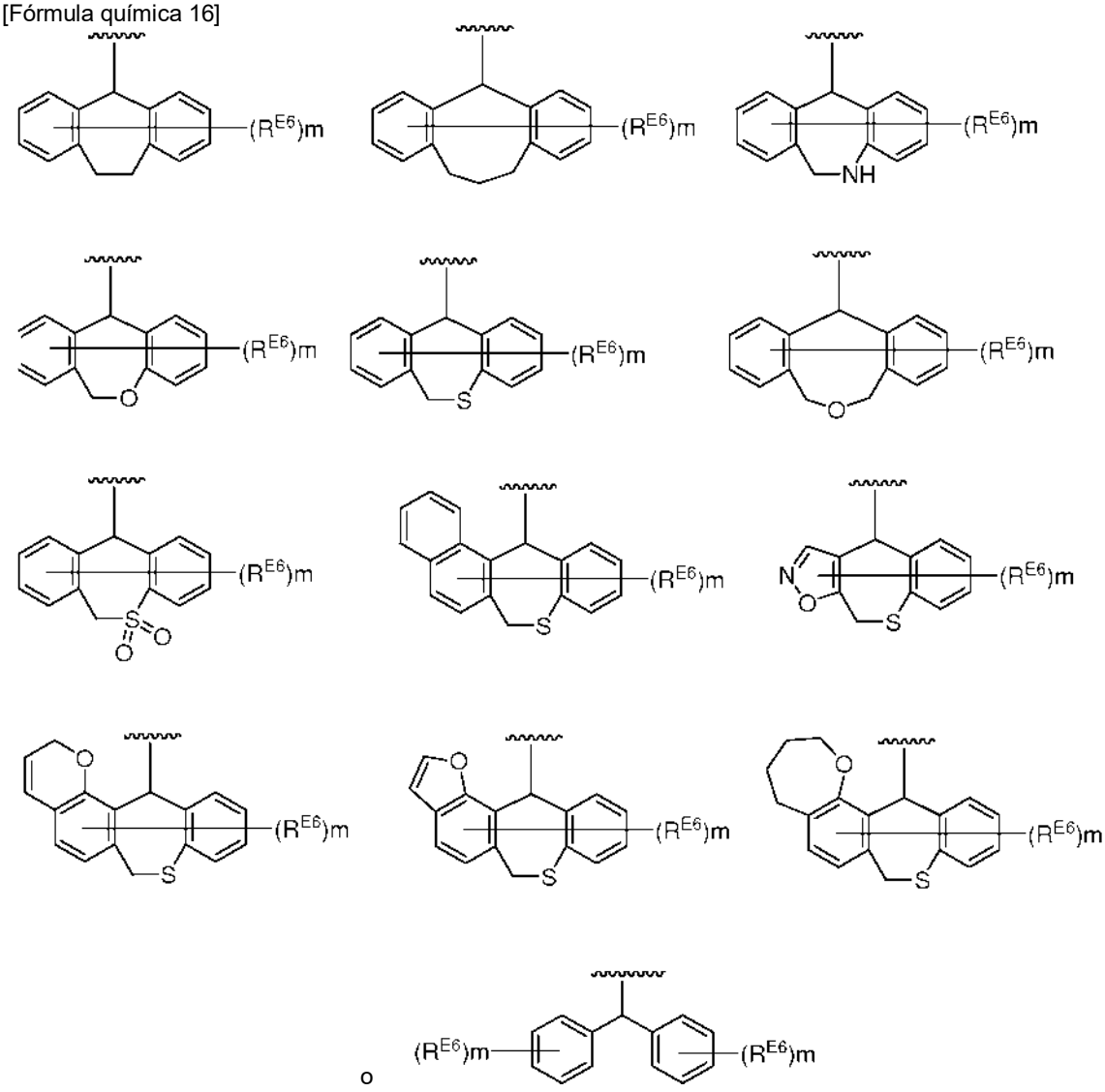
[Fórmula química 15]



etc.

En la presente memoria descriptiva, $(R^{E6})m$ en las fórmulas mostradas a continuación

[Fórmula química 16]

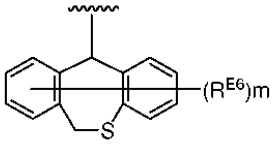


o

significa que un átomo de carbono o átomo de nitrógeno arbitrarios que químicamente pueden tener un sustituyente en un anillo está sustituido con los m de R^{E6} que son iguales o diferentes.

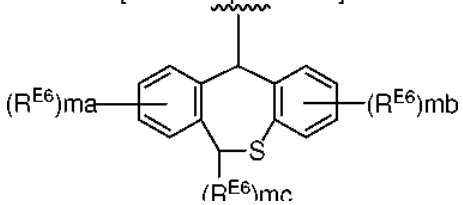
Por ejemplo, en la fórmula siguiente

[Fórmula química 17]



, como se muestra mediante el sustituyente siguiente

[Fórmula química 18]

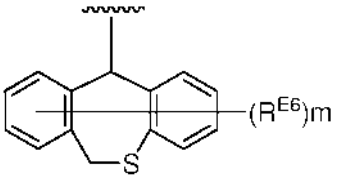


(donde ma + mb + mc = m y R^{E6} es igual que anteriormente),
esto significa que cualquier átomo de hidrógeno en dos anillos de benceno y un anillo de 7 miembros que contiene un átomo de azufre puede sustituirse por R^{E6} y los respectivos R^{E6} pueden ser iguales o diferentes.

Y, ma es preferentemente un número entero de 0 a 3, mb es preferentemente un número entero de 0 a 3 y me es preferentemente un número entero de 0 o 1. Y, ma es más preferentemente un número entero de 0 o 1, mb es más preferentemente un número entero de 0 o 1 y mc es más preferentemente 0.

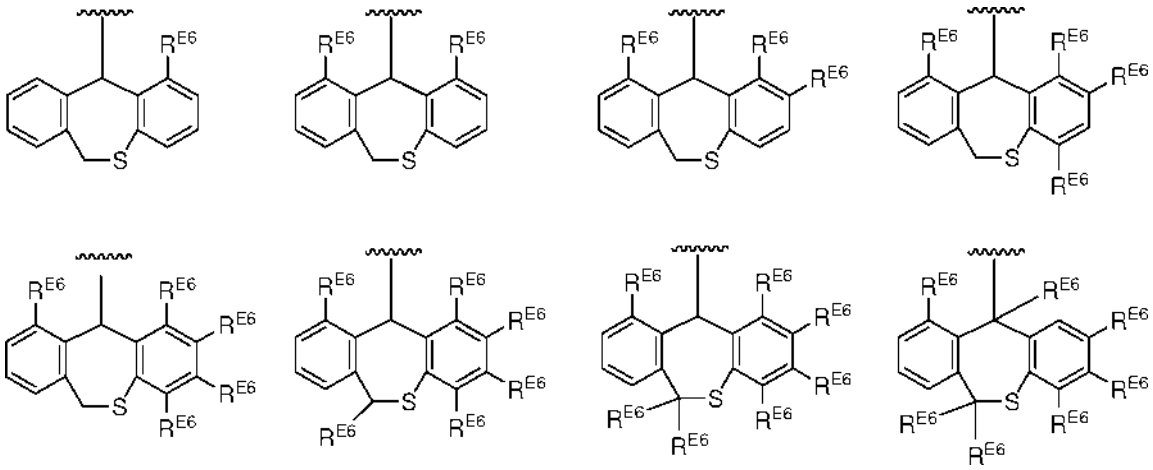
Por ejemplo, en la fórmula siguiente

[Fórmula química 19]



los sustituyentes mostrados a continuación

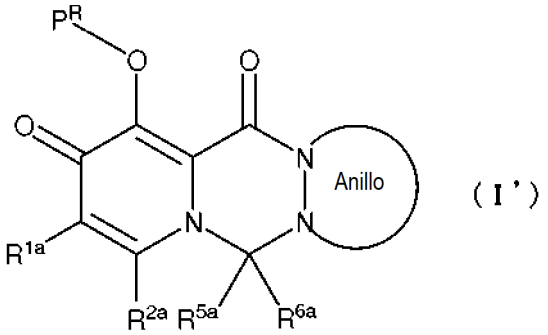
[Fórmula química 20]



(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1)
etc., están incluidos.

"B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a}, R^{3a} y R^{7a} pueden unirse junto con átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D" en la fórmula (I) en el artículo 1 representa la fórmula (I') mostrada a continuación:

[Fórmula química 21]

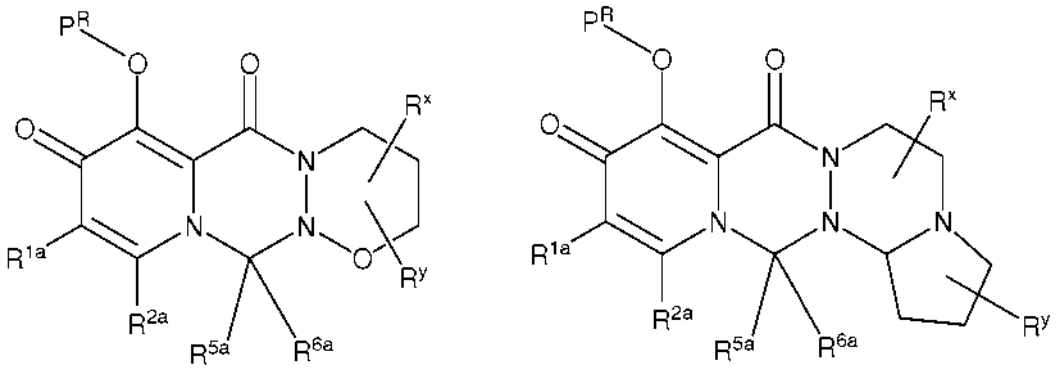


(donde P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{5a} y R^{6a} son iguales a los del artículo 1) e indica que una parte de un anillo puede sustituirse por uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes D en una posición arbitraria. El heterociclo es preferentemente un anillo de 5 a 7 miembros. Además, "el heterociclo puede

formar un anillo condensado" indica que el anillo en la fórmula (I') puede estar adicionalmente condensado con un anillo e indica que el grupo de sustituyentes D puede unirse a cualquier anillo en la fórmula (I') o al anillo que está condensado con un anillo.

Los ejemplos de la fórmula (I') incluyen los compuestos mostrados por las siguientes fórmulas

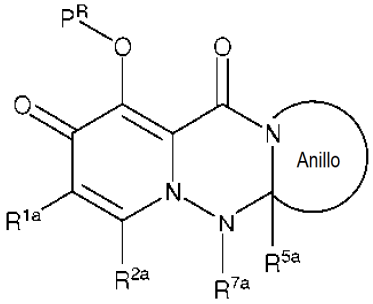
[Fórmula química 22]



(donde R^x y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes D y P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{5a} y R^{6a} son iguales a los del artículo 1) etc.

"Cuando forma un heterociclo" en "B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$, R^{3a} y R^{6a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D" en la fórmula (I) en el artículo 1, representa la fórmula (I") mostrada a continuación:

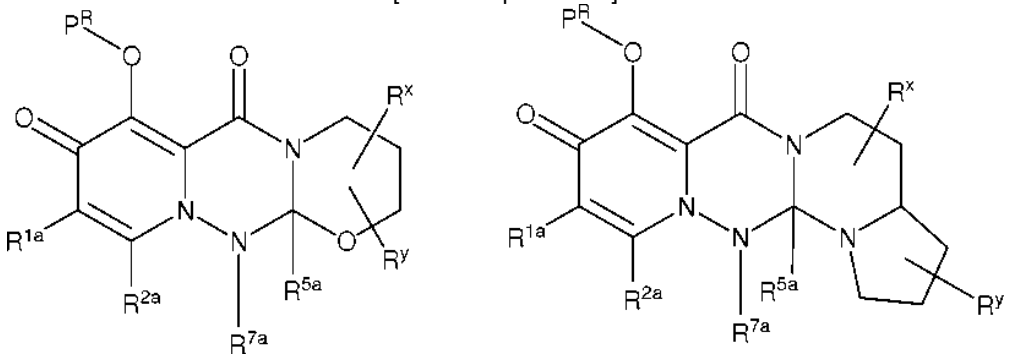
[Fórmula química 23]



(I'')

(donde P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{5a} y R^{7a} son iguales a los del artículo 1) e indica que "Anillo" puede sustituirse con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes D en una posición arbitraria. El heterociclo es preferentemente un anillo de 5 a 7 miembros. Además, "el heterociclo puede formar un anillo condensado" indica que el anillo en la fórmula (I") además puede condensarse con un anillo e indica que uno, dos o más del grupo de sustituyentes D puede unirse a cualquier anillo de la fórmula (I") o al anillo que se condensa con un anillo. Los ejemplos de la fórmula (I") incluyen los compuestos mostrados en las siguientes fórmulas

[Fórmula química 24]

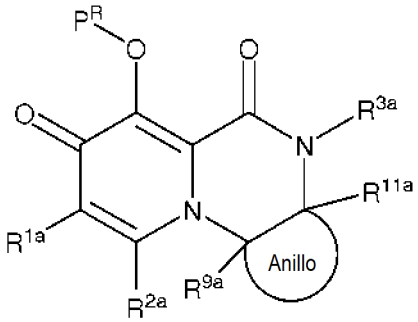


(donde R^x y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes D y P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{5a} y R^{7a} son

iguales a los del artículo 1) etc.

"Cuando forma un carbociclo o heterociclo" en "R^{8a} y R^{10a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D" en la fórmula (I) en el artículo 1 representa la fórmula (I"") mostrada a continuación:

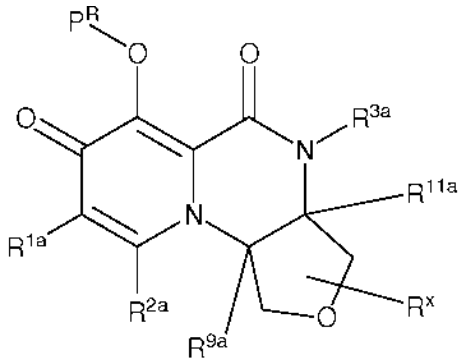
[Fórmula química 25]



(I'''')

(donde P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{9a}, y R^{11a} son iguales a los del artículo 1) e indica que "Anillo" puede sustituirse con uno, dos o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes D en una posición arbitraria. The carbociclo o el heterociclo es preferentemente un anillo de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de la fórmula (I"") incluyen los compuestos mostrados en la fórmula siguiente

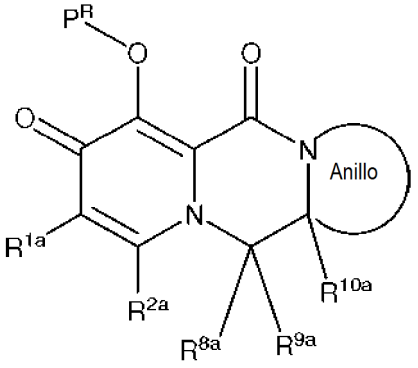
[Fórmula química 26]



(donde R^x es un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes D y P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, R^{9a}, y R^{11a} son iguales a los del artículo 1) etc.

Además, "R^{3a} y R^{11a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D y el heterociclo puede formar un anillo condensado" representa la fórmula (I"") mostrada a continuación:

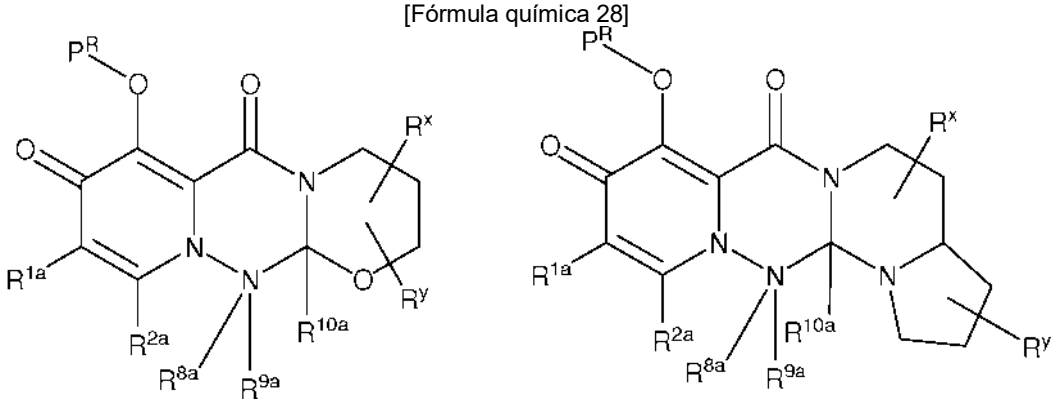
[Fórmula química 27]



(I''''')

(donde P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, y R^{10a} son iguales a los del artículo 1) e indica que “Anillo” adicionalmente puede formar un anillo condensado y el mismo o diferentes sustituyentes seleccionados entre el grupo de sustituyentes D pueden unirse a cualquier anillo en la fórmula (I"") o al anillo que está condensado con un anillo en una posición arbitraria. El heterociclo es preferentemente un anillo de 5 a 7 miembros. Los ejemplos de la fórmula (I"") incluyen los compuestos mostrados en las siguientes fórmulas

[Fórmula química 28]



(donde R^x, y R^y son un sustituyente seleccionado entre el grupo de sustituyentes D y P^R, R^{1a}, R^{2a}, R^{8a}, R^{9a}, y R^{10a} son iguales a los del artículo 1) etc.

"Solvato" incluye, por ejemplo, a solvato con un disolvente orgánico, un hidrato, etc. Una realización preferida es un hidrato o alcoholato y una realización más preferida es un hidrato. Cuando se forma un hidrato, el compuesto puede combinarse con un número arbitrario de moléculas de agua. Los ejemplos incluyen hemihidrato (1 molécula de agua se combina con 2 moléculas del presente compuesto), monohidrato (1 molécula de agua se combina con 1 molécula del presente compuesto), dihidrato (2 moléculas de agua se combinan con 1 molécula del presente compuesto), trihidrato (3 moléculas de agua se combinan con 1 molécula del presente compuesto), etc. Lo mismo se aplicará cuando se forme un alcoholado. Los ejemplos de alcohol cuando se forma un alcoholato incluyen metanol, etanol, isopropanol, etc.

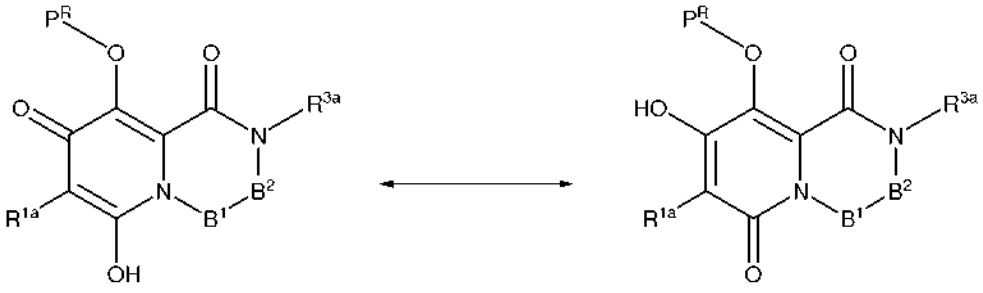
El compuesto de la presente invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos incluyen sales con un metal alcalino (litio, sodio o potasio, etc.), un metal alcalinotérreo (magnesio o calcio, etc.), amonio, una base orgánica and un aminoácido o sales con un ácido inorgánico (ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico o ácido yohídrico, etc.) y un ácido orgánico (ácido acético, ácido trifluoroacético, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido mandélico, ácido glutárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido ftálico, ácido bencenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico o ácido etanosulfónico, etc.). Pueden formarse estas sales mediante el método que se realice habitualmente.

Los ejemplos de sal de fórmula (I) preferida de la presente invención incluyen clorhidrato, bromhidrato, acetato, sulfato, etc.

Además, el compuesto de la presente invención no se limita a un isómero particular, sino que incluye todos los isómeros posibles (isómero ceto-enol, isómero imina-enamina, diastereoisómero, isómero óptico e isómero de rotación, etc.) y cuerpos racémicos.

La fórmula (I) de la presente invención no se limita a un isómero particular, sino que incluye todos los isómeros y cuerpos racémicos posibles. Por ejemplo, los mismos también contienen un tautómero y un isómero estérico tal como se muestra a continuación.

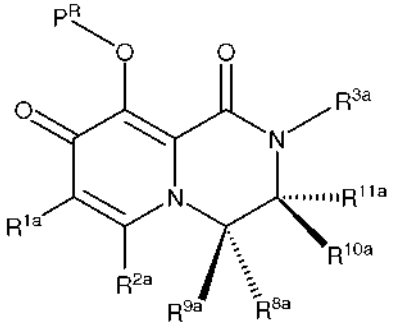
[Fórmula química 29]



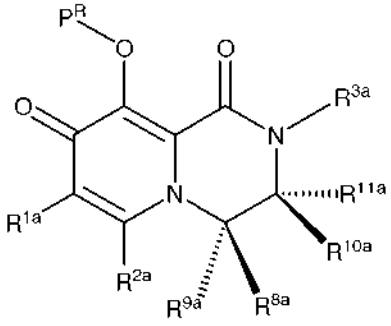
(I)

(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

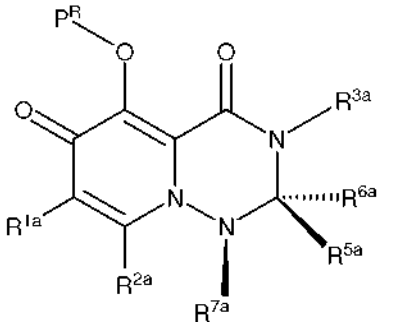
[Fórmula química 30]



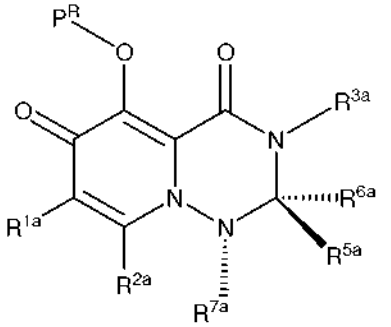
(Ia)-1



(Ia)-2



(Ib)-1



(Ib)-2

(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

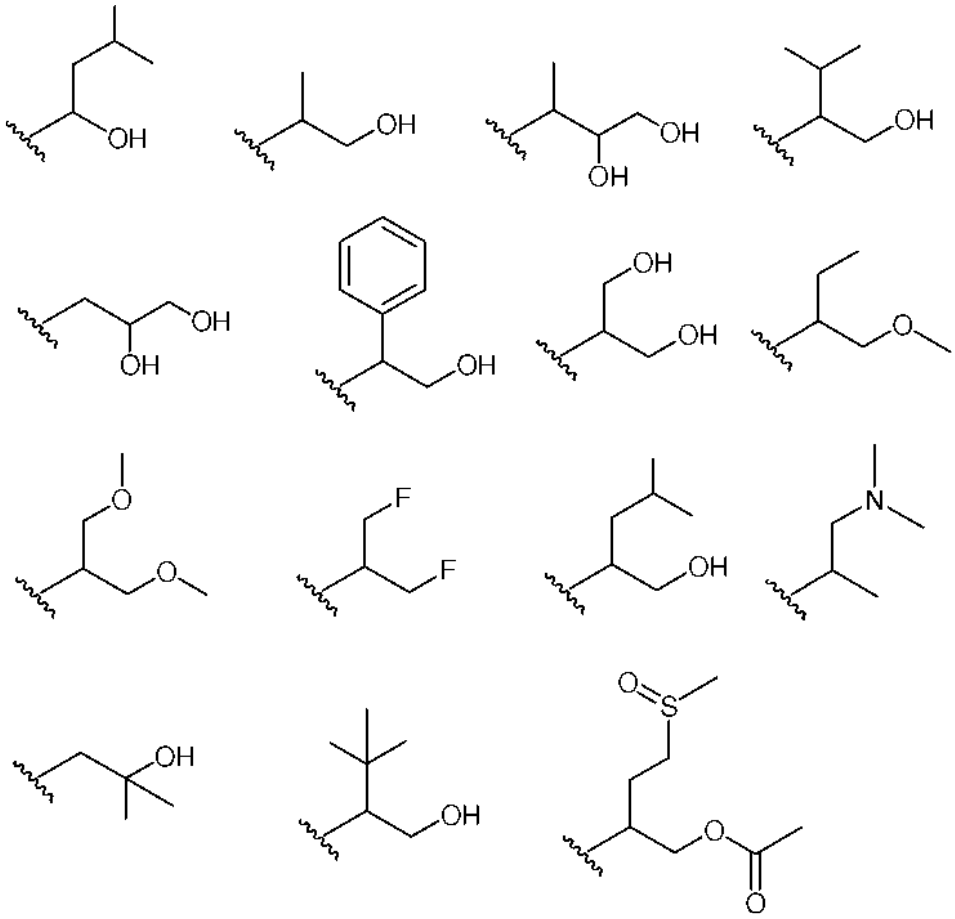
Además, uno o más átomos de hidrógeno, átomos de carbono u otros átomos del compuesto de la fórmula (I) pueden sustituirse con un isótopo de un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono u otros átomos, respectivamente. Además, el compuesto de fórmula (I) incluye todos los cuerpos marcados de forma radioactiva del mismo. Dichos "marcado radioactivo" y "forma marcada de forma radioactiva" del compuesto de la fórmula (I) están incluidos en la presente invención, respectivamente, y son útiles como herramienta de estudio y/o diagnóstico en un estudio de estado dinámico de fármaco metabolizado y un ensayo de unión.

Los ejemplos de un isótopo que puede incorporarse en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención incluyen un átomo de hidrógeno, un átomo de carbono, un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno, un átomo de fósforo, un átomo de azufre, un átomo de flúor y un átomo de cloro, tales como ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl.

Un ejemplo particularmente preferido de un isótopo que puede incorporarse en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención es ^{2}H (es decir átomo de hidrógeno pesado) y puede prepararse por el método mostrado en los ejemplos de referencia de la presente memoria descriptiva o por un método bien conocido en la técnica. Además, un átomo de hidrógeno pesado se indica como “D” en los ejemplos de referencia de la presente memoria descriptiva. El compuesto de fórmula (I) de la presente invención en el que un átomo de hidrógeno se ha convertido en un átomo de hidrógeno pesado es excelente con respecto a biodisponibilidad, seguridad de metabolismo, eficacia del fármaco y toxicidad en comparación con formas no convertidas, en algunos casos y puede ser útil en forma de medicamentos.

Los ejemplos de "alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, *sec*-butilo, pentan-2-ilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, etoxicarbonilpropilo, cianometilo, cianoetilo, fluorometilo, fluoroetilo, fluoropropilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, etiloxicarboniletilo, metoximetilo, dimetoximetilo, metoxietilo, metoxipropilo, etoxietilo, 1-metil-1-metoximetilo, propiloximetilo, aminopropilo, dimetilaminometilo, amino metilo, aminoetilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, ciclopropilmetiloximetilo, metilsulfonilaminometilo, metilaminocarboniletilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, trifluorometiloxietilo, trifluorometilcarbonilaminometilo, metilsulfoniletilo, metilcarboniloxietilo y los grupos mostrados a continuación

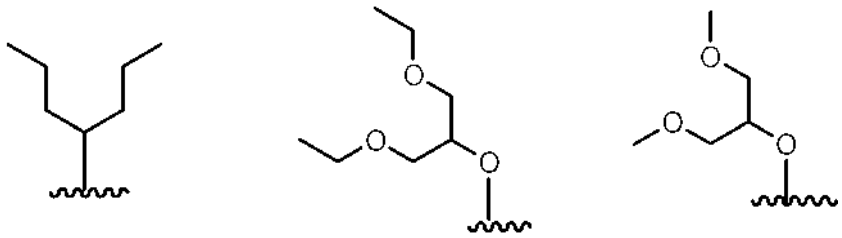
[Fórmula química 31]



etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen hidroxietilo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, *terc*-butilo, iso-butilo, *sec*-butilo, pentan-2-ilo, hidroximetilo, hidroxietilo, carboximetilo, carboxietilo, carboxipropilo, etoxicarbonilpropilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 32]



etc.

Los ejemplos de "alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen etilenilo, 3-metilbuten-2-ilo, carboxietilenilo, hidroxietilenilo, difluoroetilenilo, 1-propen-2-ilo, etc.

Los ejemplos de "alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen 1-propinilo, 1-butinilo, 3,3,3-trifluorometilpropinilo, 3-hidroxi-propinilo, etc.

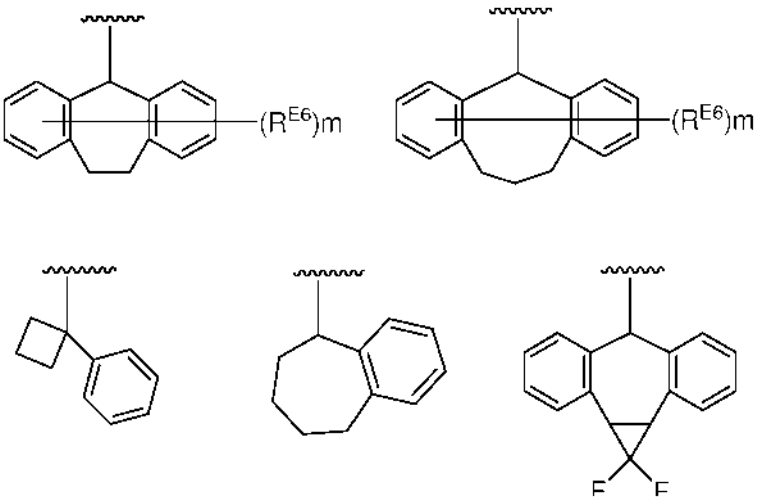
Los ejemplos de "alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen metiloxi, etiloxi, trifluorometiloxi, triclorometiloxi, hidroximetiloxi, hidroxietiloxi, carboximetiloxi, carboxietiloxi, etc.

Los ejemplos de "alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen 3-fluoro-1-propeniloxi, etilenilo, carboxietilenilo, hidroxietileniloxi, difluoroetileniloxi, etc.

Los ejemplos de "alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen metilcarbonilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, hidroximetilcarbonilo, hidroxietilcarbonilo,

trifluorometilcarbonilo, 2,2,2-trifluorometilcarbonilo, carboximetilcarbonilo, etc.
Los ejemplos de "alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen metiloxicarbonilo, etiloxicarbonilo, trifluorometiloxicarbonilo, triclorometiloxicarbonilo, hidroximetiloxicarbonilo, hidroxietiloxicarbonilo, carboximetiloxicarbonilo, etc.
Los ejemplos de "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen fenilo, naftilo, antracenilo, fenantracenilo, adamantilo, 1-hidroxiadamantilo, 2-hidroxiadamantilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 2-cianofenilo, 3-cianofenilo, 4-cianofenilo, fluorociclopropilo, difluorociclobutanilo, difluorociclohexilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 33]

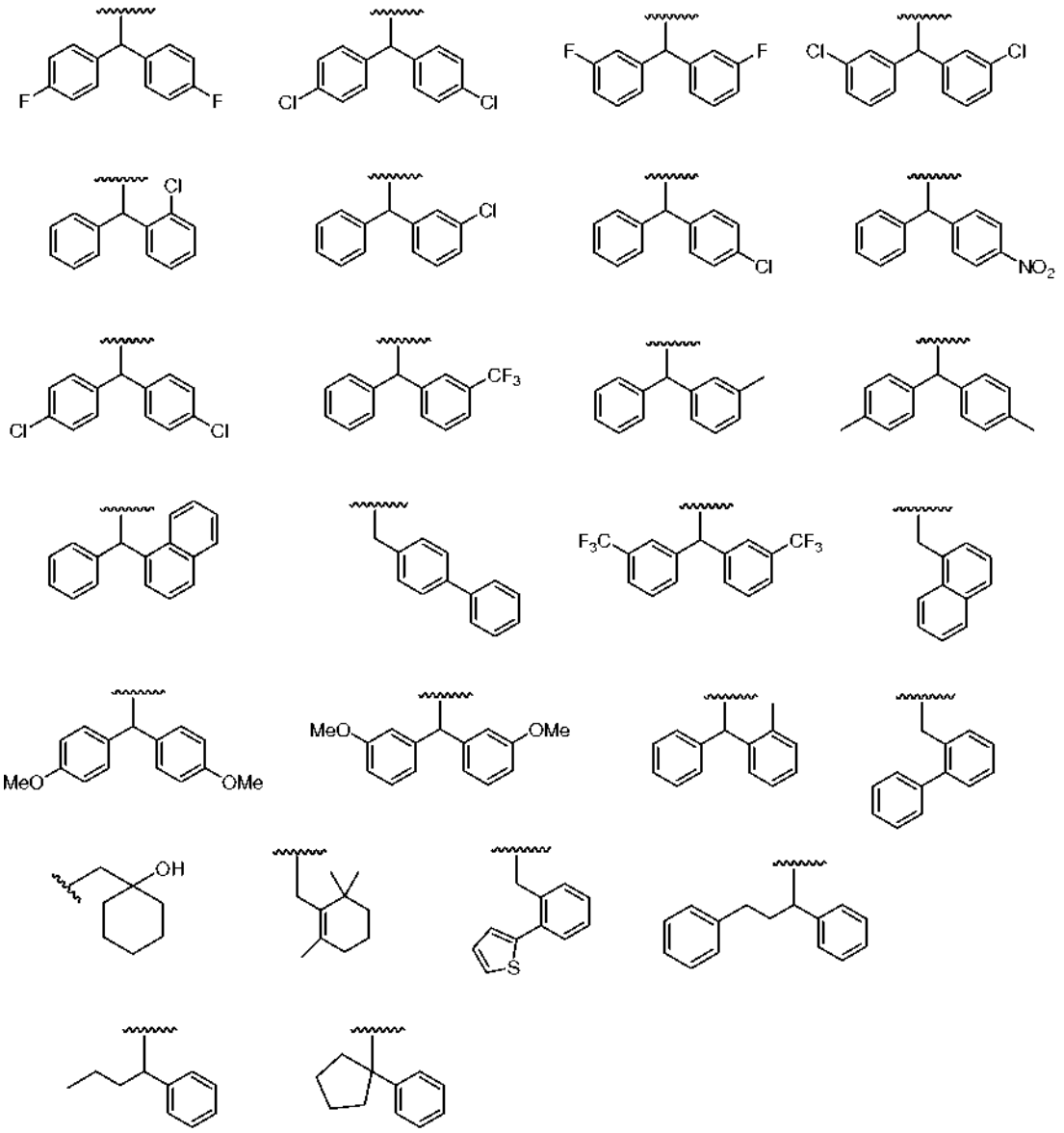


(donde R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes C y los m de R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

Los ejemplos de "grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen fenilo, naftilo, 3-metilfenilo, 4-metilfenilo, 3-metoxifenilo, 4-metoxifenilo, 3-hidroxifenilo, 4-hidroxifenilo, 4-clorofenilo, 4-fluorofenilo, 1,5-difluorofenilo, etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen ciclopropilmetilo, 4-hidroxibencilo, ciclopentilmetilo, bencilo, 2-aminobencilo, 2-cianobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 1,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-difluorobencilo, 2-fluoro-3-clorobencilo, benzhidrilo, 4-fenilbencilo, fenetilo, fenilpropilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-cloro-2-fluorobencilo, 3,5-dihidroxibencilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 34]



,etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen ciclopropilmetilo, 4-hidroxibencilo, ciclopentilmetilo, bencilo, 2-aminobencilo, 2-cianobencilo, 2-fluorobencilo, 4-fluorobencilo, 2-trifluorometilbencilo, 1,3,5-trifluorobencilo, 3,4,5-trifluorobencilo, 4-metoxibencilo, 2,4-difluorobencilo, 2-fluoro-3-clorobencilo, benzhidrilo, 4-fenilbencilo, fenetilo, fenilpropilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, 3,4-diclorobencilo, 4-cloro-2-fluorobencilo, 3,5-dihidroxibencilo, etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen 4-hidroxifeniloximetilo, 4-hidroxifeniloxietilo, ciclopropiloximetilo, ciclopentiloximetilo, 4-fluorofeniloximetilo, 4-fluorofeniloxietilo, 4-trifluorometilfeniloximetilo, 4-trifluorometilfeniloxietilo, 4-metoxifeniloximetilo, 4-metoxifeniloxietilo, etc.

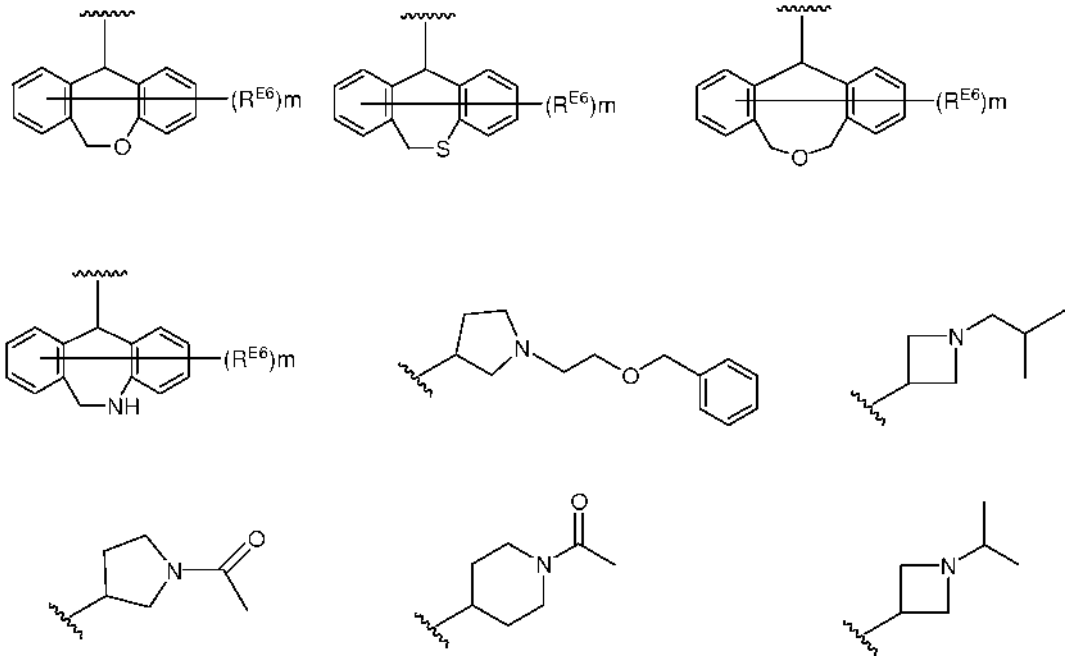
Los ejemplos de "carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen fenilcarbonilo, 4-fluorofenilcarbonilo, 4-trifluorometilfenilcarbonilo, 4-metoxifenilcarbonilo, ciclopropilcarbonilo, etc.

Los ejemplos de "carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen feniloxi, ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, 4-fluorofeniloxi, 4-trifluorometilfeniloxi, 4-metoxifeniloxi, etc.

Los ejemplos de "carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen feniloxicarbonilo, ciclopropiloxicarbonilo, ciclopentiloxicarbonilo, 4-fluorofeniloxicarbonilo, 4-

trifluorometilfeniloxicarbonilo, 4-metoxifeniloxicarbonilo, etc.
Los ejemplos de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen pirimidinilo, piridilo, benzoxazolilo, morfolinilo, tetrahidropiranilo, furilo, tiofenilo, oxazolilo, tiazolilo, pirazolilo, metilpirrolidinilo, isopropilpirrolidinilo, metilsulfonilpirrolidinilo, hidroxietilpirrolidinilo, metilpiperidinilo, metilpiperazinilo, tetrahidrofurilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 35]

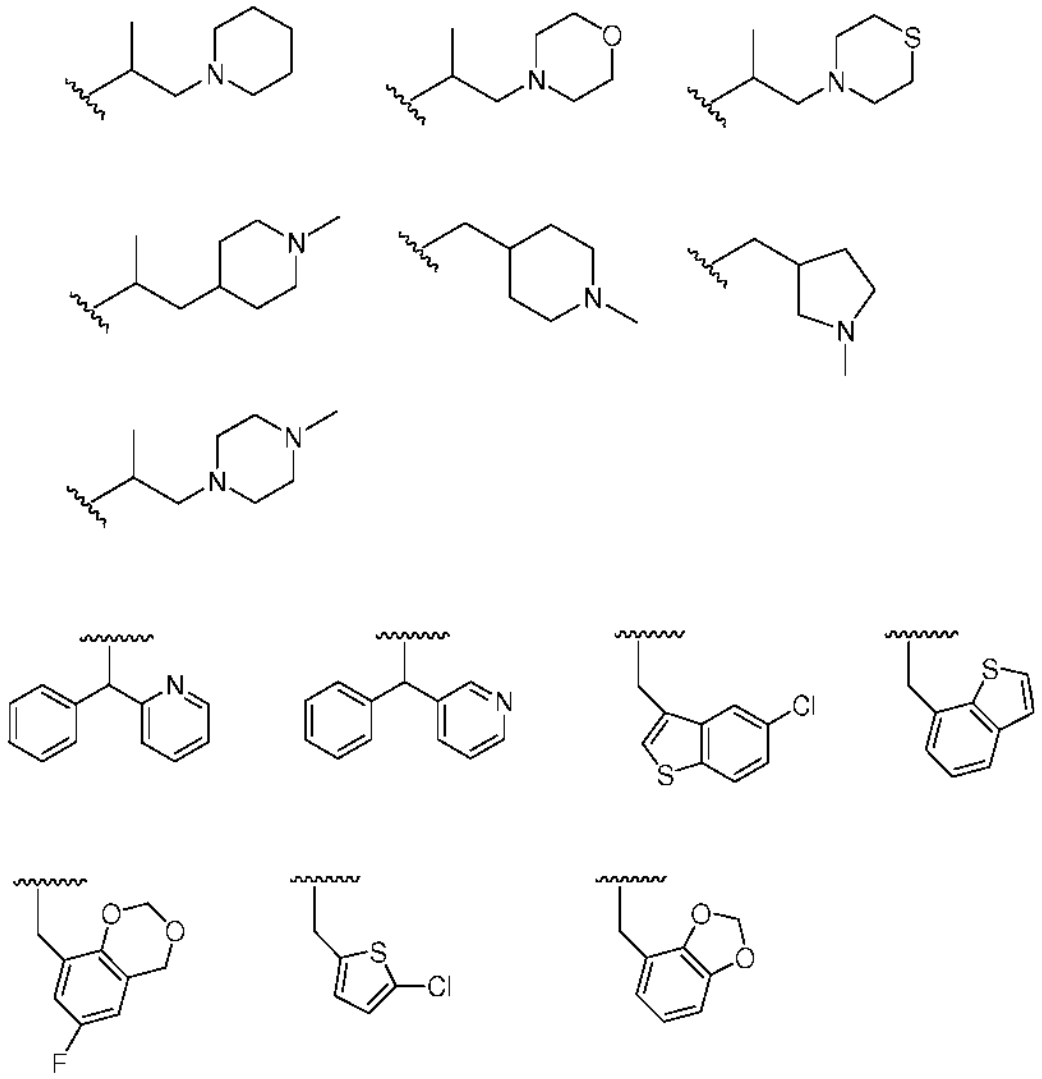


(donde R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes C y los m de R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

Los ejemplos de "grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen morfolinilo, piridilo, metil-1,3-dioxol-2-ona, trimetil-2-oxabiciclo[2.2.1]heptan-3-ona, pirrolidinilo, metil-pirrolidin-2-carboxilato, tetrahidropiranilo, hidroximetilpirrolidinilo, etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiranilmetilo, piridilmetilo, isoxazolilmetilo, 5-metil-isoxazolilmetilo, 3-metil-oxadiazolilmetilo, indolilmetilo, benzotiofenilmetilo, 5-clorobenzotiofenilmetilo, tiazolilmetilo, 2-metiltiazolilmetilo, pirazolilmetilo, 2-metilpirazolilmetilo, ditiofenilmetilo, tetrazolilmetilo, quinazolilmetilo, morfolinilmetilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 36]



etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen tetrahidropiranilmetilo, piridilmetilo, isoxazolilmetilo, 5-metil-isoxazolilmetilo, 3-metil-oxadiazolilmetilo, indolilmetilo, benzotiofenilmetilo, 5-clorobenzotiofenilmetilo, tiazolilmetilo, 2-metiltiazolilmetilo, pirazolilmetilo, 2-metilpirazolilmetilo, ditiofenilmetilo, tetrazolilmetilo, quinazolilmetilo, morfolinilmetilo, etc.

Los ejemplos de "alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiraniloximetilo, piridiloximetilo, isoxazoliloximetilo, 5-metil-isoxazoliloximetilo, indoliloximetilo, benzotiofeniloximetilo, 5-clorobenzotiofeniloximetilo, tiazoliloximetilo, 2-metiltiazoliloximetilo, pirazoliloximetilo, 2-metilpirazoliloximetilo, etc.

Los ejemplos de "heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiranilcarbonilo, piridilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, 5-metil-isoxazolilcarbonilo, indolilcarbonilo, benzotiofenilcarbonilo, 5-clorobenzotiofenilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, 2-metiltiazolilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, 2-metilpirazolilcarbonilo, etc.

Los ejemplos de "heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiraniloxi, piridiloxi, isoxazoliloxi, 5-metil-isoxazoliloxi, indoliloxi, benzotiofeniloxi, 5-clorobenzotiofeniloxi, tiazoliloxi, 2-metiltiazoliloxi, pirazoliloxi, 2-metilpirazoliloxi, etc.

Los ejemplos de "heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C" incluyen tetrahidropiraniloxicarbonilo, piridiloxicarbonilo, isoxazoliloxicarbonilo, 5-metil-isoxazoliloxicarbonilo, indoliloxicarbonilo, benzotiofeniloxicarbonilo, 5-clorobenzotiofeniloxicarbonilo, tiazoliloxicarbonilo, 2-metiltiazoliloxicarbonilo, pirazoliloxicarbonilo, 2-metilpirazoliloxicarbonilo, etc.

Los ejemplos de "alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen metilamino, dimetilamino, etilamino, dietilamino, etc.
Los ejemplos de "alquiltio inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen metiltio, etiltio, etc.
Los ejemplos de "alquilsililo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F" incluyen trimetilsililo, trietilsililo, *terc*-butildimetilsililo, etc.

P^R en el grupo $-OP^R$ es preferentemente un grupo convertido en grupo -OH mediante la acción de enzimas metabolizadoras de fármacos, hidrolasas, ácidos gástricos y/o enterobacterias, después de administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral).

Los ejemplos de realización más preferida de P^R incluyen un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas de b) a x).

b) $-C(=O)-P^{R1}$,
c) $-C(=O)-L-P^{R1}$,
d) $-C(=O)-L-O-P^{R1}$,
e) $-C(=O)-L-O-L-O-P^{R1}$,
f) $-C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1}$,
g) $-C(=O)-O-P^{R2}$,
h) $-C(=O)-N(P^{R2})_2$,
i) $-C(=O)-O-L-O-P^{R2}$,
j) $-CH_2-O-P^{R3}$,
k) $-CH_2-O-L-O-P^{R3}$,
l) $-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$,
m) $-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$,
n) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$,
o) $-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3}$,
p) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3}$,
q) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})_2$,
r) $-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$,
s) $-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$,
t) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$,
u) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3}$,
v) $-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$,
w) $-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$,
x) $-CH_2-P^{R4}$ (excepto bencilo)

(donde L es alquileno inferior lineal o ramificado, K es hidrógeno o alquilo inferior lineal o ramificado, P^{R1} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
PR^2 es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
PR^3 es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquilsililo inferior,
PR^4 es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F y
grupo de sustituyentes F; oxo, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior carbociclo, alquilcarbonilo inferior, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxi inferior, ciano y nitro)

Los ejemplos de otra realización preferida de P^R incluyen los siguientes b), k), 1) y m).

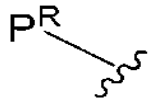
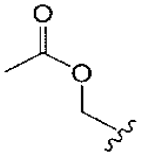
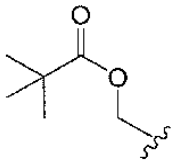
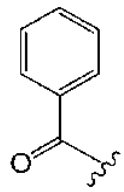
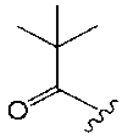
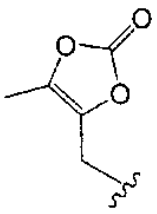
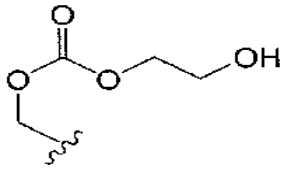
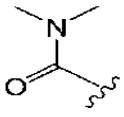
b) $-C(=O)-P^{R1}$,
l) $-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$,
n) $-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$,
n) $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$,

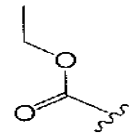
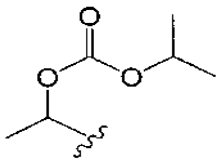
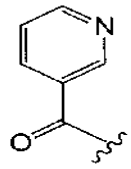
(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido de P^R incluyen los grupos de P-1 a P-83 en las

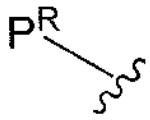
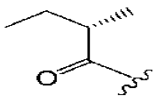
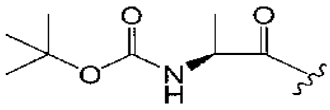
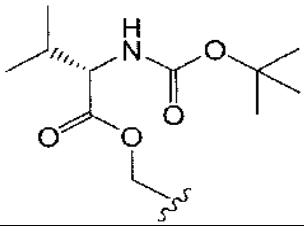
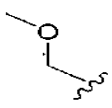
siguientes tablas de 1 a 9.

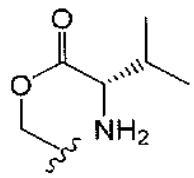
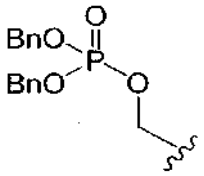
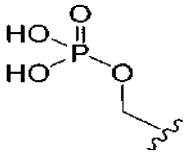
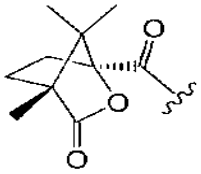
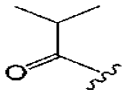
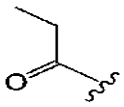
[Tabla 1]

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

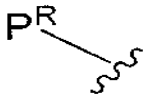
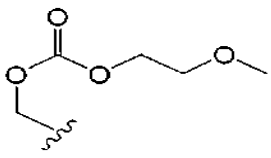
P-8	
P-9	
P-10	

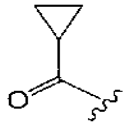
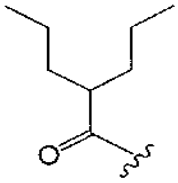
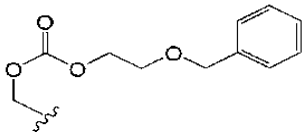
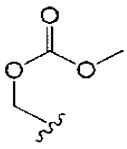
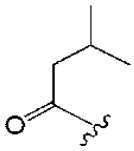
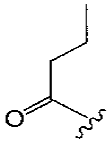
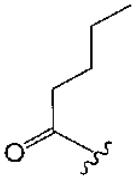
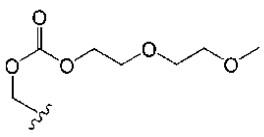
[Tabla 2]

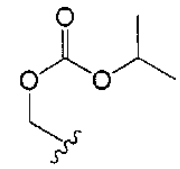
	
P-11	
P-12	
P-13	
P-14	

P-15	
P-16	
P-17	
P-18	
P-19	
P-20	

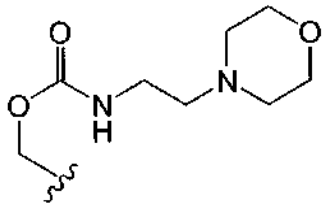
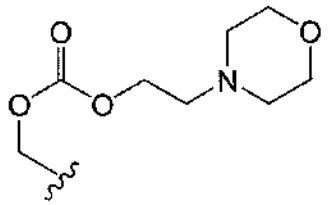
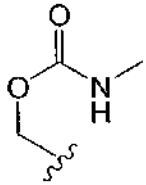
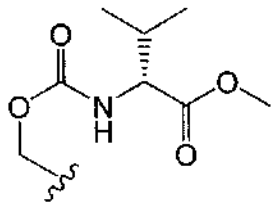
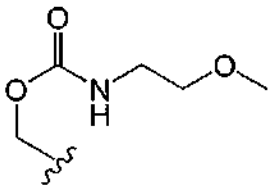
[Tabla 3]

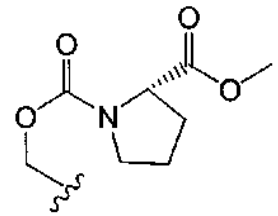
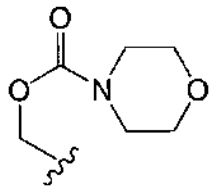
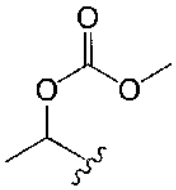
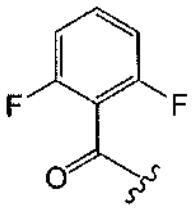
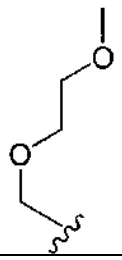
	
P-21	

P-22	
P-23	
P-24	
P-25	
P-26	
P-27	
P-28	
P-29	

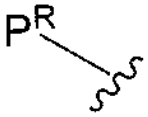
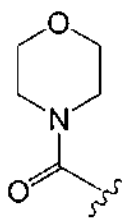
P-30	

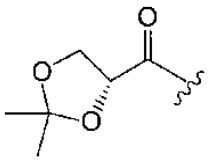
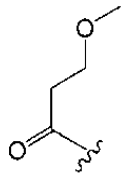
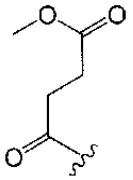
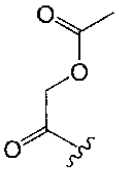
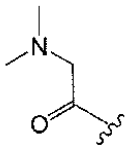
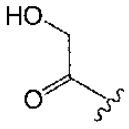
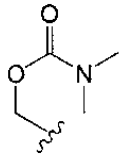
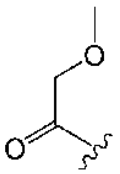
[Tabla 4]

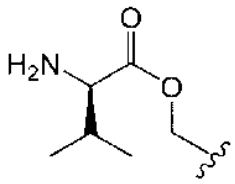
P-31	
P-32	
P-33	
P-34	
P-35	

P-36	
P-37	
P-38	
P-39	
P-40	

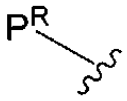
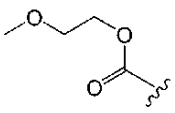
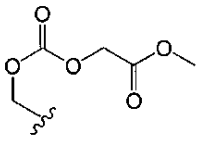
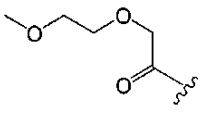
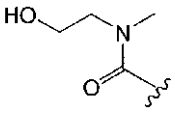
[Tabla 5]

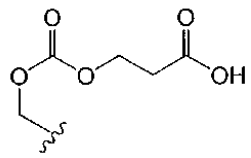
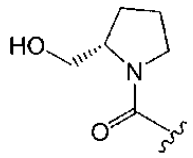
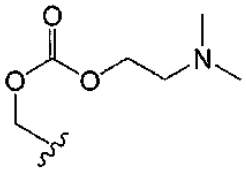
	
P-41	

P-42	
P-43	
P-44	
P-45	
P-46	
P-47	
P-48	
P-49	

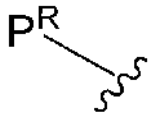
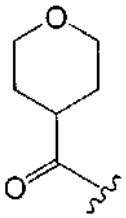
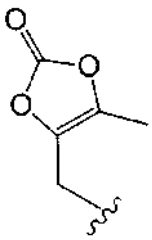
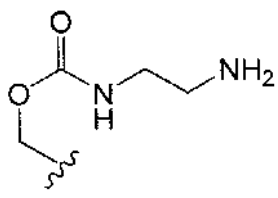
P-50	

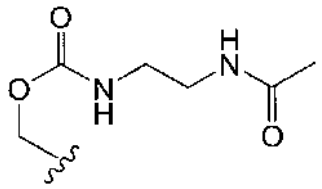
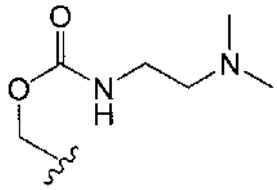
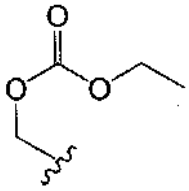
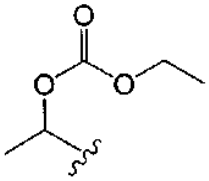
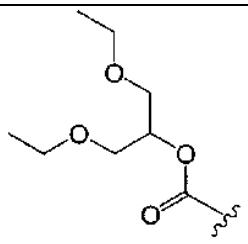
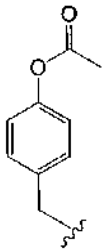
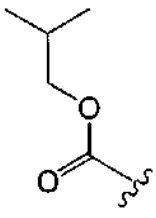
[Tabla 6]

	
P-51	
P-52	
P-53	
P-54	
P-55	
P-56	
P-57	

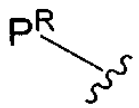
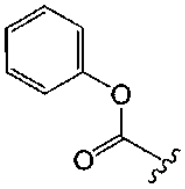
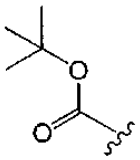
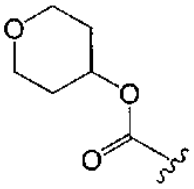
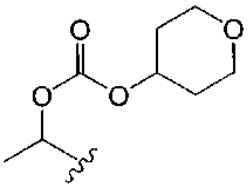
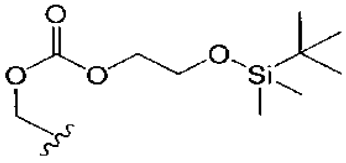
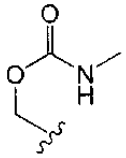
P-58	
P-59	
P-60	

[Tabla 7]

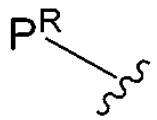
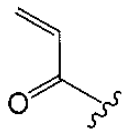
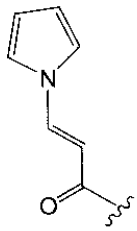
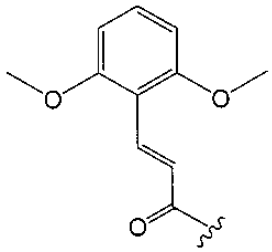
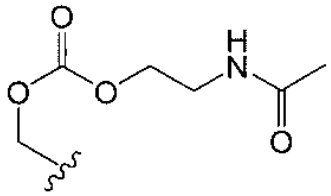
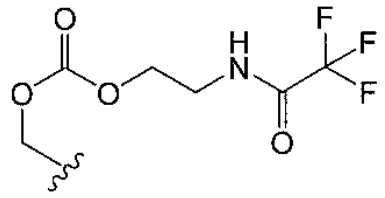
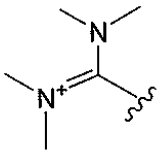
	
P-61	
P-62	
P-63	

P-64	
P-65	
P-66	
P-67	
P-68	
P-69	
P-70	

[Tabla 8]

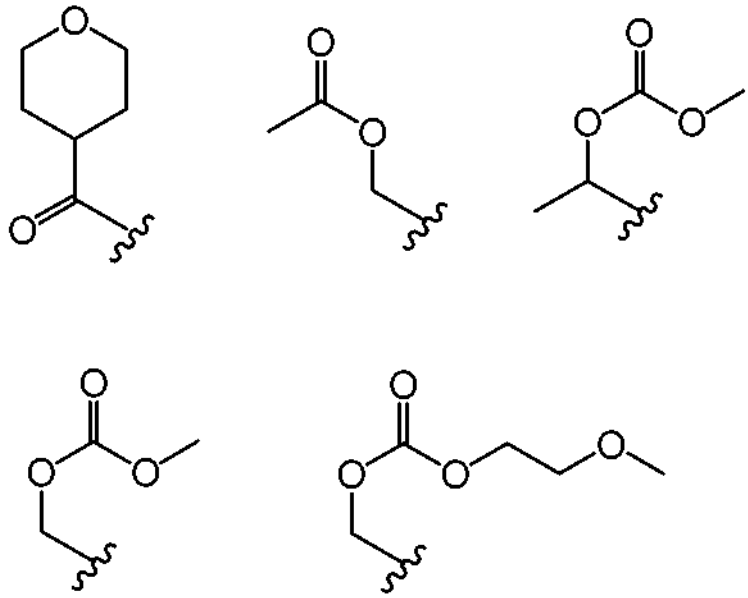
	
P-71	
P-72	
P-73	
P-74	
P-75	
P-76	
P-77	

[Tabla 9]

	
P-78	
P-79	
P-80	
P-81	
P-82	
P-83	

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente particularmente preferido de P^R incluyen los grupos siguientes.

[Fórmula química 37]



Los ejemplos de un sustituyente preferido en R^{1a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4}),

-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-S-R^{A9},

-Z-SO_2-R^{A10},

-Z-S(=O)-R^{A11},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16}),

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19}),

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A11}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A14}, R^{A15}, R^{A16}, R^{A17}, R^{A18}, R^{A19}, R^{A20}, R^{A21}, R^{A22}, R^{A23} y Z son iguales a los del artículo 1).

Los ejemplos de un sustituyente más preferido en R^{1a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A22}, R^{A23} y Z son iguales a los del artículo 1).

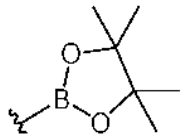
Los ejemplos de un sustituyente preferido en R^{1a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2} y Z son iguales a los del artículo 1).

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido en R^{1a} incluyen hidrógeno, carboxi, hidroximetilo, metoxi, átomo de cloro, átomo de bromo, etoximetilo, dimetilamino, hidroxi, -C(=O)-NH-S(=O)$_2$-Me, amino, metilamino, metilaminometilo, -NH-C(=O)-CF_3, pirazolilo, -NH-C(=O)-Me, -C(=O)N-Me_2, tetrazolilo, -NH-C(=O)-Ph, -C(=O)NH-Me, -C(=O)NH-Et, -C(=O)NH-ciclopropilo, metoxicarbonilo, metilo, propenilo, propilo, isopropilo, fluorometilo, difluorometilo, ciano, -C(=O)-Me, -CH(-OH)-Me, -B(-OH)$_2$,

[Fórmula química 38]



(Me representa un grupo metilo, Ph representa un grupo fenilo y Et representa un grupo etilo), etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferido en R^{1a} incluyen hidrógeno, carboxi, hidroximetilo, metoxi, átomo de bromo, etoximetilo, dimetilamino, hidroxi, -C(=O)-NH-S(=O)$_2$-Me, amino, metilamino, metilo, propenilo, -C(=O)-Me, -B(-OH)$_2$
(Me representa un grupo metilo), etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido adicional en R^{1a} incluyen hidrógeno, carboxi y -C(=O)-Me.

Los ejemplos de un sustituyente más preferido en R^{1a} incluyen hidrógeno.

Los ejemplos de un sustituyente preferido en R^{2a} es hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el

grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2},

-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4},

-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6},

-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8}),

-Z-N(R^{B9})(R^{B10}),

o

-Z-SO_2-R^{B11}

(el grupo de sustituyentes C, R^{B1}, R^{B2}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9}, R^{B10}, R^{B11} y Z son iguales a los del artículo 1).

Los ejemplos de un sustituyente más preferido en R^{2a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o

-Z-N(R^{B9})(R^{B10})

(el grupo de sustituyentes C, R^{B9}, R^{B10} y Z son iguales a los del artículo 1).

Los ejemplos de un sustituyente preferido adicional en R^{2a} incluyen hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido en R^{2a} incluyen hidrógeno, hidroximetilo, amino, metoximetilo, metoximetilciclopropilmetiloximetilo, cianometilo, aminometilo, propiloximetilo, -CH_2-NH-C(=O)-Me, metilaminometilo, imidazolilo, dimetilaminometilo, pirrolidinilo, fluorometilo, -CH_2-NH-C(=O)H (Me representa un grupo metilo), etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferido en R^{2a} incluyen hidrógeno, hidroximetilo, metoximetilciclopropilmetiloximetilo, aminometilo, propiloximetilo, etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido adicional en R^{2a} incluyen hidrógeno.

Los ejemplos de un sustituyente preferido en R^{3a} incluyen hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2},

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}),

-Z-N(R^{C9})(R^{C10}),

o

-Z-SO_2-R^{C11}

(el grupo de sustituyentes C, R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10}, R^{C11} y Z son iguales a los del artículo 1).

Los ejemplos de un sustituyente más preferido en R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2},

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}),

o

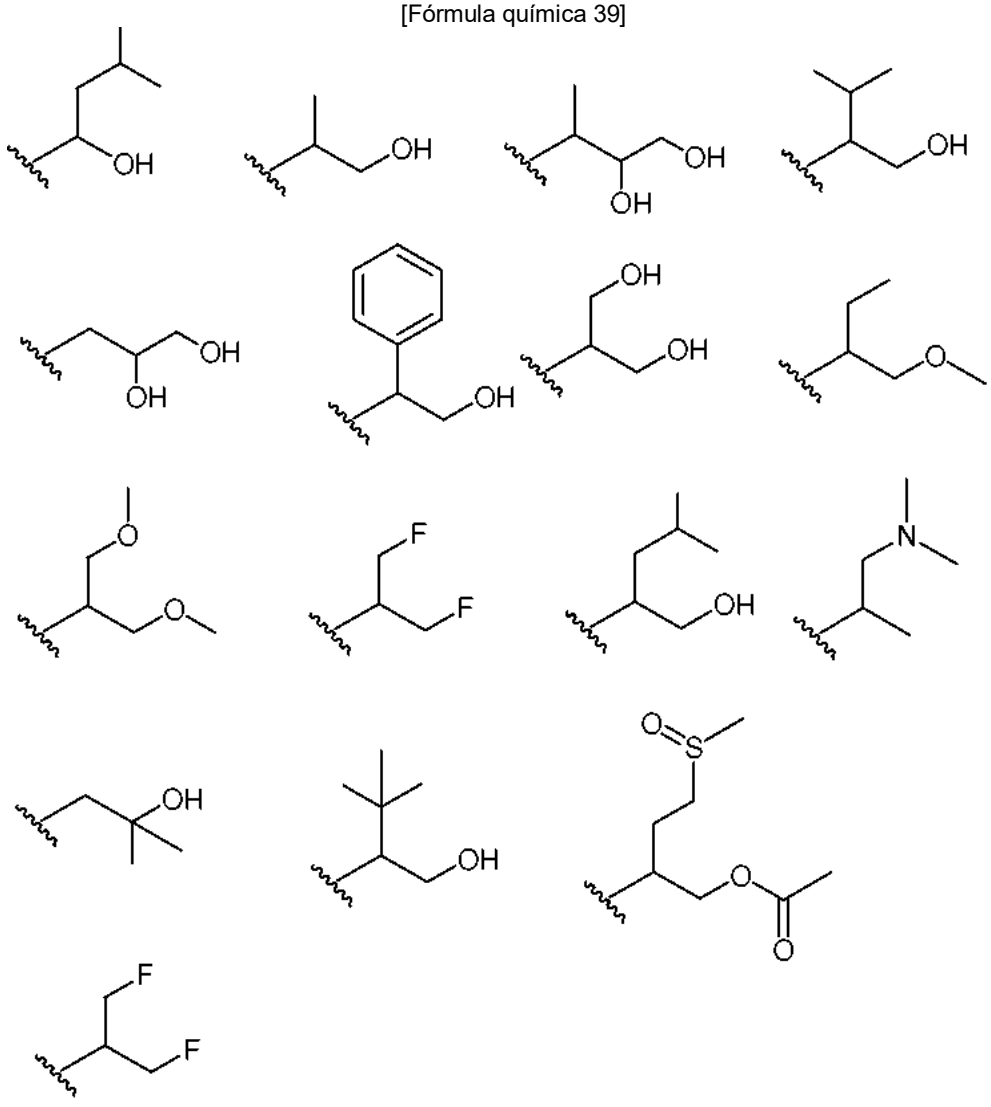
-Z-N(R^{C9})(R^{C10})

(el grupo de sustituyentes C, R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10} y Z son iguales a los del artículo 1).

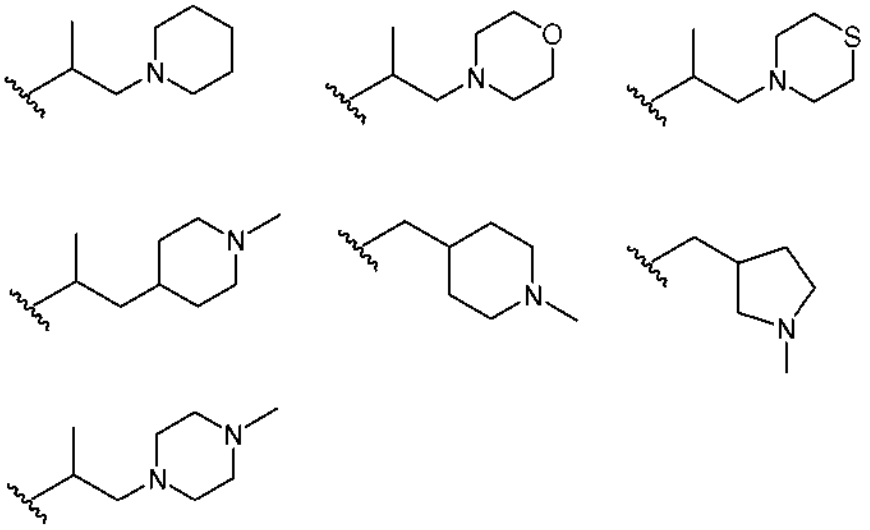
Los ejemplos de un sustituyente preferido adicional en R^{3a} incluyen hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido en R^{3a} incluyen hidrógeno, etoxietilo, metilo, etilo, propilo, 2,4-difluorobencilo, metoxietilo, cianometilo, cianoetilo, 3-cloro-2-fluorobencilo, 1-metoxipropilo, piridilmetilo, isopropilo, tetrahidropiranilmetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metilisoxazolilmetilo, metiloxadiazolilo, isopropiloxietilo, hidroxietilo, 4-fluorobencilo, ciclopropilo, etoxicarboniletilo, -CH(Me)CH_2OMe, carboxietilo, -CH_2CH_2C(=O)-N$(Me)_2$, -CH_2CH_2N(Me)-S$(=O)_2$-Ph, -CH_2CH_2-N(Me)-S$(=O)_2$-Me, -CH_2CH_2-NHC(=O)-Ph, -CH(Me)-CH_2-OMe, -CH_2CH_2-NH-S$(=O)_2$-Ph,-CH_2CH_2-NH-C(=O)-O-CH$(Me)_2$, -CH_2CH_2-C(=O)-NH-Ph, -CH_2CH_2-N(Me)C(=O)-Ph, -CH_2CH_2-NH-C(=O)-Me, -CH_2CH_2-NH-S$(=O)_2$-Me, aminoetilo, -CH_2CH_2-N(Me)-C(=O)-Me, -CH_2CH_2-C(=O)-N(Me)-Ph, -CH_2CH_2-NH-C(=O)-O-tBu, piperidinilcarboniletilo, dimetilaminoetilo, ciclopropilmetilo, metilaminoetilo, furanilmetilo, morfolinilcarboniletilo, *sec*-butilo, pentan-2-ilo, carboxipropilo, etoxicarbonilpropilo, fenilpropilo, propiloxietilo, aminopropilo, dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, dimetilaminopropilo, metilaminocarboniletilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, 1,1-difluoroetilo, 1,1,1-trifluoroetilo, 1,1,1-trifluoropropilo, trifluorometiloxietilo, trifluorometilcarbonilaminometilo, metilsulfoniletilo, metilcarboniloxietilo, metilcarboniloxipropilo, 1-fluoropropilo, fluorociclopropilo, difluorociclopropilo, 3,3-dimetilbutan-2-ilo, 1-fluoroetilo, 1-metoxipropan-2-ilo, amino, tiazolilmetilo, metilsulfoniletilo, 4-fluorofeniloxietilo, piridilo, pentan-2-ilo, butan-2-ilo, 3-metilbuten-2-ilo, así como los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 39]

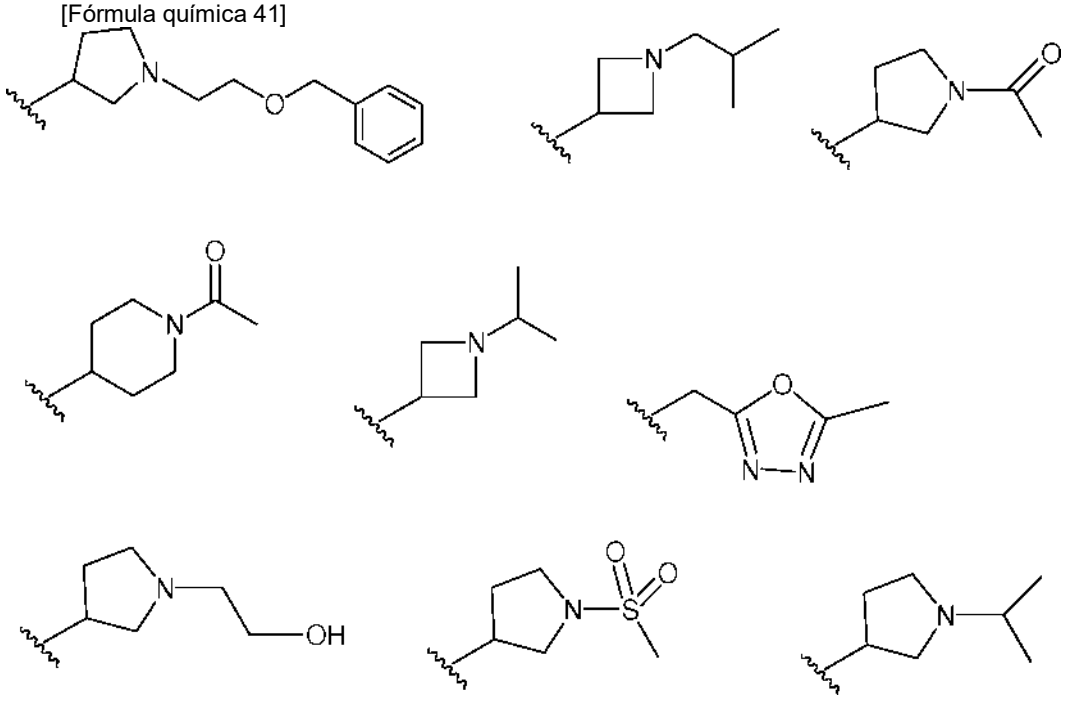


[Fórmula química 40]



y

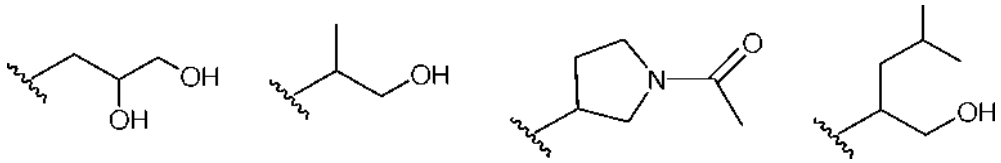
[Fórmula química 41]



(Me representa un grupo metilo, Ph representa un grupo fenilo y tBu representa un grupo *terc*-butilo), etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferido en R^{3a} incluyen etoxietilo, metilo, etilo, 2,4-difluorobencilo, metoxietilo, cianometilo, 3-cloro-2-fluorobencilo, metoxipropilo, piridilmetilo, isopropilo, tetrahidropiranilmetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, metilisoxazolilmetilo, 4-fluorobencilo, ciclopropilo, etoxicarboniletilo, -CH(Me)CH_2OMe, carboxietilo, -CH_2CH_2C(=O)-N$(Me)_2$, -CH_2CH_2N(Me)-S(=O)$_2$-Ph, -CH_2CH_2-N(Me)-S(=O)$_2$-Me,-CH_2CH_2-NHC(=O)-Ph, -CH(Me)-CH_2-OMe, -CH_2CH_2-NH-S(=O)$_2$-Ph, -CH_2CH_2-NH-C(=O)-O-CH$(Me)_2$, -CH_2CH_2-C(=O)-NH-Ph, -CH_2CH_2-N(Me)C(=O)-Ph, -CH_2CH_2-NH-C(=O)-Me, -CH_2CH_2-NH-S(=O)$_2$-Me, aminoetilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, propilo, metiltiometilo, hidrógeno, fluorociclopropilo, trifluorometoxietilo, 1-fluoropropilo, 1-fluoroetilo, metilcarboniloximetilo, 1,1-difluorometilo y los grupos mostrados a continuación

[Fórmula química 42]



(Me representa grupo metilo y Ph representa grupo fenilo), etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido adicional en R^{3a} incluyen etoxietilo, metilo, etilo, 2,4-difluorobencilo, metoxietilo, cianometilo, 3-cloro-2-fluorobencilo, metoxipropilo, piridilmetilo, isopropilo, tetrahidropiranilmetilo, ciclopropilmetilo, bencilo, 4-fluorobencilo, ciclopropilo, etoxicarboniletilo, -CH(Me)CH_2OMe, carboxietilo, 1,1,1-trifluoropropan-2-ilo, hidroxietilo, 1-fluoroetilo
(Me representa grupo metilo), etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferido en R^{3a} incluyen 1,1,1 -trifluoropropan-2-ilo.

Los ejemplos de un sustituyente preferido en R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, y R^{11a} incluyen hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente

sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

-Z-S(=O)-R^{D2},

-Z-SO_2-R^{D3},

-C(=O)-C(=O)-R^{D4},

-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}), o

-Z-CH_2-R^{D10}

(el grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, RD^4, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D10} y Z son iguales a los del artículo 1).

Los ejemplos de un sustituyente más preferido en R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} incluyen hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico tricíclico condensado opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

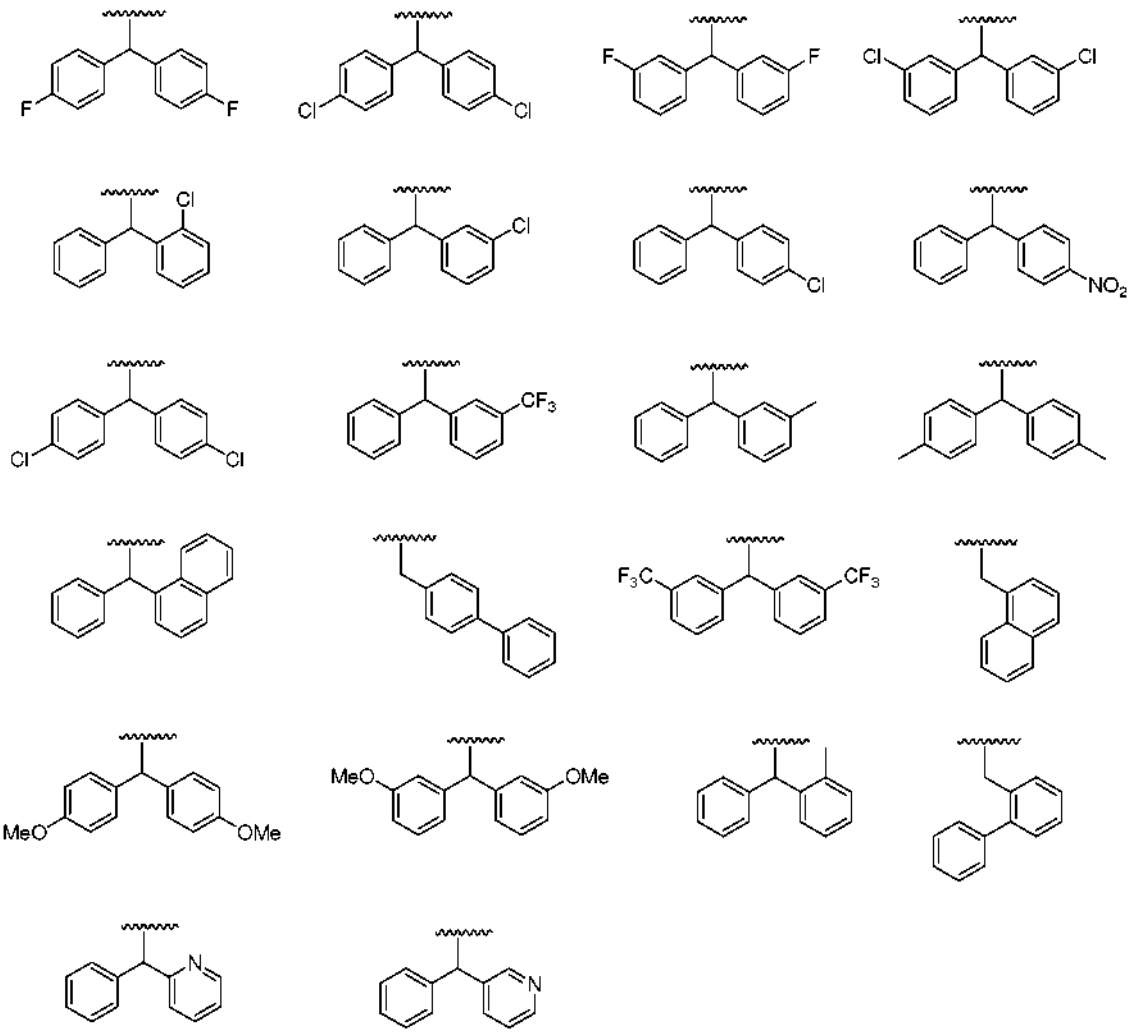
o

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

(el grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, Y y Z son iguales a los del artículo 1).

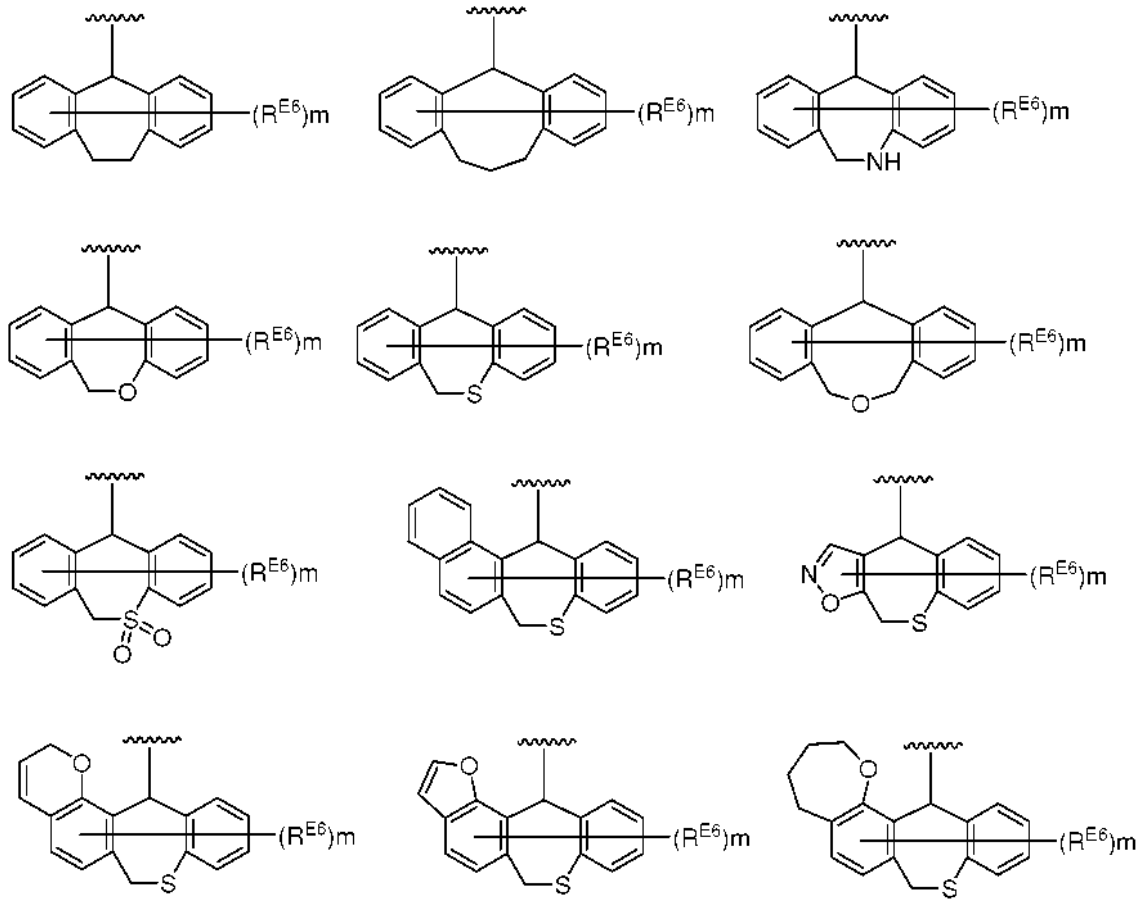
Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido en R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, y R^{11a} incluyen hidrógeno, benzhidrilo, bencilo, indolilmetilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, benciltiometilo, 3,5-dimetilisoxazolilo, 5-cloro-3-etilbenzotiofenilo, 4-fluorobencilo, metiltiazolilmetilo, ciclopentilmetilo, 4-metoxibencilo, 3-fluorobencilo, naftilmetilo, metilo, 3-trifluorometilbencilo, piridilmetilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, pirimidinilo, isobutilo, fenoxietilo, metoxipropilo, fenilpropilo, así como grupo heterocíclico tricíclico o tetracíclico condensado opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C tal como los siguientes grupos

[Fórmula química 43]



y

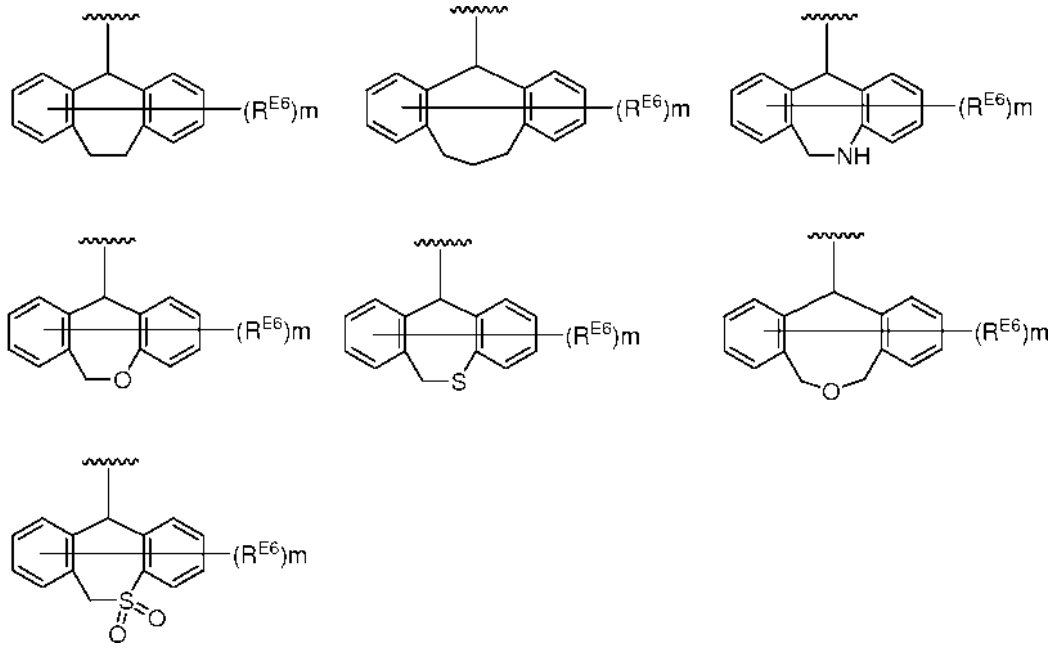
[Fórmula química 44]



(donde R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes C y los m de R^{E6} pueden ser iguales o diferentes) etc.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente más preferido en R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a}, y R^{11a} incluyen hidrógeno, benzhidrilo, bencilo, indolilmetilo, ciclohexilmetilo, fenetilo, 3,5-dimetilisoxazolilo, 5-cloro-3-etilbenzotiofenilo, bifenilmetilo, 4-fluorobencilo, metiltiazolilmetilo, ciclopentilmetilo, 4-metoxibencilo, 3-fluorobencilo, naftilmetilo, metilo, 3-trifluorometilbencilo, piridilmetilo, 4-metilcarbonilaminobencilo, pirimidinilo y los siguientes grupos

[Fórmula química 45]



(donde R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes C y los m de R^{E6} pueden ser iguales o diferentes), etc.
, etc.

1) Los ejemplos de una realización preferida cuando B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a} incluyen el caso donde R^{3a} y R^{7a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D.
2) Los ejemplos de una realización preferida cuando B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ incluyen el caso donde R^{3a} y R^{6a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D.
3) Los ejemplos de una realización preferida cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$ incluyen el caso donde R^{8a} y R^{10a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D.
4) Los ejemplos de otra realización preferida cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$ incluyen el caso donde R^{3a} y R^{11a} se unen junto con un átomo adyacente para formar a heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D.

Cuando uno de B^1 y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y el otro es NR^{7a}, el caso donde B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ es más preferido.

Cuando uno de B^1 y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y el otro es NR^{7a}, es preferible que al menos uno de R^{5a} o R^{6a} sea hidrógeno. Una realización más preferida es tal que R^{5a} es hidrógeno y R^{6a} es hidrógeno. En este caso, R^{7a} no es un átomo de hidrógeno.

A realización particularmente preferida de B^1 y B^2 es tal que B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$.

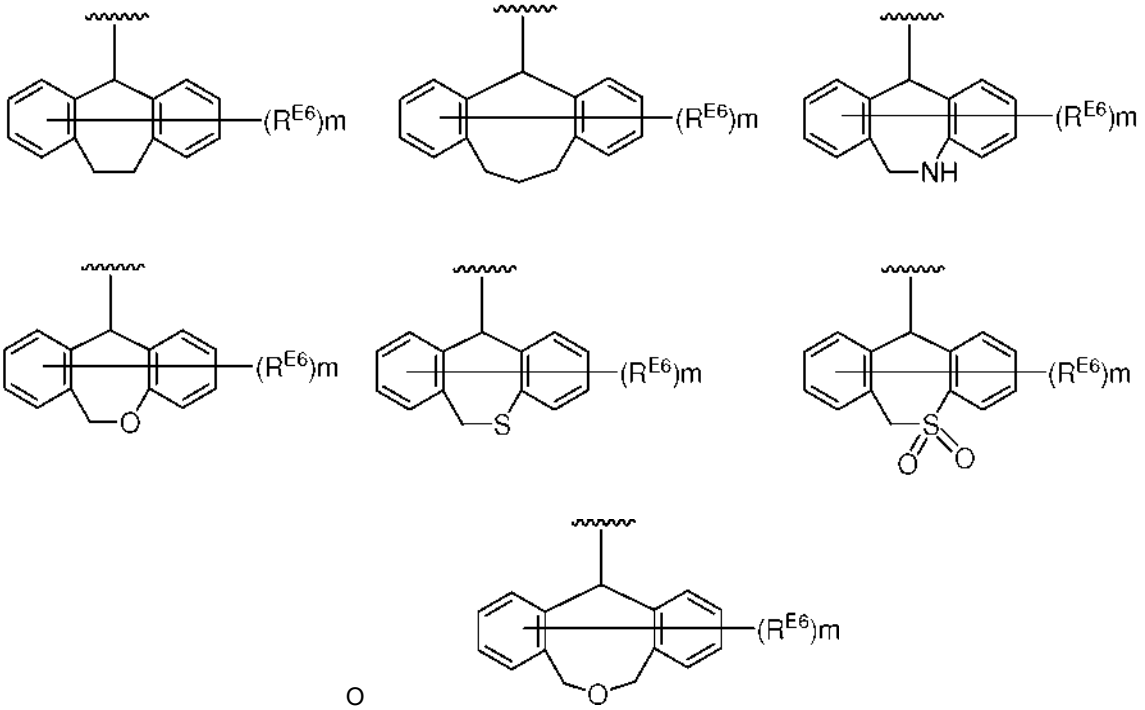
Una realización más preferida de B^1 y B^2 es tal que B^1 es NR^{7a} y B^2 es CH_2.

Una realización preferida de R^{7a} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o

Una realización más preferida de R^{7a} es cicloalquilo, cicloalquenilo, arilo, grupo carbocíclico condensado no aromático, heteroarilo, grupo heterocíclico no aromático, un grupo heterocíclico bicíclico condensado, grupo heterocíclico tricíclico condensado, alquilo inferior sustituido con uno o dos grupo carbocíclicos y alquilo inferior sustituido con uno o dos un grupo heterocíclicos.

Una realización preferida adicional de R^{7a} es bencilo, benzhidrilo, 4-fluorobencilo, p-metoxibencilo y los siguientes grupos

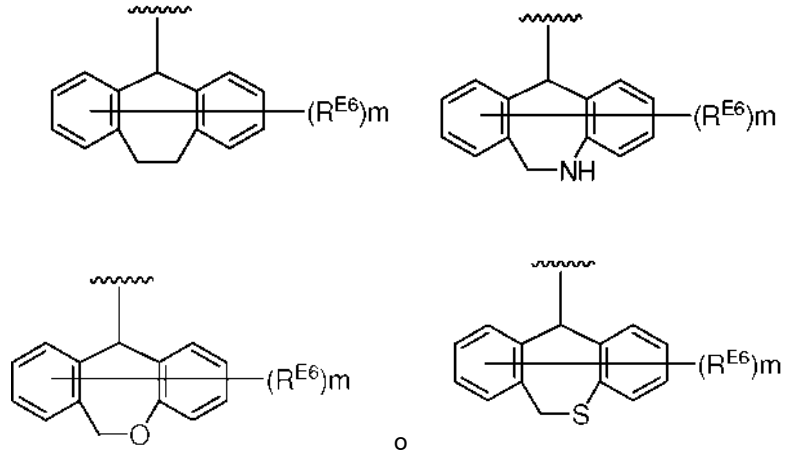
[Fórmula química 46]



(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).

Una realización particularmente preferida de R^{7a} son los siguientes grupos

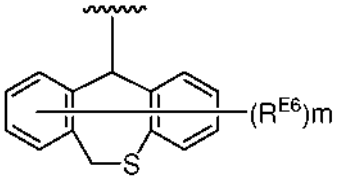
[Fórmula química 47]



(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).

Una realización más preferida de R^{7a} es el siguiente grupo

[Fórmula química 48]



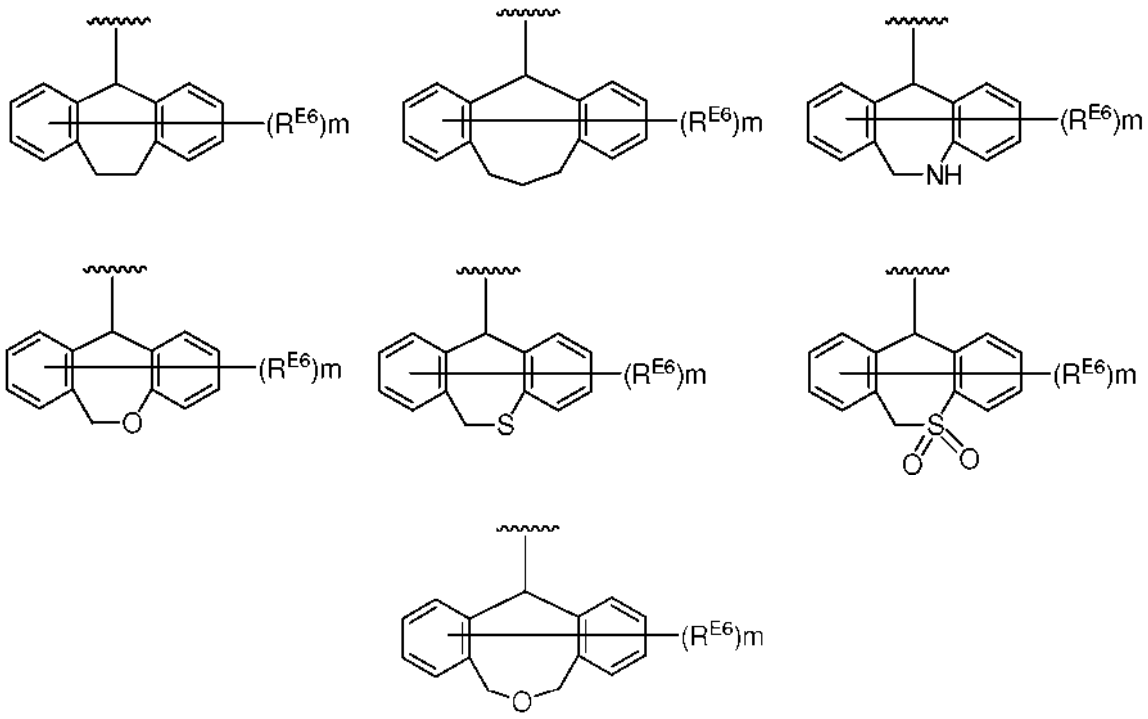
(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).

Cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$, se prefiere que R^{9a} y R^{11a} sean hidrógeno. Una realización preferida de R^{8a} y R^{10a} es aquella en la que uno de los mismos es hidrógeno.

Cuando R^{9a} y R^{11a} son hidrógeno y uno cualquiera de R^{8a} y R^{10a} es hidrógeno, una realización preferida del otro de R^{8a} y R^{10a} son los siguientes grupos

-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3}) o

[Fórmula química 49]

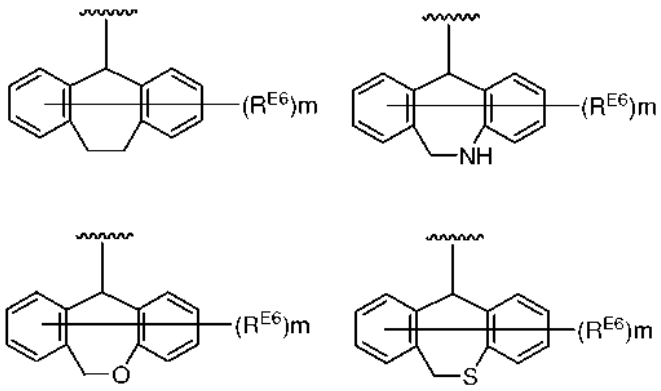


o

(donde Z, R^{E1}, R^{E2}, R^{E3}, R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).

Cuando R^{9a} y R^{11a} son hidrógeno y uno cualquiera de R^{8a} y R^{10a} es hidrógeno, una realización preferida adicional del otro de R^{8a} y R^{10a} son los siguientes grupos

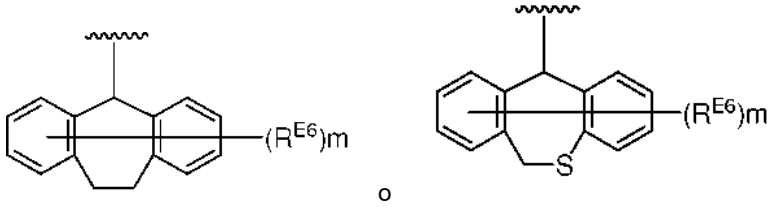
[Fórmula química 50]



(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).

Cuando R^{9a} y R^{11a} son hidrógeno y uno cualquiera de R^{8a} y R^{10a} es hidrógeno, una realización más preferida del otro de R^{8a} y R^{10a} son los siguientes grupos

[Fórmula química 51]



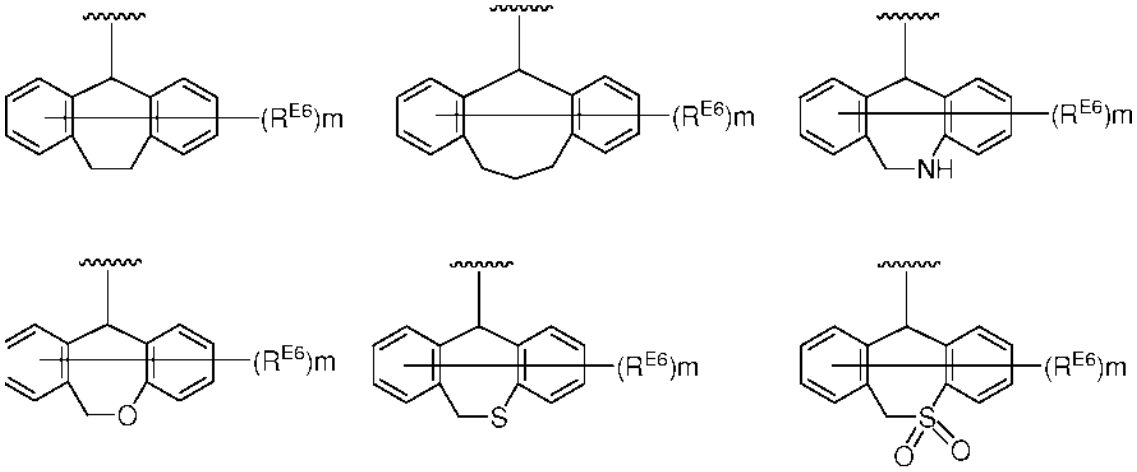
o

(donde R^{E6} y m son iguales a los del artículo 1).

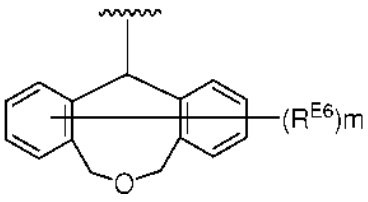
Los ejemplos de un sustituyente preferido en el grupo de sustituyentes D incluyen grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C.

Los ejemplos de otra realización de un sustituyente preferido en el grupo de sustituyentes D incluyen bencilo, benzhidrilo, 4-fluorobencilo, p-metoxibencilo,

[Fórmula química 52]



o



(donde R^{E6} representa un grupo seleccionado entre el grupo de sustituyentes C y los m de R^{E6} pueden ser iguales o diferentes), etc.

Los ejemplos de un sustituyente preferido de R^{E6} incluyen halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, alquinilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, alquilamino inferior, halógeno alquiloxi inferior, grupo carbocíclico, etc.

Los ejemplos de un sustituyente más preferido de R^{E6} incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de bromo, ciano, hidroxi, metilo, etilo, etinilo, hidroximetilo, isopropilo, metoxi, etoxi, metoximetilo, ciclopropilo, dimetilamino, trifluorometilo, oxo, carboxi, etc.

Los ejemplos de un sustituyente particularmente preferido de R^{E6} incluyen átomo de flúor, átomo de cloro, átomo de

bromo, metilo, metoxi y trifluorometilo.
Una realización preferida de m es un número entero de 0 a 6, más preferentemente un número entero de 0 a 3 y aun más preferentemente un número entero de 0 a 2.

Una de las características del compuesto en la presente invención es que un profármaco de un derivado de carbamoilpiridona policíclico, en el cual dos o más anillos están condensados, tal como se muestra en la fórmula (I) en el artículo 1 y/o una composición que los incluya, tiene una alta actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap y tiene un efecto de tratamiento y/o prevención de enfermedad infecciosa de gripe.

La característica del compuesto en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional tal como se muestra a continuación a R^{1a} en la fórmula (I). Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4}),

-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-S-R^{A9},

-Z-SO_2-R^{A10},

-Z-S(=O)-R^{A11},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16}),

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19}), o

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21}

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A14}, R^{A15}, R^{A16}, R^{A17}, R^{A18}, R^{A19}, R^{A20}, y R^{A21} son iguales a los del artículo 1)

La característica de un compuesto más preferido en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional como se muestra a continuación a R^{1a} en la fórmula (I). Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{as}, o

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13}

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A12}, R^{A13} y Z son iguales a los del artículo 1).

La característica de un compuesto preferido adicional en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap, aplicando un grupo funcional como se muestra a continuación a R^{1a} en la fórmula (I). Grupo funcional: hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2} y Z son iguales a los del artículo 1).
La característica de un compuesto particularmente preferido en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap aplicando un grupo funcional como se muestra a continuación a R^{1a} en la fórmula (I).
Grupo funcional: hidrógeno, acetilo, o carboxi

Otra característica del compuesto en la presente invención es que se mejoró la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap introduciendo uno, dos o más de los grupos funcionales liposolubles mostrados a continuación sobre un átomo de carbono o sobre un átomo de nitrógeno de B^1 y/o B^2 en la fórmula (I).

Grupo funcional liposoluble: grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).

Otra característica de un compuesto más preferido en la presente invención es que se mejora la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap introduciendo un grupo funcional liposoluble mostrado a continuación sobre un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno de B^1 o B^2 en la fórmula (I).
Grupo funcional liposoluble: grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).

Otra característica de un compuesto particularmente preferido en la presente invención es que se mejorará la actividad inhibidora de la endonucleasa dependiente de cap introduciendo un grupo funcional liposoluble mostrado a continuación sobre un átomo de carbono o un átomo de nitrógeno de B^1 o B^2 en la fórmula (I).
Grupo funcional liposoluble: grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es el mismo que el del artículo 1).

Otra característica de un compuesto preferido en la presente invención es que el compuesto se absorbe de manera eficaz en el cuerpo después de administración *in vivo* (por ejemplo, administración oral) y muestra alta eficacia del fármaco introduciendo un grupo para formar un profármaco en la parte P^R en la fórmula (I).

Otra característica de un compuesto más preferido en la presente invención es que el compuesto se absorbe de manera eficaz en el cuerpo después de su administración y muestra alta eficacia del fármaco introduciendo un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas a) a v) en la parte P^R en la fórmula (I).

a) -C(=O)-P^{R0},
b) -C(=O)-P^{R1},
c) -C(=O)-L-O-P^{R1},
d) -C(=O)-L-O-L-O-P^{R1},
e) -C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1},
f) -C(=O)-O-P^{R2},
g) -C(=O)-N(P^{R2})$_2$,
h) -C(=O)-O-L-O-P^{R2},
i) -CH_2-O-P^{R3},
J) -CH_2-O-L-O-PR^3,
k) -CH_2-O-C(=O)-P^{R3},
l) -CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3},
m) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3},
n) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3},

o) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3}$,
p) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})_2$,
q) $-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3}$,
r) $-CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})_2$,
s) $-CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3}$,
t) $-CH_2-O-P(=O)(-OH)_2$,
u) $-CH_2-O-P(=O)(-OBn)_2$,
v) $-CH_2-P^{R4}$ (excepto bencilo)

(donde L es alquileno inferior lineal o ramificado, K es hidrógeno o alquilo inferior lineal o ramificado, P^{R0} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R1} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R2} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R3} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquilsililo inferior,
PR^4 es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F.

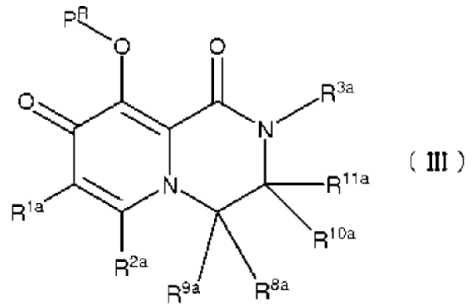
Grupo de sustituyentes F; oxo, alquilo inferior, hidroxilo alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior carbociclo, alquilcarbonilo inferior, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxi inferior, ciano y nitro)

Otra característica de un compuesto más preferido en la presente invención es que el compuesto se absorbe de manera eficaz en el cuerpo después de su administración y muestra alta eficacia del fármaco introduciendo los grupos de P-1 a P-77 en las tablas 1 a 8 en la parte P^R en la fórmula (I).

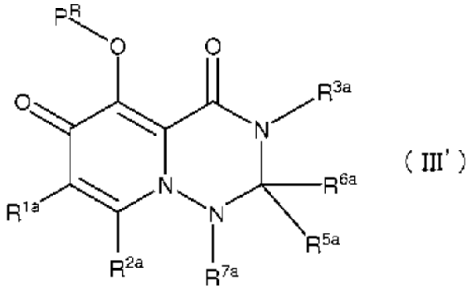
A continuación se ejemplificará una realización preferida de la presente invención.

en la fórmula (III), la fórmula (III'), la fórmula (III"), la fórmula (III'"), la fórmula (III''"), la fórmula (III'''"):

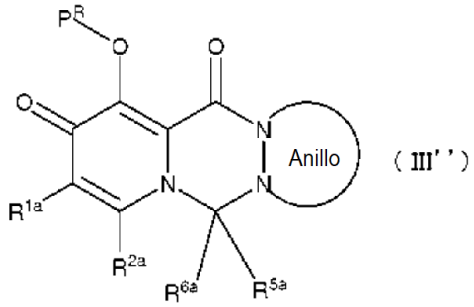
[Fórmula química 53]



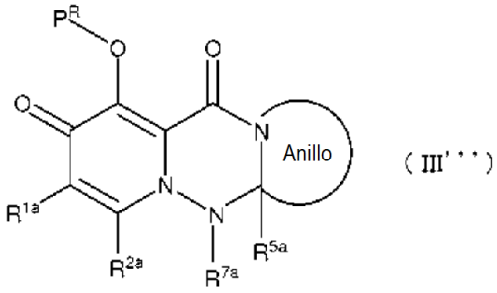
(III)



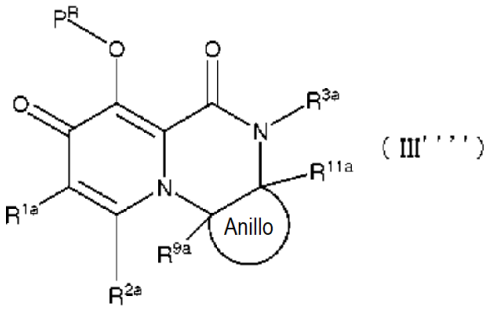
(III')



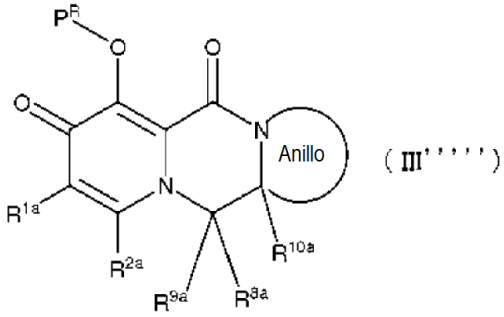
(III'')



(III''')



(III'''')



(III''''')

1) un compuesto en el que R^{1a} es hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-1),
un compuesto en el que R^{1a} es carboxi (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-2),
un compuesto en el que R^{1a} es halógeno (en lo sucesivo en el presente documento R^{1a} es R1-3),
un compuesto en el que R^{1a} es hidroxi (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-4),
un compuesto en el que R^{1a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-5),
un compuesto en el que R^{1a} es alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-6),
un compuesto en el que R^{1a} es alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-7),
un compuesto en el que R^{1a} es amino (en lo sucesivo en el presente documento, R^{1a} es R1-8),
2) un compuesto en el que R^{2a} es hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R^{2a} es R2-1),
un compuesto en el que R^{2a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{2a} es R2-2),
3) un compuesto en el que R^{3a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3a} es R3-1),
un compuesto en el que R^{3a} es alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3a} es R3-2),
un compuesto en el que R^{3a} es alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3a} es R3-3),
un compuesto en el que R^{3a} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3a} es R3-4),
un compuesto en el que R^{3a} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (en lo sucesivo en el presente documento, R^{3a} es R3-5),
4) un compuesto en el que P^R es $-C(=O)-P^{R1}$ (en lo sucesivo en el presente documento, PR es Pr-1),
un compuesto en el que P^R es $-CH_2-O-C(=O)-P^{R3}$ (en lo sucesivo en el presente documento, P^R es Pr-2),

un compuesto en el que P^R es $-CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3}$ (en lo sucesivo en el presente documento, P^R es Pr-3),
un compuesto en el que P^R es $-CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3}$ (en lo sucesivo en el presente documento, P^R es Pr-4),
(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

en la fórmula (III'),

un compuesto en el que R^{7a} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y R^{5a} y R^{6a} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R7-1),
un compuesto en el que R^{7a} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y R^{5a} y R^{6a} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R7-2),
un compuesto en el que R^{7a} es alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y R^{5a} y R^{6a} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R7-3),

in la fórmula (III),

un compuesto en el que R^{9a} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y R^{8a}, R^{10a} y R^{11a} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R9-1),
un compuesto en el que R^{9a} es un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y R^{8a}, R^{10a} y R^{11a} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R9-2),
un compuesto en el que R^{9a} es alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y R^{8a}, R^{10a}, y R^{11a} son hidrógeno (en lo sucesivo en el presente documento, R9-3)

En el presente documento, el grupo de sustituyentes C es al menos uno seleccionado entre un grupo sustituyente que consiste en halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, grupo carbocíclico, un grupo heterocíclico, alquiloxi inferior carbociclo, alquiloxi inferior heterociclo, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior y alquilsulfonilamino inferior.

Compuestos en los que, en la fórmula (III'), una combinación de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, P^R, así como (R^{5a}, R^{6a}, y R^{7a}) es como sigue.
(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-1,

R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3, (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-1,

R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-1,

R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-l), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-1,

R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R7-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R7-3).

Compuestos en los que, en la fórmula (III), una combinación de R^{1a}, R^{2a}, R^{3a}, P^R, así como (R^{8a}, R^{9a}, $R^{10\,a}$ y $R^{11\,a}$) es como sigue.

(R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-1, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-

2, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-2, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-3, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-

3, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-4, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-5, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-

3, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-6, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-7, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-

4, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-1, R3-5, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-1, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-2, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-3, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-4, Pr-4, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-1, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-2, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-3, R9-3), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-1), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-2), (R1-8, R2-2, R3-5, Pr-4, R9-3).

(Método de producción de la presente invención)

A continuación se ejemplificará un método general para producir el compuesto de la presente invención. Y puede llevarse a cabo un tratamiento que se realice en un experimento normal de química orgánica, tal como extracción y purificación.
Puede realizarse la síntesis del compuesto de la presente invención con referencia a los procedimientos conocidos en la técnica.

Como material de partida pueden utilizarse compuestos disponibles en el comercio, compuestos descritos en la presente memoria descriptiva, compuestos descritos en las referencias citadas en la presente memoria descriptiva y otros compuestos conocidos.
Entre los compuestos de la presente invención, hay compuestos en los que puede estar presente un tautómero y la presente invención incluye todos los isómeros posibles y sus mezclas, incluyéndolos.
Cuando se desea obtener una sal del compuesto de la presente invención, en el caso donde el compuesto de la presente invención se obtiene en forma de una sal, esta puede purificarse tal cual y, en el caso donde el compuesto de la presente invención se obtiene en forma libre, puede formarse una sal mediante un método habitual de disolución o suspensión del compuesto en un disolvente orgánico adecuado y añadiendo un ácido o una base.
Además, el compuesto de la presente invención y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo están presentes en una forma de aductos con agua o diversos disolventes (hidrato o solvato) en algunos casos y estos aductos están incluidos en la presente invención.

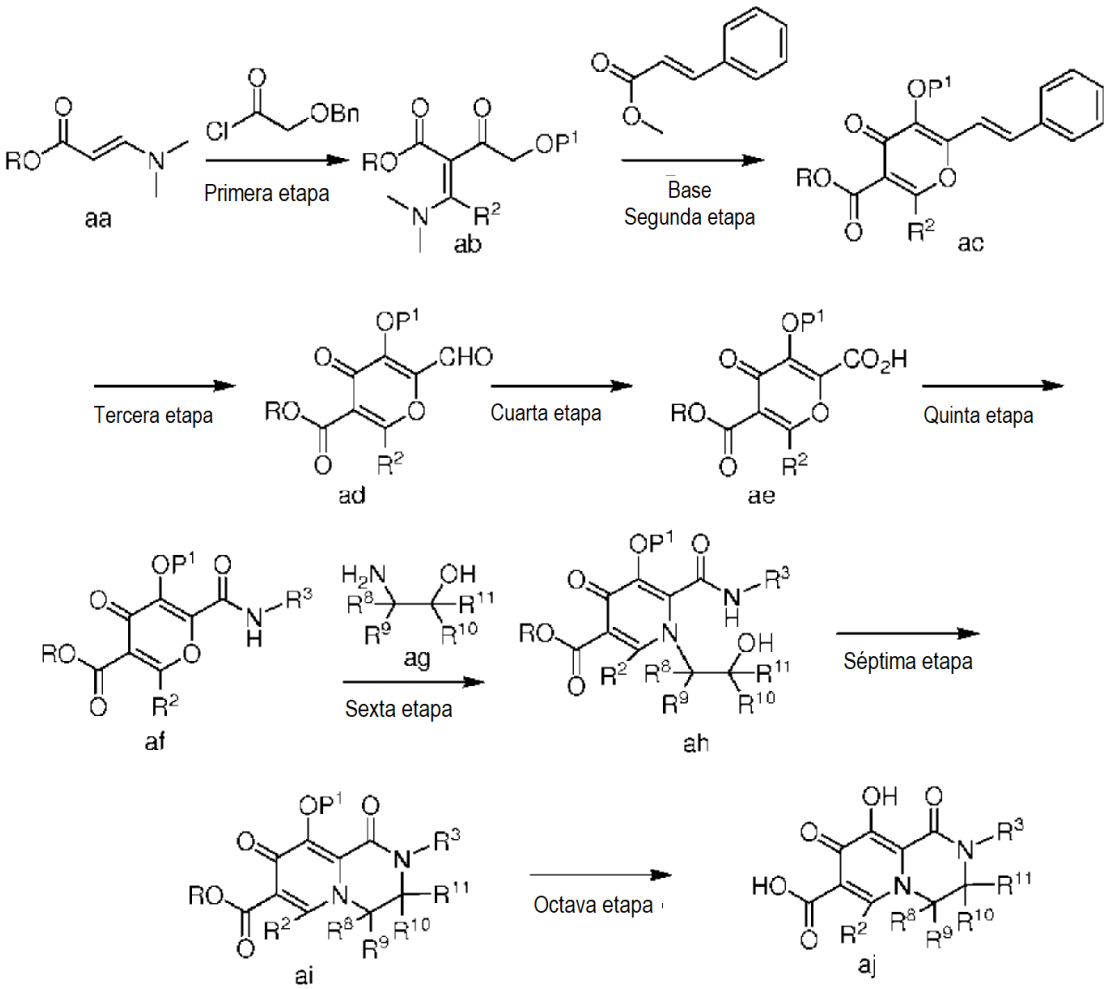
En un método de síntesis general así como en los ejemplos de referencia, ejemplos y ejemplos de síntesis de intermedios, el significado de cada abreviatura es como sigue.

DMF: N,N-dimetilformamida
DMA: N,N-dimetilacetamida,
NMP: N-metilpirrolidona
DMI: dimetilimidazolidinona
THF: tetrahidrofurano
Ms: metanosulfonilo
Ts: paratoluenosulfonilo
Boc: *terc*-butoxicarbonilo
DIBALH: hidruro de diisobutilaluminio
WSC o EDCI: N-etil-N'-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
HOB t: 1-hidroxibenzotriazol

HATU: hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
NBS: N-bromosuccinimida
NCS: N-clorosuccinimida
TEMPO: radical 2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxilo
PDC: dicloromato de piridinio
DEAD: azodicarboxilato de dietilo
DIAD: azodicarboxilato de diisopripilo
DMAP: 4-dimetilaminopiridina
mCPBA: ácido m-cloroperbenzoico
DBU: 1,8-diazabiciclo [5.4.0]-7-undeceno
DIPEA: diisopropiletilamina
TBAF: fluoruro de tetrabutilamonio
IBX: ácido 2-yodoxibenzoico
DMSO: dimetilsulfóxido
NaHMDS: hexametildisilazida sódica
TFA: ácido trifluoroacético
Ac: acetilo
TBS: *terc*-butildimetilsililo
PEPPSI™-IPr: dicloruro de (1,3-diisopropilimidazol-2-ilideno)(3-cloropiridil)paladio (II)
BEMP: 2-*terc*-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-dizafosforina

Síntesis del compuesto aj del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 1)

[Fórmula química 54]



(donde R es un grupo protector de carboxi, P^1 es un grupo protector de hidroxilo, R^2, R^3, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son iguales que R^{2a}, R^{3a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} en el artículo 1, respectivamente, R y P^1 pueden ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons) etc. y, por ejemplo, R es alquilo inferior, etc. y P^1 es arilalquilo, etc.)

Primera etapa

Un compuesto ab puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto aa que está disponible en el mercado o puede prepararse por un método conocido a de -20 °C a 30 °C, preferentemente de 0 °C a 20 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas en un disolvente tal como diclorometano, tolueno, THF etc. o un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo gota a gota amina terciaria tal como piridina, trimetilamina, N-metilmorfolina, 4-dimetilaminopiridina etc. y cloruro de benciloxiacetilo.

Segunda etapa

Un compuesto ac puede obtenerse añadiendo una base organometálica tal como hexametildisilazano de litio, diisopropilamida de litio, butillitio, *terc*-butillitio etc. al compuesto ab en un disolvente tal como éter, diclorometano, THF etc. o a un disolvente mezcla de los mismos, en presencia de cloruro de cinamoílo y realizando la reacción a de -80 °C a 0 °C, preferentemente de -80 °C a -40 °C durante de 1 minuto a 2 horas, preferentemente de 10 minutos a 1 hora.

Tercera etapa

Un compuesto ad puede obtenerse añadiendo una cantidad catalítica de un agente de oxidación tal como cloruro de rutenio y peryodato sódico, TEMPO, dióxido de manganeso, así como PDC, etc. al compuesto ac en un disolvente tal como éter, diclorometano, THF, acetonitrilo, etc. o un disolvente mezcla de los mismos y realizando la reacción a de -40 °C a 80 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,2 horas a 3 horas.

Cuarta etapa

Se añaden ácido sulfúrico concentrado y una solución acuosa de ácido amidosulúlico al compuesto ad a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C en presencia de un disolvente tal como éter, diclorometano, THF, acetonitrilo, acetona, agua, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos. Se añade gota a gota al mismo una solución acuosa de clorito sódico a la misma temperatura para llevar a cabo una reacción durante de 1 minuto a 3 horas, preferentemente de 5 minutos a 1 hora, de este modo puede obtenerse un compuesto ae.

Quinta etapa

Un compuesto af puede obtenerse añadiendo un compuesto R^3-NH_2 que tiene un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo para el compuesto ae en un disolvente tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc., en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5,-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC•HCl, HATU, etc. y llevando a cabo una reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Sexta etapa

Un compuesto ah puede obtenerse añadiendo un compuesto ag al compuesto af en presencia de un disolvente tal como tolueno, xileno, THF, dioxano etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo una reacción durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas en condiciones de calentamiento a reflujo.

Séptima etapa

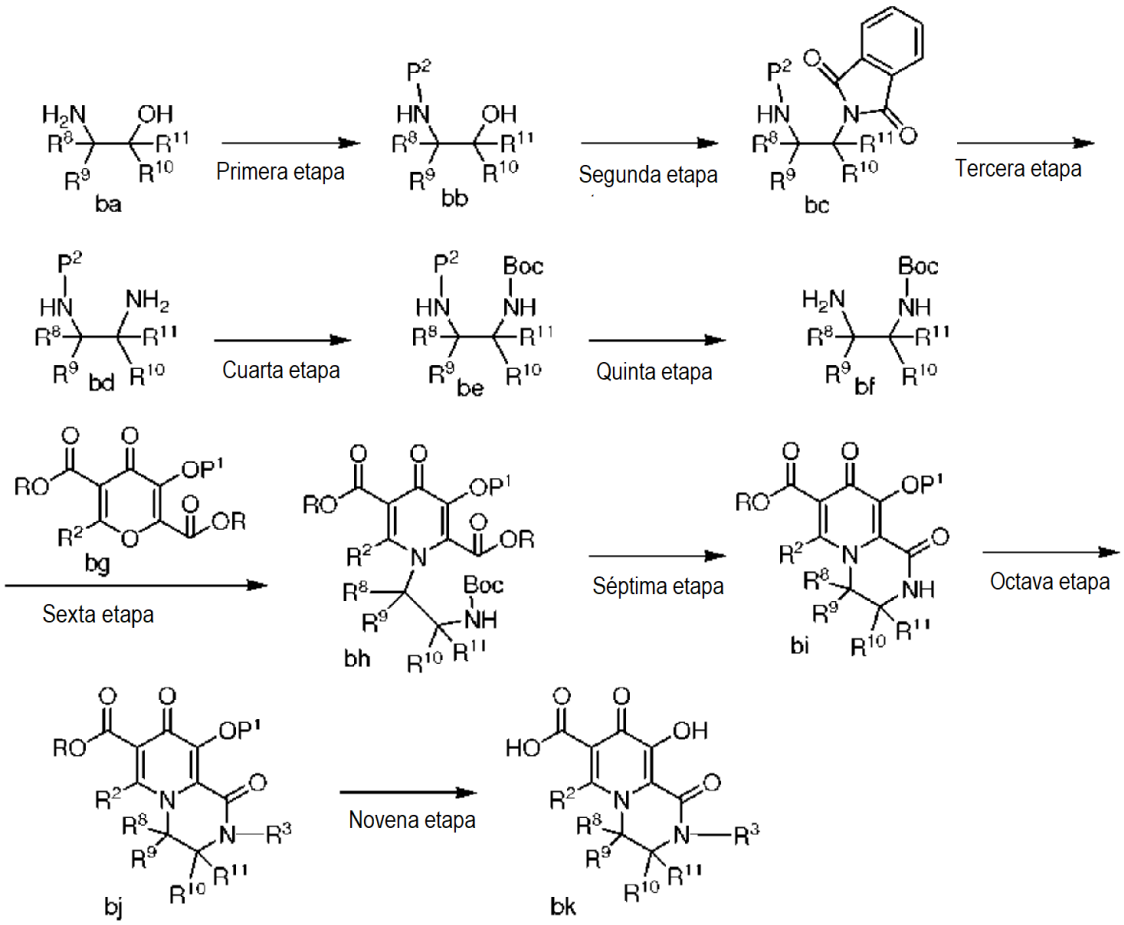
Un compuesto ai puede obtenerse añadiendo trifenilfosfina y un agente de condensación tal como DEAD, DIAD, etc. al compuesto ah en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, acetato de etilo, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas.

Octava etapa

Sometiendo el compuesto ai a la reacción de desprotección conocida en general de un grupo protector de carboxilo y un grupo protector hidroxilo, puede obtenerse un compuesto aj.

Síntesis del compuesto bk del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 12)

[Fórmula química 55]



(donde P^2 es un grupo protector de amino, P^2 puede ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse por el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), etc. y, por ejemplo, P^2 es arilalquiloxicarbonilo, alquiloxicarbonilo inferior, etc. Los otros símbolos son como anteriormente.)

Primera etapa

Un compuesto bb puede obtenerse añadiendo una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio, etc. y un compuesto P^2-L (donde L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs, etc.) que tiene un sustituyente correspondiente con un compuesto objetivo para un compuesto ba en presencia de un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 80 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C durante de 0,1 horas a 6 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas.

Segunda etapa

Un compuesto bc puede obtenerse añadiendo trifenilfosfina y ftalimida al compuesto bb en presencia de un disolvente tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo un reactivo de deshidratación-condensación tal como DIAD, DEAD, etc. y llevando a cabo la reacción a de -10 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,2 horas a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto bd puede obtenerse añadiendo hidrato de hidrazina o metilhidrazina al compuesto be en presencia de un disolvente tal como metanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -10 °C a 80 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto be puede obtenerse añadiendo Boc_2O al compuesto bd en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -10 °C a 80 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

Quinta etapa

Un compuesto bf puede obtenerse sometiendo el compuesto be a la reacción de desprotección conocida en general de un grupo protector de amino.

Sexta etapa

Un compuesto bh puede obtenerse añadiendo un compuesto bg al compuesto bf en presencia de un disolvente tal como tolueno, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 20 °C a 110 °C, preferentemente de 40 °C a por debajo de temperatura de reflujo durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Séptima etapa

HCl-acetato de etilo, HCl-dioxano, ácido fórmico, etc. se añade al compuesto bh y estos se hacen reaccionar a de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 0 °C a 20 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas. Después del disolvente se elimina por destilación a presión reducida, se añade una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se agita, de este modo puede obtenerse un compuesto bi.

Octava etapa

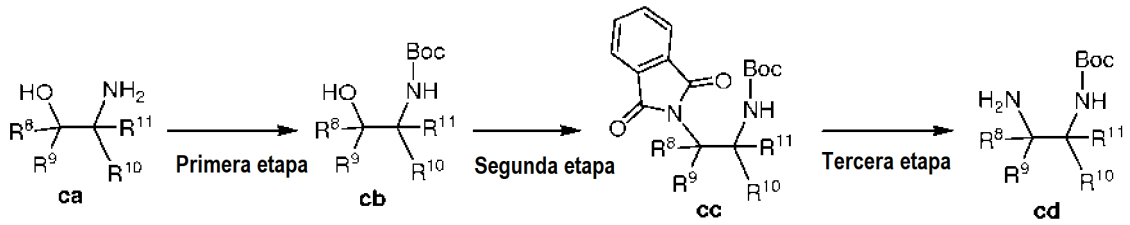
Un compuesto bj puede obtenerse añadiendo una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio, etc. y un compuesto R^3-L (L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs, etc.) al compuesto bi en presencia de un disolvente tal como DMF, THF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Novena etapa

Un compuesto bk puede obtenerse sometiendo el compuesto bj a la reacción de desprotección conocida en general de un grupo protector de carboxilo y un grupo protector de hidroxilo.

Síntesis del compuesto cd de ejemplo de referencia (véase: ejemplos de referencia 28 y 43)

[Fórmula química 56]



(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto cb puede obtenerse añadiendo amina terciaria tal como trietilamina, DMAP, morfolina, etc. o una base tal como carbonato sódico, bicarbonato sódico, etc. a un compuesto ca en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, agua, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo Boc_2O y llevando a cabo la reacción a de -10 °C a 80 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto cc puede obtenerse añadiendo trifenilfosfina y ftalimida al compuesto cb en presencia de un

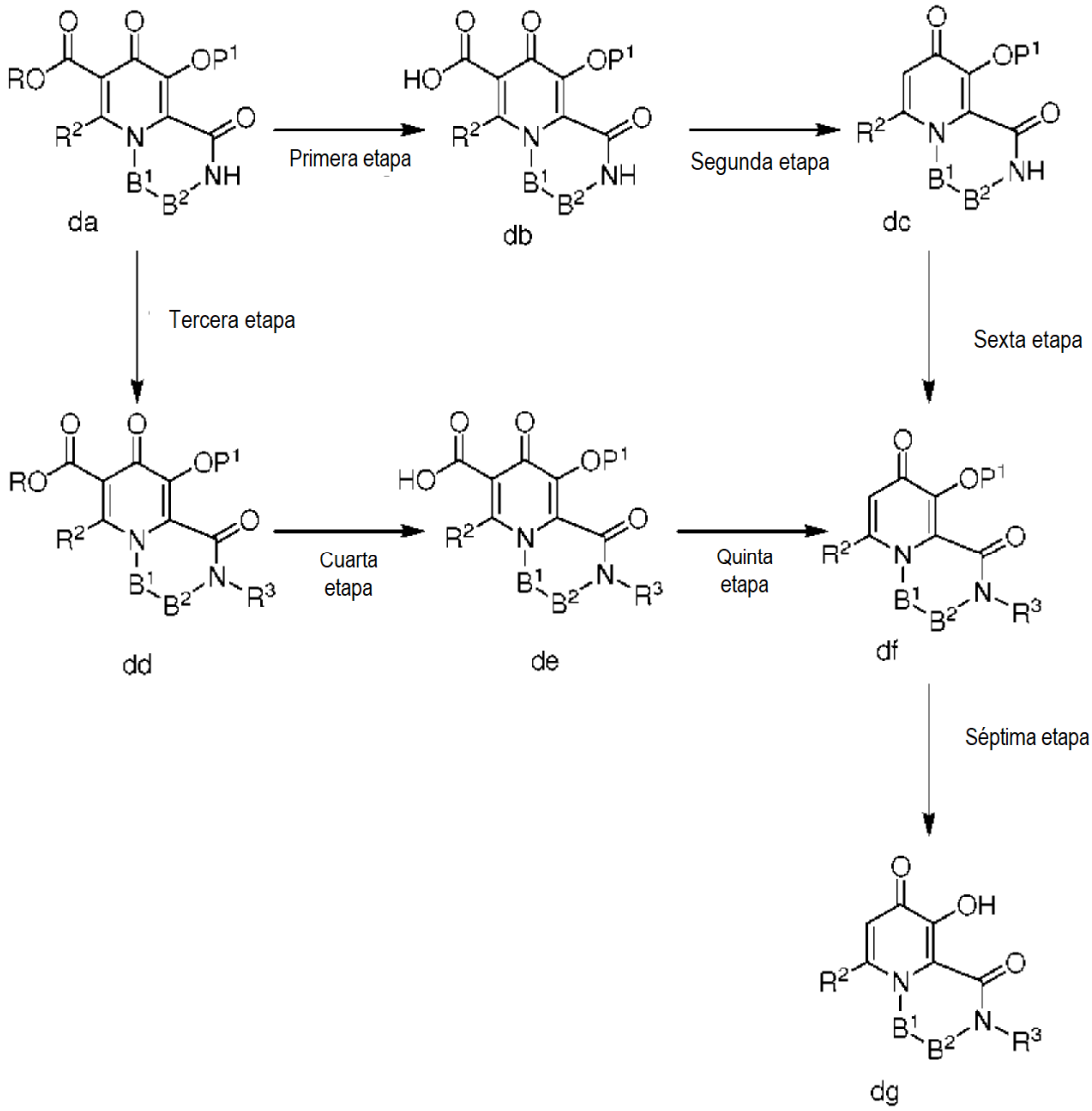
disolvente tal como DMF, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo un reactivo de deshidratación-condensación tal como DIAD, DEAD, etc. y llevando a cabo la reacción a de -10 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 50 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,2 horas a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto cd puede obtenerse añadiendo hidrato de hidrazina al compuesto cc en presencia de un disolvente tal como metanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -10 °C a 80 °C, preferentemente de 10 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 a 12 horas.

Síntesis del compuesto dg del ejemplo de referencia (véase : ejemplos de referencia 36, 41 y 46)

[Fórmula química 57]



(donde B^1 y B^2 son iguales a los del artículo 1 y los otros símbolos son los mismos que anteriormente).

Primera etapa

Un compuesto db puede obtenerse sometiendo el compuesto da obtenido por el mismo método que el método de síntesis de bi a la reacción de desprotección de carboxilo conocida en general..

Segunda etapa

Un compuesto descarbonizado dc puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto db durante de 1 minuto a 2 horas en condiciones de irradiación de microondas en un disolvente tal como éter de difenilo, etc. Y puede obtenerse un compuesto d descarbonizado añadiendo cobre en un disolvente de quinolina y llevando a cabo la reacción a 180 °C durante de 2 a 48 horas.

Tercera etapa

Un compuesto bd puede obtenerse añadiendo una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de litio, carbonato de cesio, etc. y un compuesto R^3-L (L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs, etc.) al compuesto da obtenido por el método descrito en el ejemplo de referencia 12 en presencia de un disolvente tal como DMF, THF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto de puede obtenerse por el mismo método que el de la primera etapa.

Quinta etapa

Un compuesto df puede obtenerse por el mismo método que el de la segunda etapa.

Sexta etapa

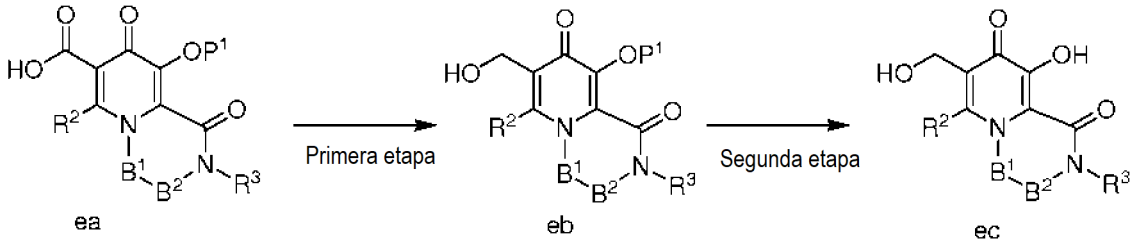
Un compuesto df puede obtenerse por el mismo método que el de la tercera etapa.

Séptima etapa

Un compuesto dg puede obtenerse sometiendo el compuesto df a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto ec del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 48)

[Fórmula química 58]



(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

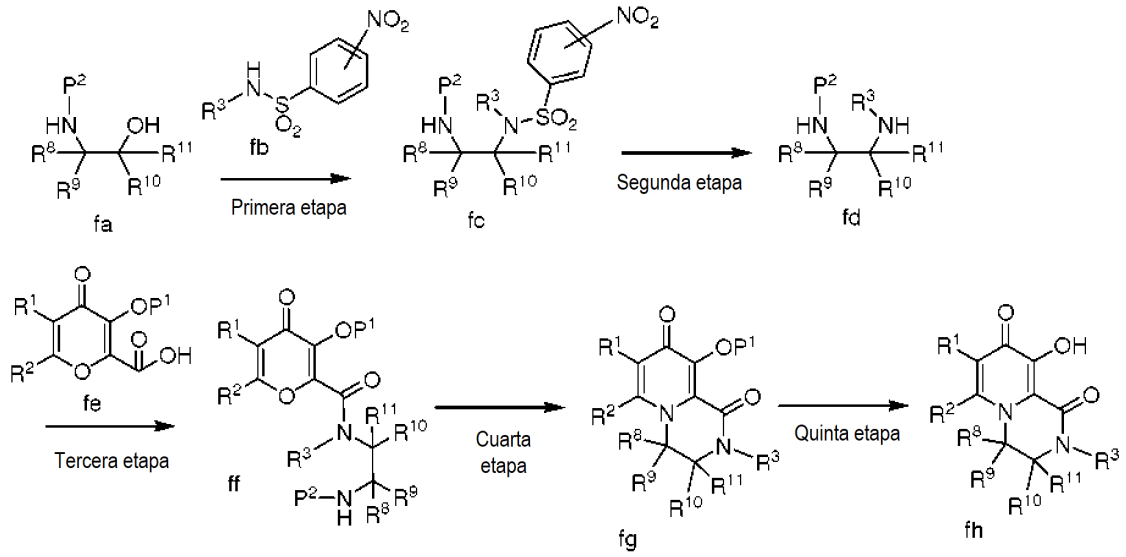
Una base tal como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, etc. y cloroformiato de etilo se añaden a un compuesto ea en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos. Se añade al mismo un agente reductor que tiene un poder de reducción bajo tal como borohidruro sódico, etc. se lleva a cabo una reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 20 °C durante de 0,2 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 horas a 6 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto eb.

Segunda etapa

Un compuesto ec puede obtenerse sometiendo el compuesto eb a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto fh del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 50)

[Fórmula química 59]



(donde R^1 es un grupo que corresponde a R^{1a} en el artículo 1 y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Se añaden un compuesto fb y trifenilfosfina a un compuesto fa en presencia de un disolvente tal como THF, diclorometano, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos. Se añade DIAD al mismo y se lleva a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto fc.

Segunda etapa

Un compuesto fd puede obtenerse añadiendo una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, litio carbonato, carbonato de cesio, etc. y tiol tal como bencenotiol, etc. al compuesto fc en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto ff puede obtenerse añadiendo un compuesto fe que tiene un sustituyente que corresponde al compuesto objetivo para el compuesto fd en un disolvente tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc. en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC•HCl, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 2 horas a 24 horas.

Cuarta etapa

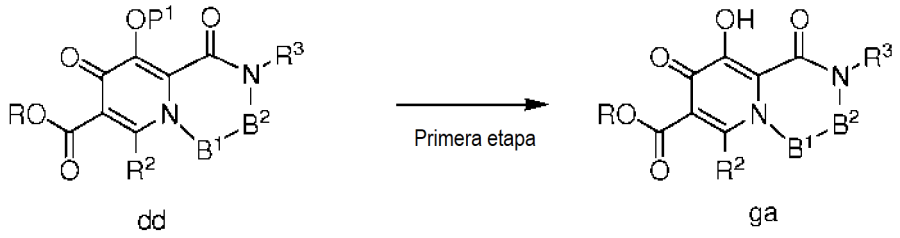
Un compuesto fd puede obtenerse sometiendo el compuesto ff a la reacción de desprotección conocida en general concerniente al grupo P^2 en un grupo amino, posteriormente, añadiendo una base tal como una solución acuosa de carbonato sódico, una solución acuosa de carbonato potásico, etc. en un disolvente tal como agua, etanol, metanol, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 20 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 70 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Quinta etapa

Un compuesto fh puede obtenerse sometiendo el compuesto fg a la reacción de desprotección de grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto ga del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 51)

[Fórmula química 60]



dd ga

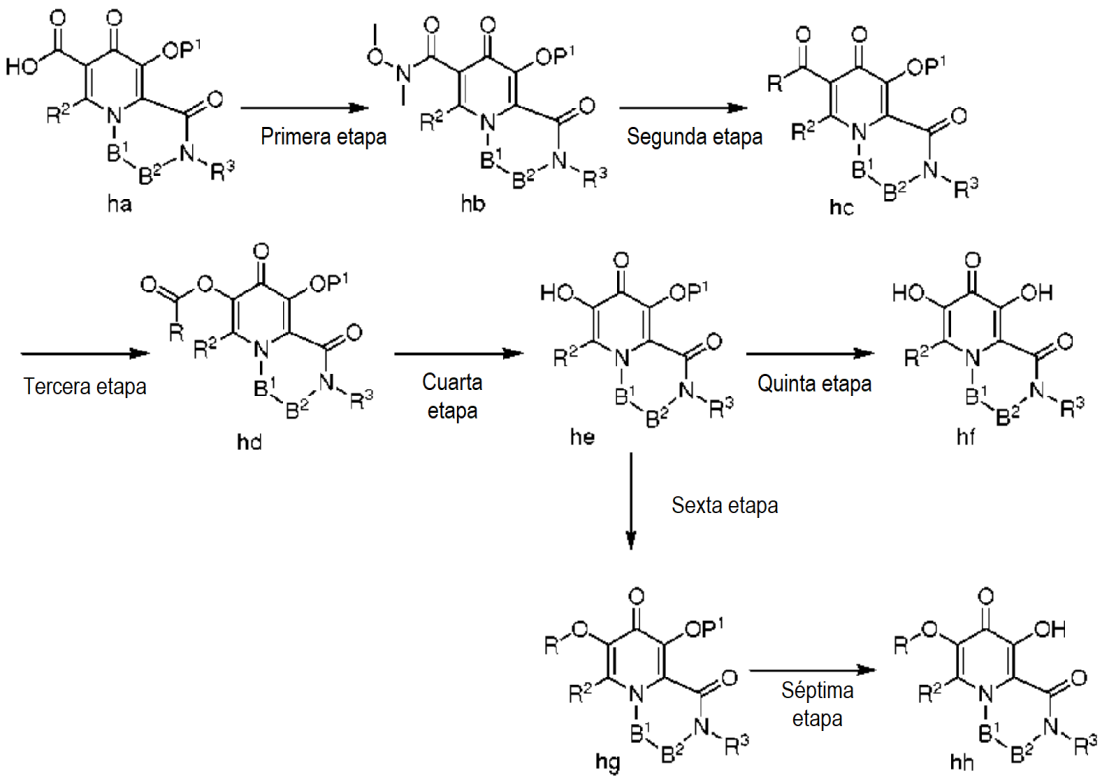
(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto ga puede obtenerse sometiendo un compuesto dd a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto hh de ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 52)

[Fórmula química 61]



ha hb hc hd he hf hg hh

(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto hb puede obtenerse añadiendo clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina a un compuesto ha en un disolvente tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc. en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC•HCl, HATU, etc., añadiendo una base terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 1 hora a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto he puede obtenerse añadiendo un reactivo de Grignard (R-MgBr) al compuesto hb a de -80 °C a -40 °C en presencia de un disolvente tal como THF, éter, diclorometano, dioxano, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -80 °C a 0 °C, preferentemente de -60 °C a -20 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 6 horas.

Tercera etapa

Un compuesto hd puede obtenerse añadiendo mCPBA al compuesto he en presencia de un disolvente tal como cloroformo y diclorometano y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 30 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 horas a 6 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto hc puede obtenerse añadiendo una solución acuosa de hidróxido sódico al compuesto hd en presencia de un disolvente tal como etanol, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 120 °C, preferentemente de 30 °C a 90 °C durante de 1 minuto a 10 horas, preferentemente de 30 minutos a 120 minutos.

Quinta etapa

Un compuesto hf puede obtenerse sometiendo el compuesto he a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Sexta etapa

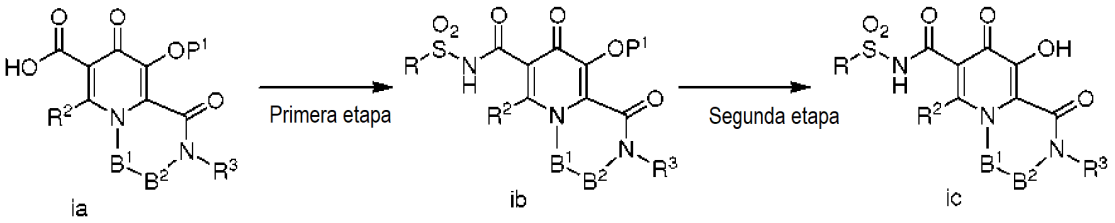
Un compuesto hg puede obtenerse añadiendo un compuesto R-Br, etc. que corresponde a un compuesto objetivo para un compuesto he en presencia de un disolvente tal como cloroformo, diclorometano, THF, tolueno, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo una base metálica tal como hidruro sódico, metilato sódico, n-butillitio, etc. y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 120 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Séptima etapa

Un compuesto hh puede obtenerse sometiendo el compuesto hg a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto ic de ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 53)

[Fórmula química 62]



(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

Se añaden amina terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc. y un reactivo de cloración tal como clorocarbonato de etilo y cloroformiato de etilo a un compuesto ia en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, y la mezcla se agita a de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 1 hora. Un compuesto R-SO_2-NH_2 (por ejemplo: metanosulfonilamida) que corresponde a una sustancia objetivo y DMAP se añaden al mismo y se lleva a cabo una reacción a de 40 °C a 100 °C, preferentemente de 40 °C a 80 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto ib.

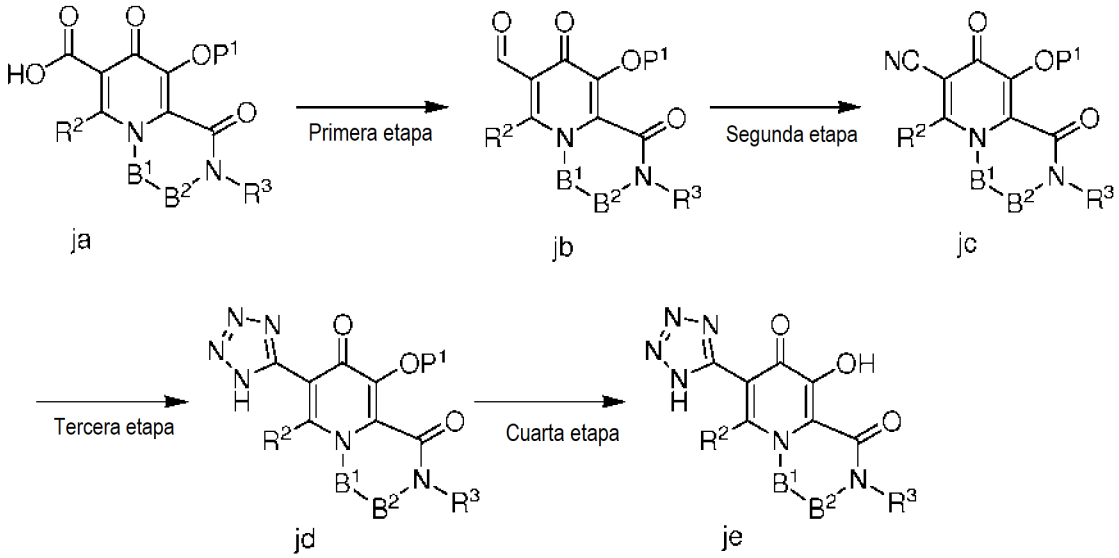
Segunda etapa

Un compuesto ic puede obtenerse sometiendo el compuesto ib a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo

conocida en general.

Síntesis del compuesto je del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 54)

[Fórmula química 63]



(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

Se añaden amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, etc. y cloroformiato de etilo o clorocarbonato de etilo a un compuesto ja en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, DMF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos. Se añade al mismo un agente reductor que tiene baja reactividad tal como borohidruro sódico, etc. y se lleva a cabo una reacción a de -20 °C a 40 °C, preferentemente de -10 °C a 20 °C durante de 0,2 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 horas a 6 horas para obtener un alcohol intermedio. Este intermedio se disuelve en diclorometano, cloroformo, etc. y se añade un agente de oxidación tal como TEMPO, dióxido de manganeso, PDC, etc. y se lleva a cabo una reacción a de -40 °C a 30 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto jb.

Segunda etapa

Un compuesto jc puede obtenerse añadiendo amoniaco acuoso al 28 % y yodo al compuesto jb en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Tercera etapa

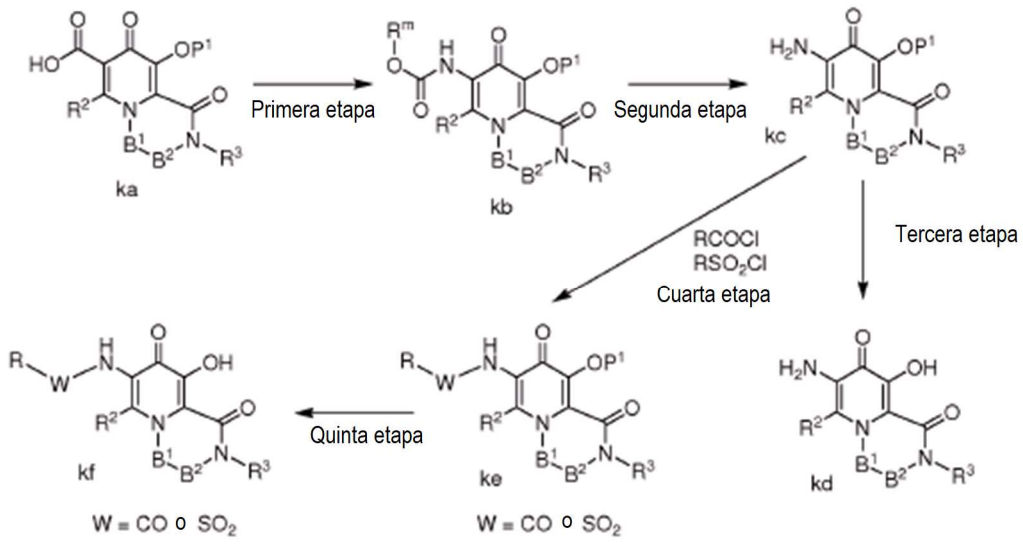
Un compuesto jd puede obtenerse añadiendo azida sódica y amina terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc. al compuesto jc en presencia de un disolvente tal como tolueno, xileno, THF, dioxano, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto je puede obtenerse sometiendo el compuesto jd a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis de los compuestos kd a kf del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 56 y sus derivados)

[Fórmula química 64]



(donde R^m es alquilo inferior, R es un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo, W es -C(=O)- o -SO_2- y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Se añaden amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, diisopropiletilamina, etc. y cloroformiato de etilo o clorocarbonato de etilo a un compuesto ka en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, tolueno, DMF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos. Se añade al mismo azida sódica para llevar a cabo la reacción a de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas. Después de esto, se añade un alcohol (R^m-OH) y se lleva a cabo una la reacción a de 20 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 50 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto kb.

Segunda etapa

Un compuesto kc puede obtenerse añadiendo una base tal como una solución acuosa de hidróxido sódico, una solución acuosa de hidróxido potásico, etc. al compuesto kb en un disolvente tal como etanol, metanol, agua, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 20 °C a 80 °C, preferentemente de 40 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto kd puede obtenerse sometiendo el compuesto kc a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Cuarta etapa

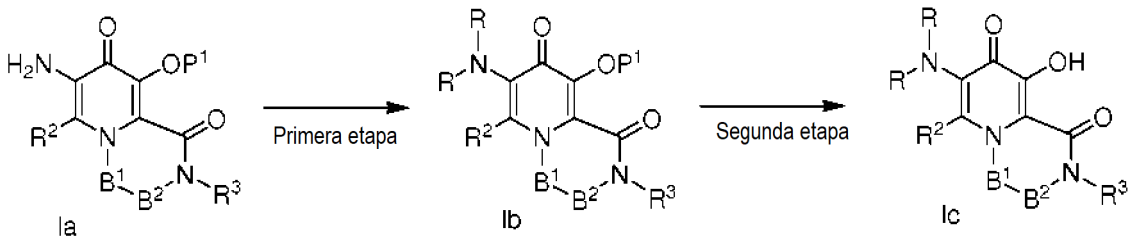
Un compuesto ke puede obtenerse añadiendo cloruro de ácido (R-CO-Cl) o cloruro de sulfonilo (R-SO_2-Cl) que corresponde a una sustancia objetivo a un compuesto kc en un disolvente tal como THF, dioxano, tolueno, diclorometano, etc., añadiendo amina terciaria tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, etc., si fuera necesario y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 40 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas.

Quinta etapa

Un compuesto kf puede obtenerse sometiendo el compuesto ke a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto 1c del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 60)

[Fórmula química 65]



(donde R es un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Se añadió hidruro sódico a un compuesto 1a en un disolvente tal como THF, diclorometano, DMF, etc. Se añade al mismo R-L (L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs, etc.) que corresponde a una sustancia y se lleva a cabo la reacción a de -20 °C a 40 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto 1b.

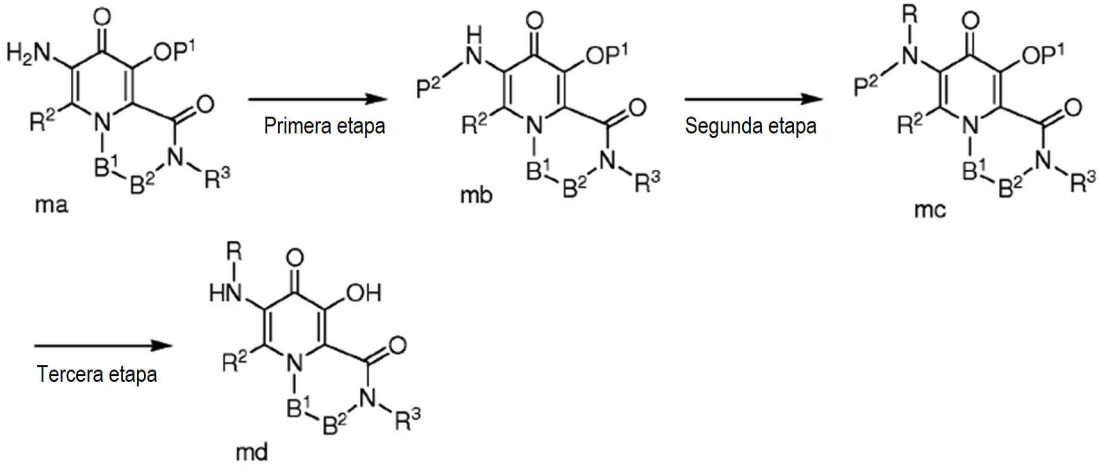
Como alternativa, un compuesto 1b puede obtenerse añadiendo formaldehído a un compuesto 1a en un disolvente de ácido fórmico y llevando a cabo la reacción a de 70 °C a 110 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto 1c puede obtenerse sometiendo el compuesto 1b a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto md del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 61)

[Fórmula química 66]



(donde R es un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Puede obtenerse un cuerpo aminoprotegido mb añadiendo Boc_2O, etc. a un compuesto ma en un disolvente tal como THF, dioxano, acetonitrilo, agua, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y sometiéndolo a una reacción de protección de amina.

Segunda etapa

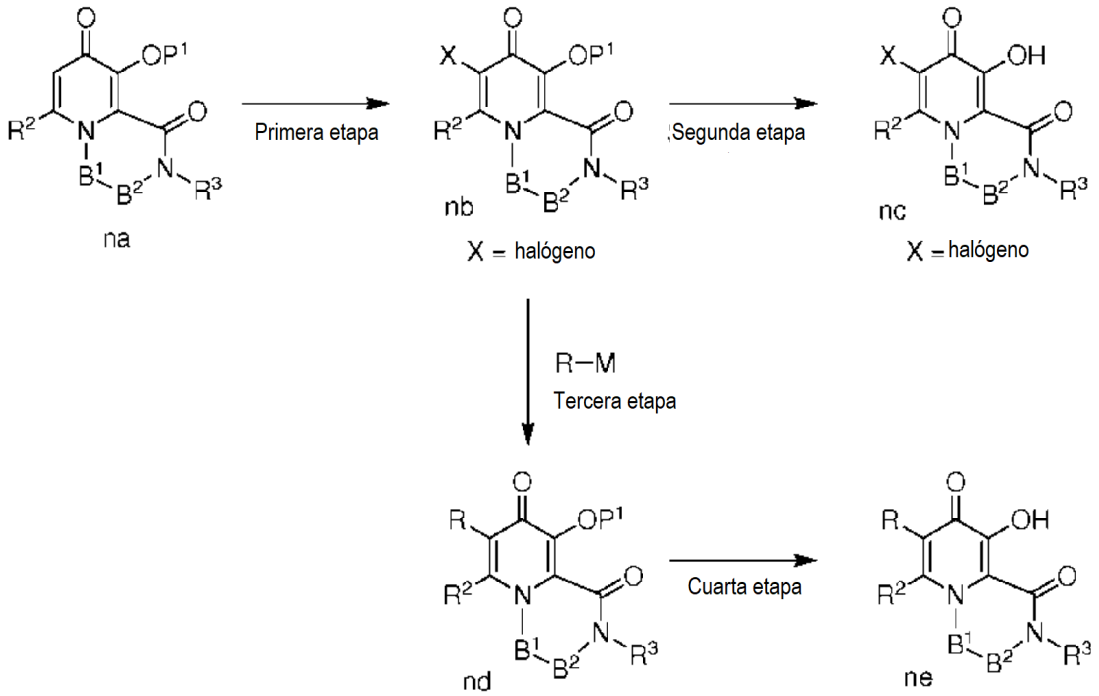
Se añade hidruro sódico a un compuesto mb en un disolvente tal como THF, diclorometano, DMF, etc. Se añade al mismo R-L (L es un grupo saliente tal como halógeno, OMs, etc.) que corresponde a una sustancia objetivo y se lleva a cabo una reacción a de -20 °C a 40 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto mc.

Tercera etapa

Un compuesto md puede obtenerse sometiendo el compuesto mc a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo y del grupo amino conocida en general.

Síntesis del compuesto nc y el compuesto ne del ejemplo de referencia (véase: ejemplos de referencia 63 y 64)

[Fórmula química 67]



(donde X es halógeno, M es éster del ácido borónico tal como B(0-fenil)$_3$, etc. y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto nb puede obtenerse añadiendo un reactivo de halogenación (por ejemplo, NBS, NCS, bromo, etc.) a un compuesto na en un disolvente tal como diclorometano, tolueno, THF, dioxano, etc. y llevando a cabo la reacción de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas en condiciones de sobrecalentamiento a reflujo.

Segunda etapa

Un compuesto nc puede obtenerse sometiendo el compuesto nb a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Tercera etapa

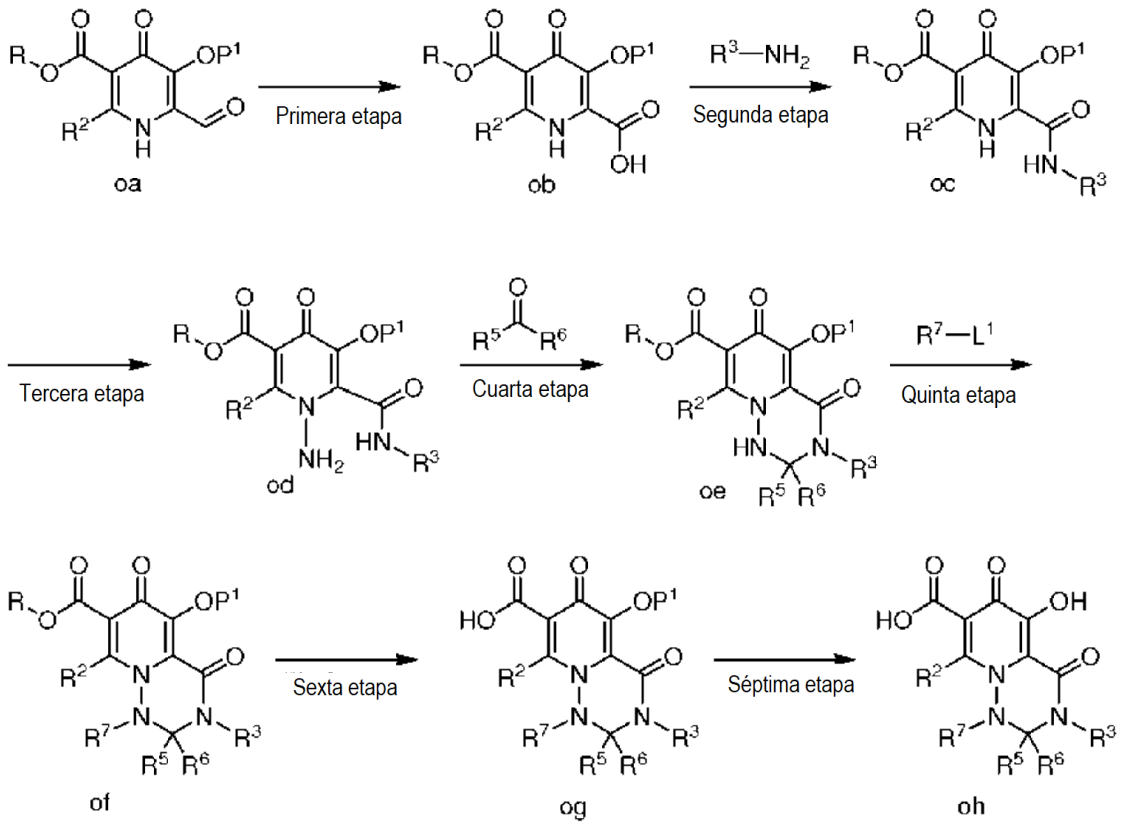
Se añade éster del ácido borónico (R-M) que corresponde a una sustancia objetivo a un compuesto nb en un disolvente tal como tolueno, THF, DMF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y se añade una base tal como carbonato potásico, carbonato sódico, hidróxido sódico, etc. Se añade al mismo un catalizador de paladio de valencia 0 (por ejemplo: Pd(PPh$_3$)$_4$) en corriente de nitrógeno y se lleva a cabo la reacción a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 110 °C durante de 1 hora a 48 horas, preferentemente de 2 horas a 24 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto nd.

Cuarta etapa

Un compuesto ne puede obtenerse sometiendo el compuesto nd a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto oh del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 65)

[Fórmula química 68]



(donde R es un grupo protector de carboxilo tal como alquilo inferior, etc., R^7 es el mismo que R^{7a} en el artículo 1, L^1 es un grupo saliente tal como halógeno, OMs, OTs, etc. y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto ob puede obtenerse añadiendo clorito sódico y ácido amidosulfúrico a un compuesto oa en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, acetonitrilo, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto oc puede obtenerse añadiendo un agente de condensación tal como HATU, WSC•HCl, etc. al compuesto ob en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., añadiendo amina (R^3-NH_2) que corresponde a una sustancia objetivo y amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, piridina, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto od puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto oc en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto oe puede obtenerse añadiendo R^5-C(=O)-R^6 y ácido acético al compuesto od en presencia de un disolvente tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 110 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Quinta etapa

Un compuesto of puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 que corresponde a una sustancia objetivo y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc. al compuesto oe en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Sexta etapa

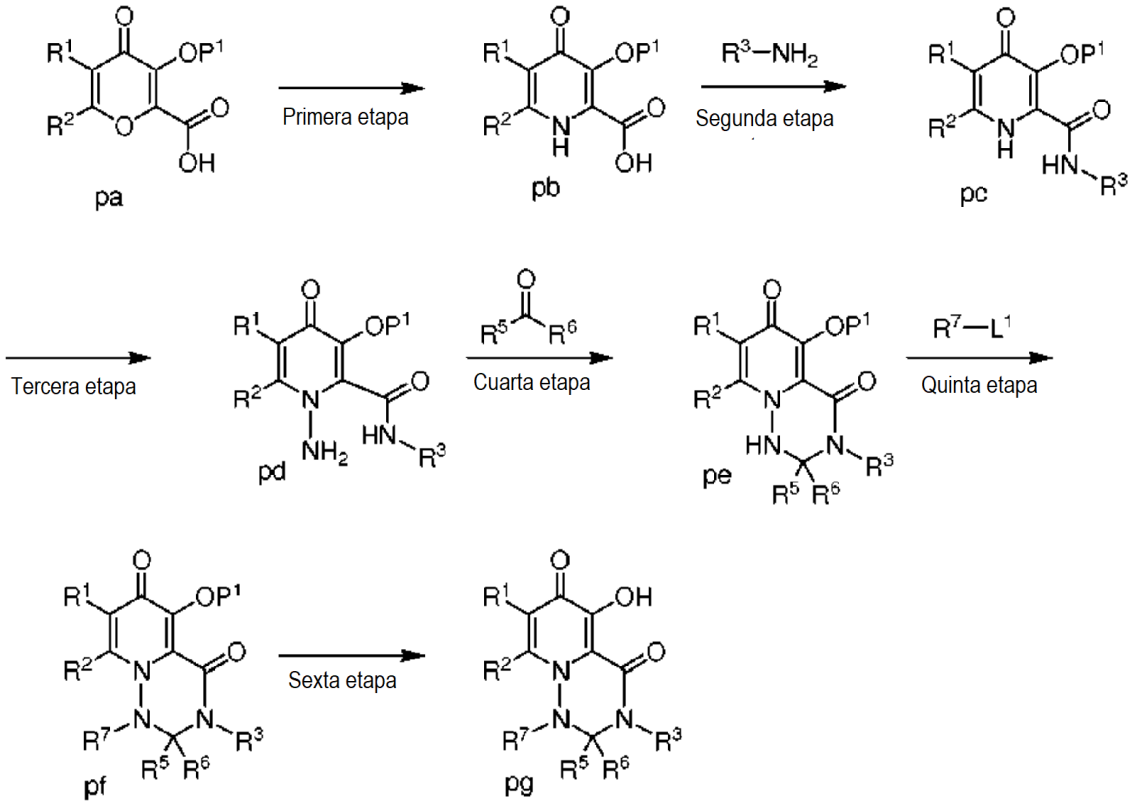
Un compuesto og puede obtenerse sometiendo el compuesto of a la reacción de desprotección del grupo carboxilo conocida en general.

Séptima etapa

Un compuesto oh puede obtenerse sometiendo el compuesto og a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto pg del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 95)

[Fórmula química 69]



(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto pb puede obtenerse añadiendo amoniaco acuoso a un compuesto pa y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 30 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Segunda etapa

Un compuesto pc puede obtenerse añadiendo un agente de condensación tal como HATU, WSC•HCl, etc. al compuesto pb en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo amina (R^3-NH_2) que corresponde a una sustancia objetivo y, si fuera necesario, amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto pd puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto pc en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto pe puede obtenerse añadiendo R^5-C(=O)-R^6 y ácido acético al compuesto pd en presencia de un disolvente tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 110 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas.

Quinta etapa

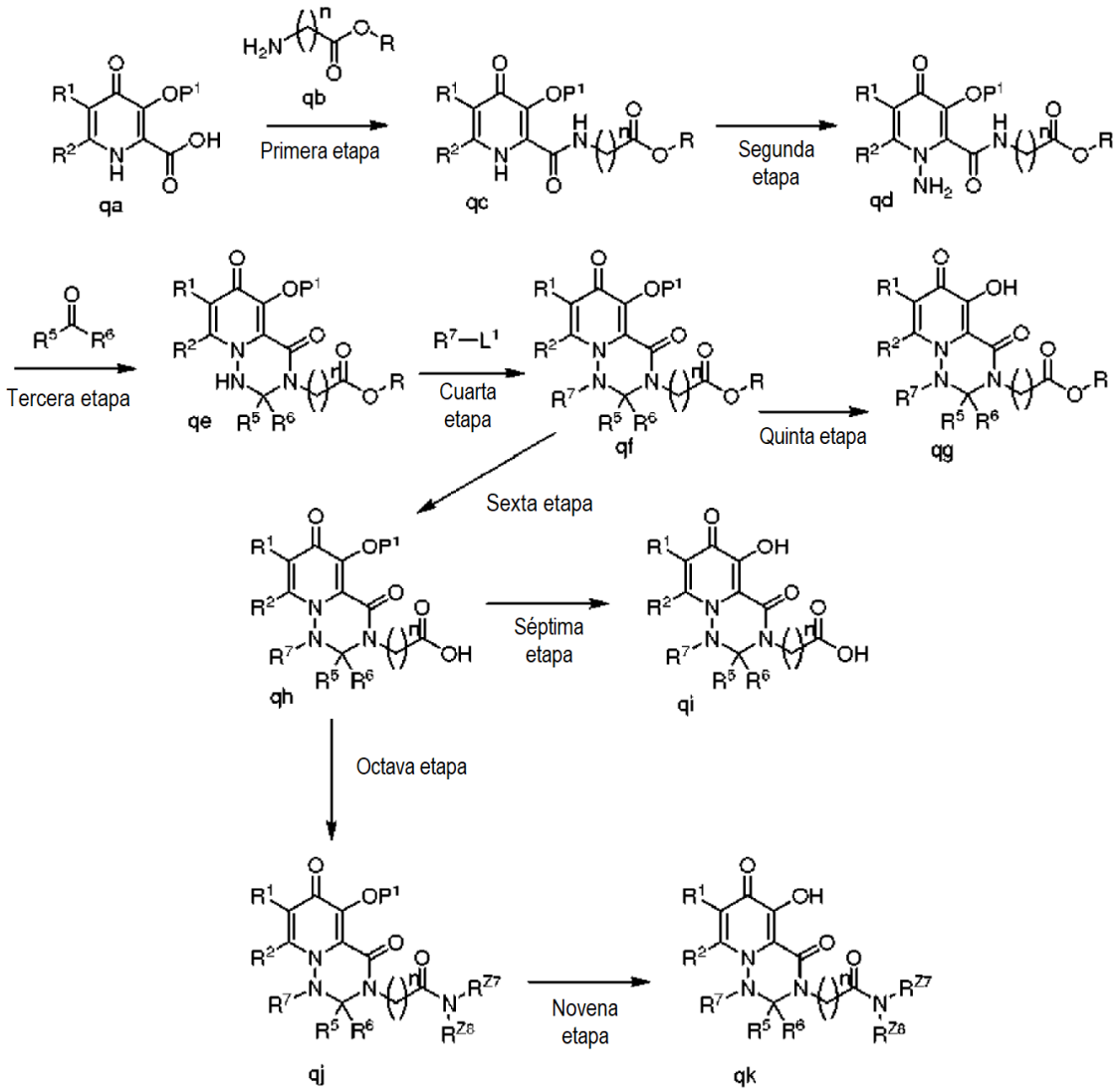
Un compuesto pf puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 que corresponde a una sustancia objetivo y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc. al compuesto pe en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Sexta etapa

Un compuesto pg puede obtenerse sometiendo el compuesto pf a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto qg, compuesto qi y compuesto qk del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 128)

[Fórmula química 70]



(donde R representa un grupo protector de carboxilo, n representa un número entero de 0 a 6, R^{Z7} y R^{Z8} son los mismos que R^{C7} y R^{C8} en el artículo 1 y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto qc puede obtenerse añadiendo un agente de condensación tal como HATU, WSC•HCl, etc. a un compuesto qa en presencia de un disolvente tal como piridina, DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo un compuesto qb y, si fuera necesario, amina terciaria tal como trietilamina, N-metilmorfolina, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto qd puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto qc en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Tercera etapa

Un compuesto qe puede obtenerse añadiendo R^5-C(=O)-R^6 y ácido acético al compuesto qd en presencia de un disolvente tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo

la reacción a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 110 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas.

Como alternativa, un compuesto qe puede obtenerse llevando a cabo la reacción a de 100 °C a 200 °C durante 5 minutos a 1 hora en condiciones de irradiación de microondas en un disolvente tal como etanol, alcohol isopropílico, etc.

Cuarta etapa

Un compuesto qf puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 que corresponde a una sustancia objetivo y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc. al compuesto qe en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Quinta etapa

Un compuesto qg puede obtenerse sometiendo el compuesto qf a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Sexta etapa

Un compuesto qh puede obtenerse sometiendo el compuesto qf a la reacción de desprotección del grupo carboxilo conocida en general.

Séptima etapa

Un compuesto qi puede obtenerse sometiendo el compuesto qh a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Octava etapa

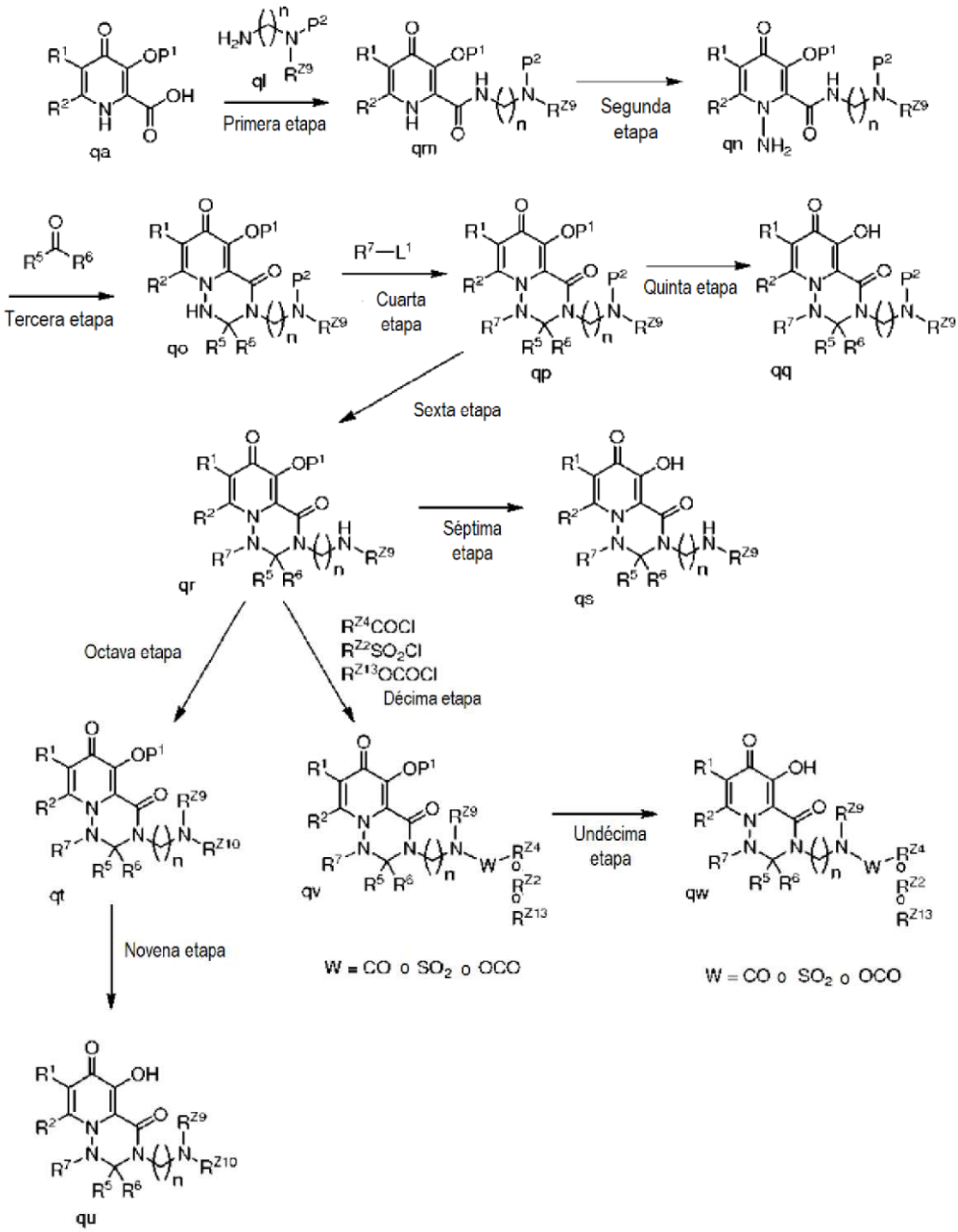
Un compuesto qj puede obtenerse añadiendo un agente de condensación tal como HATU, WSC•HCl, etc. a un compuesto qh en presencia de un disolvente tal como piridina, DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo un compuesto $HNR^{Z7}R^{Z8}$ y, si fuera necesario, amina terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Novena etapa

Un compuesto qk puede obtenerse sometiendo el compuesto qj a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto qq del ejemplo de referencia, el compuesto qs de ejemplo de referencia, el compuesto qu de ejemplo de referencia y el compuesto qw de ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 128)

[Fórmula química 71]



(donde R^{Z2}, R^{Z4}, R^{Z9}, R^{Z10}, y R^{Z13} son los mismos que R^{C2}, R^{C4}, R^{C9}, R^{C10}, y R^{C13} en el artículo 1 y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto qm puede obtenerse añadiendo un agente de condensación tal como HATU, WSC•HCl,, etc. a un compuesto qa en presencia de un disolvente tal como piridina, DMF, DMA, NMP, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos, añadiendo un compuesto ql y, si fuera necesario, amina terciaria tal como trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina,, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto qn puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto qm en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Tercera etapa

Un compuesto pe puede obtenerse añadiendo R^5-C(=O)-R^6 y ácido acético al compuesto qn en presencia de un disolvente tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 110 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas.

Como alternativa, un compuesto qo puede obtenerse llevando a cabo la reacción a de 100 °C a 200 °C durante de 5 minutos a 1 hora en condiciones de irradiación de microondas en un disolvente tal como etanol, etc.

Cuarta etapa

Un compuesto qp puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 que corresponde a una sustancia objetivo, y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio,, etc. al compuesto qo en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF,, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Quinta etapa

Un compuesto qq puede obtenerse sometiendo el compuesto qp a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Sexta etapa

Un compuesto qr puede obtenerse sometiendo el compuesto qp a la reacción de desprotección del grupo amino conocida en general.

Séptima etapa

Un compuesto qs puede obtenerse sometiendo el compuesto qr a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Octava etapa

Un compuesto qt puede obtenerse añadiendo un compuesto R^{Z10}-L^1 que corresponde a una sustancia objetivo y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio,, etc. al compuesto qr en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF,, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Novena etapa

Un compuesto qu puede obtenerse sometiendo el compuesto qt a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Décima etapa

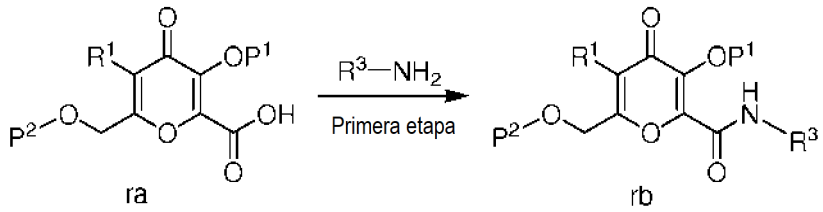
Se añade una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio, etc. al compuesto qr en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, acetonitrilo,, etc. Se añade lentamente al mismo un compuesto (R^{Z4}COCl, $R^{Z2}SO_2Cl$, o R^{Z13}OCOCl) que corresponde a una sustancia objetivo y se realiza la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto qv.

Decimoprimera etapa

Un compuesto qw puede obtenerse sometiendo el compuesto qv a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto rb del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 155)

[Fórmula química 72]



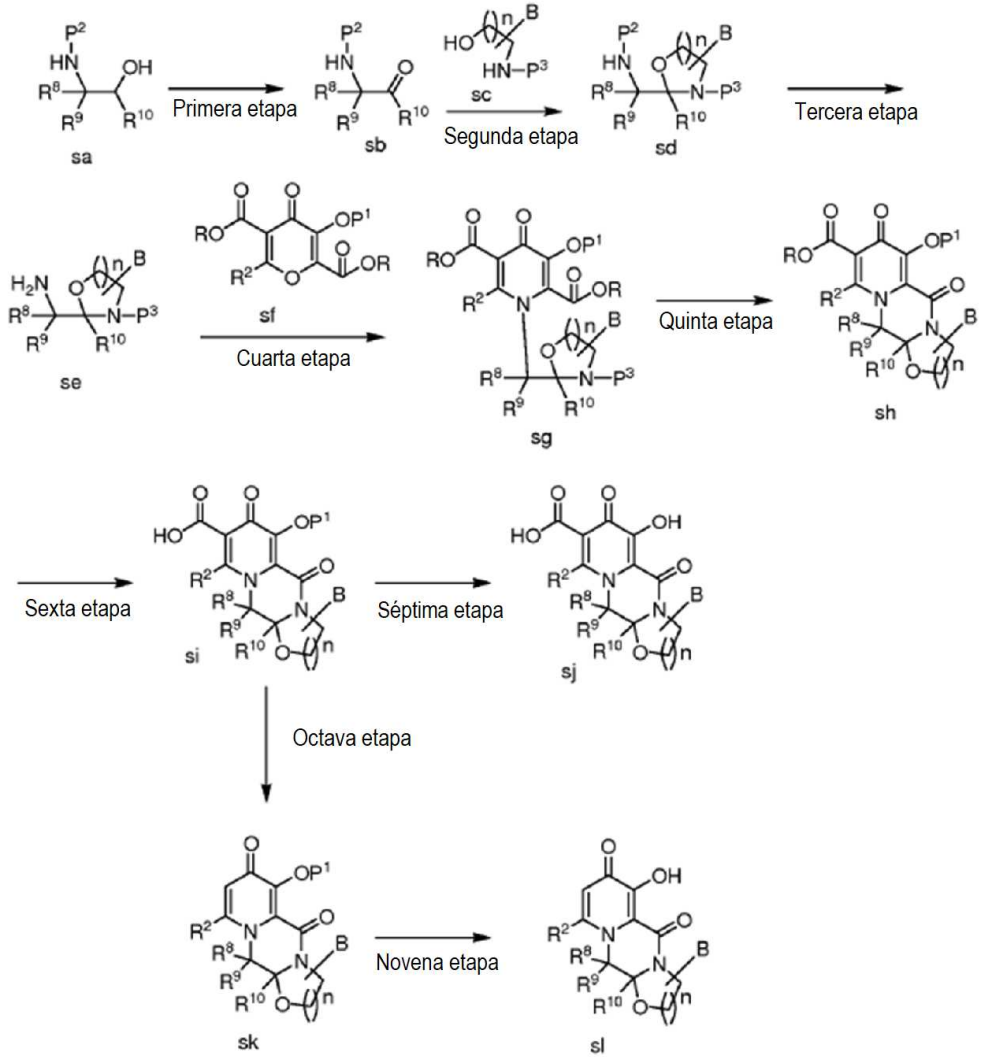
(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente)

Un compuesto rb puede obtenerse añadiendo un compuesto R^3NH_2 que tiene un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo a un compuesto ra en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC•HCl, HATU, etc. en un disolvente tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Como alternativa, un compuesto rb puede obtenerse añadiendo un reactivo acilante tal como difenilclorofosfato, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo,, etc. a un compuesto ra en presencia o ausencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol,, etc. en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc. para generar cloruro de ácido, añadiendo un compuesto R^3-NH_2 que tiene un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

Síntesis del compuesto si del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 49)

[Fórmula química 73]



(donde P^3 es un grupo protector de amino y puede ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), etc. y, por ejemplo, P^3 es arilo alquiloxicarbonilo inferior, alquilcarbonilo inferior, etc. B es el mismo que el grupo de sustituyentes D en el artículo 1 y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto sb puede obtenerse añadiendo un reactivo oxidante tal como peryodinano de Dess Martin, dióxido de manganeso, PDC, etc., a un compuesto sa en presencia de un disolvente tal como diclorometano, THF, dioxano, tolueno, etc. y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto sd puede obtenerse añadiendo sulfato sódico y un aminoalcohol sc que corresponde a una sustancia objetivo al compuesto sb en presencia o ausencia de un disolvente tal como tolueno, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

Tercera etapa

Un compuesto se puede obtenerse sometiendo el compuesto sd a la reacción de desprotección del grupo amino

conocida en general.

Cuarta etapa

Un compuesto sg puede obtenerse añadiendo un compuesto sf al compuesto se en presencia de un disolvente tal como tolueno, THF, dioxano, etc. y llevando a cabo la reacción a de 40 °C a 110 °C, preferentemente de 60 °C a 100 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Quinta etapa

Un compuesto sh puede obtenerse sometiendo el compuesto sg a la reacción de desprotección del grupo amino conocida en general y, a continuación, llevando a cabo la reacción a de 40 °C a 110 °C, preferentemente de 60 °C a 100 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,2 horas a 6 horas en presencia de un disolvente tal como tolueno, THF, dioxano,, etc.

Sexta etapa

Un compuesto si puede obtenerse sometiendo el compuesto sh a la reacción de desprotección del grupo carboxilo conocida en general.

Séptima etapa

Un compuesto sj puede obtenerse sometiendo el compuesto si a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Octava etapa

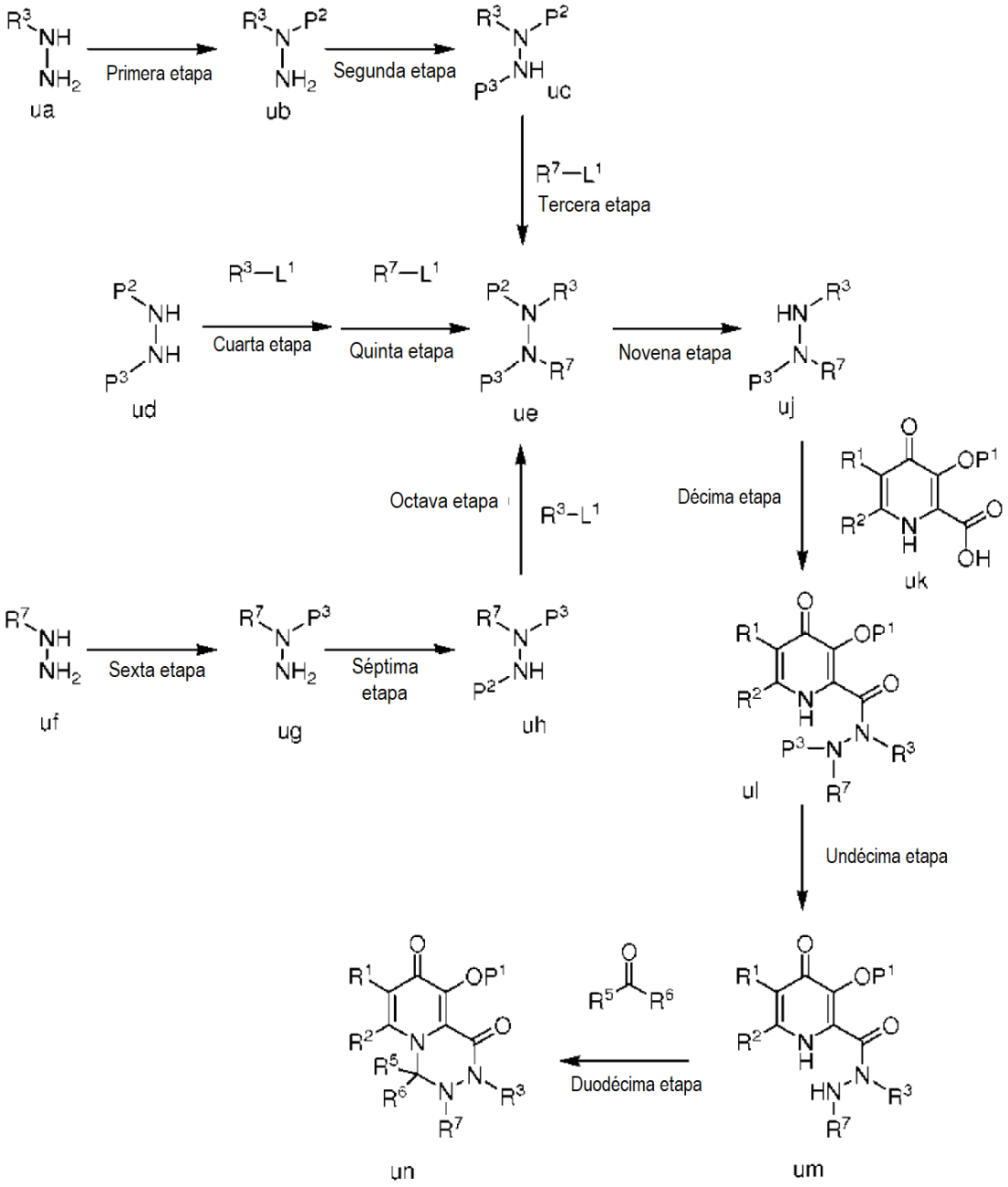
Un compuesto descarbonizado sk puede obtenerse haciendo reaccionar el compuesto si durante de 1 minuto a 2 horas con irradiación de microondas en un disolvente tal como éter de difenilo, etc.

Novena etapa

Un compuesto si puede obtenerse sometiendo el compuesto sk a la reacción de desprotección del grupo hidroxilo conocida en general.

Síntesis del compuesto un del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 177)

[Fórmula química 74]



(donde L^1 representa un grupo saliente tal como halógeno, OMs, OTs, etc. y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto ub puede obtenerse sometiendo un compuesto ua a una reacción de protección del grupo amino secundario.

Segunda etapa

Un compuesto uc puede obtenerse sometiendo el compuesto ub a una reacción de protección del grupo amino general.

Tercera etapa

Un compuesto ue puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 que corresponde a un compuesto objetivo al compuesto uc en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, etc. y una base tal como NaH, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Cuarta etapa, quinta etapa

(donde R^3 y R^7 pueden unirse adyacentemente y, en este caso, la cuarta etapa y la quinta etapa se llevan a cabo de manera simultánea)

Un compuesto ue puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto ud secuencialmente con compuestos que corresponden a un compuesto objetivo, R^3-L^1 y R^7-L^1 en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, etc. y una base tal como NaH, etc.

Sexta etapa

Un compuesto ug puede obtenerse sometiendo un compuesto uf a una reacción de protección del grupo amino secundario.

Séptima etapa

Un compuesto uh puede obtenerse sometiendo el compuesto ug a una reacción de protección del grupo amino secundario.

Octava etapa

Un compuesto ue puede obtenerse añadiendo una base tal como NaH, etc. al compuesto uh en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción con un compuesto R^3-L^1 que corresponde a un compuesto objetivo.

Novena etapa

Un compuesto uj puede obtenerse sometiendo el compuesto ue a una reacción de desprotección de la amina secundaria general.

Décima etapa

Un compuesto ui puede obtenerse añadiendo un agente de condensación tal como HATU, WSC•HCl, etc. a un compuesto uk en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, THF,, etc., añadiendo amina uj que corresponde a una sustancia objetivo y amina terciaria tal como piridina, trietilamina, N-metilmorfolina, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Decimoprimera etapa

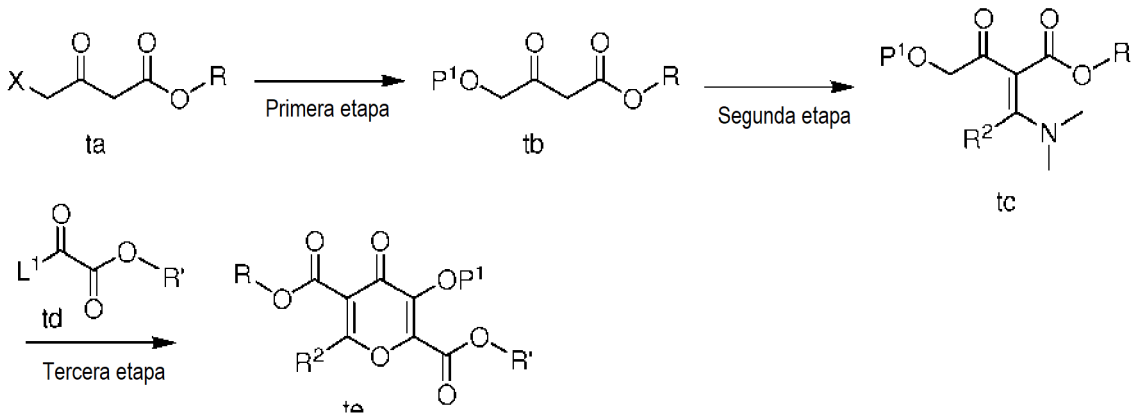
Un compuesto um puede obtenerse sometiendo el compuesto ui a una reacción de protección del grupo amino general.

Decimosegunda etapa

Un compuesto un puede obtenerse añadiendo R^5-C(=O)-R^6, amina terciaria tal como, trietilamina, diisopropiletilamina, N-metilmorfolina,, etc. y ácido acético, al compuesto um en presencia de un disolvente tal como tolueno, DMF, DMA, NMP, etc. y llevando a cabo la reacción a de 60 °C a 120 °C, preferentemente de 80 °C a 100 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Síntesis del compuesto te del ejemplo de referencia

[Fórmula química 75]



(donde R' puede ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), etc. y, por ejemplo, R' es alquilo inferior, etc. X es halógeno y los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Se añade un alcohol (P^1-OH) que corresponde a una sustancia objetivo a una base organometálica tal como *terc*-pentóxido sódico, n-butillitio, *terc*-butillitio, etc. en un disolvente tal como THF, éter, diclorometano, DMI, DMF, DMA, etc. o en una solución mezcla de los mismos. Se añade gota a gota al mismo una solución de un compuesto ta y se lleva a cabo la reacción a de -20 °C a 40 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,1 horas a 12 horas, preferentemente de 0,5 horas a 6 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto tb.

Segunda etapa

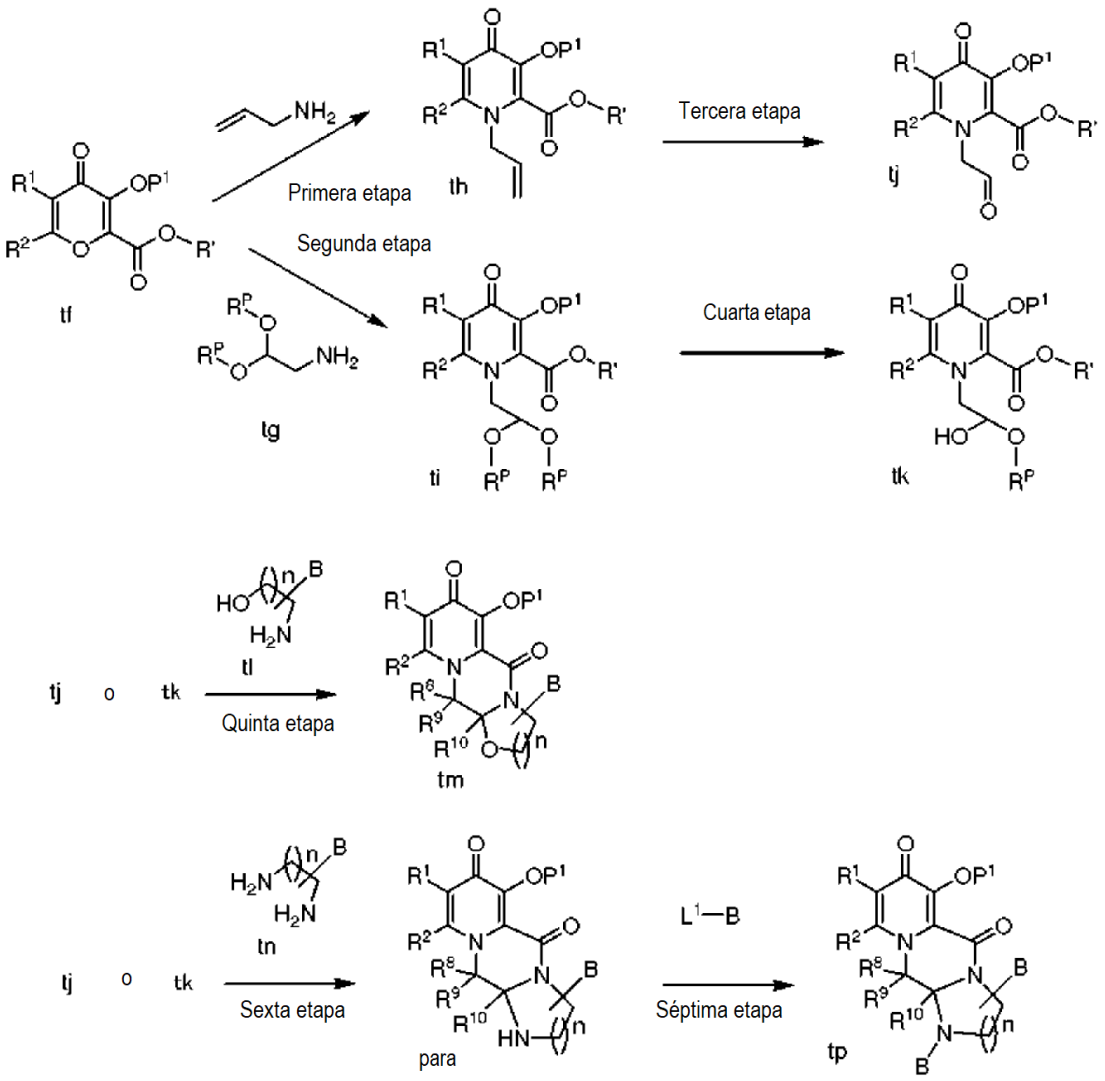
Un compuesto tc puede obtenerse añadiendo N,N-dimetilformamidodimetilacetal al compuesto tb en un disolvente tal como THF, dioxano, tolueno, acetato de etilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos o sin disolvente y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Tercera etapa

Se añade un compuesto td que corresponde a una sustancia objetivo a una base organometálica tal como *terc*-pentóxido sódico, n-butillitio, *terc*-butillitio, metóxido sódico, etóxido sódico, *terc*-butóxido sódico, *terc*-butóxido potásico, etc. en un disolvente tal como THF, éter, DMI, metanol, etanol,, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos. Se añade gota a gota al mismo una solución del compuesto tc, se lleva a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas y, a continuación, se añade un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, etc. para llevar a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de 0 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas, de este modo puede obtenerse un compuesto te.

Síntesis del compuesto tm del ejemplo de referencia y el compuesto tp del ejemplo de referencia (véase: ejemplos de referencia 165 y 169)

[Fórmula química 76]



(donde R^p puede ser un grupo protector de acetal que puede protegerse y/o can desprotegerse mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), etc. y, por ejemplo, R^p es alquilo inferior, etc. Los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto th puede obtenerse añadiendo alilamina a un compuesto tf que puede sintetizarse por el mismo método que el de un compuesto te en presencia de un disolvente tal como etanol, THF, dioxano, acetonitrilo,, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Segunda etapa

Un compuesto ti puede obtenerse añadiendo un compuesto tg a un compuesto tf en presencia de un disolvente tal como etanol, THF, dioxano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Tercera etapa

Un compuesto tj puede obtenerse añadiendo osmiato potásico dihidrato, peryodato sódico y agua al compuesto th en presencia de un disolvente tal como THF, acetato de etilo, dioxano, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,5 horas a 24 horas,

preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Como alternativa, un compuesto tj puede obtenerse introduciendo ozono en el compuesto th a de -10 °C a 20 °C en presencia de un disolvente tal como THF, acetato de etilo, dioxano, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y, posteriormente a la finalización de la reacción, añadiendo ácido cinc-acético, $(EtO)_3P$ o sulfuro de dimetilo.

Cuarta etapa

Un compuesto tk puede obtenerse añadiendo un ácido tal como ácido fórmico, ácido trifluoroacético, ácido paratoluenosulfónico, etc. al compuesto ti en un disolvente tal como acetona, acetonitrilo, etanol, agua,, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos o añadiendo ácido sulfúrico en un disolvente de ácido fórmico y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 90 °C, preferentemente de 20 °C a 80 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Quinta etapa

Un compuesto tm puede obtenerse añadiendo un compuesto tl y ácido acético al compuesto tj o el compuesto tk en presencia de un disolvente tal como cloroformo, diclorometano, THF,, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Sexta etapa

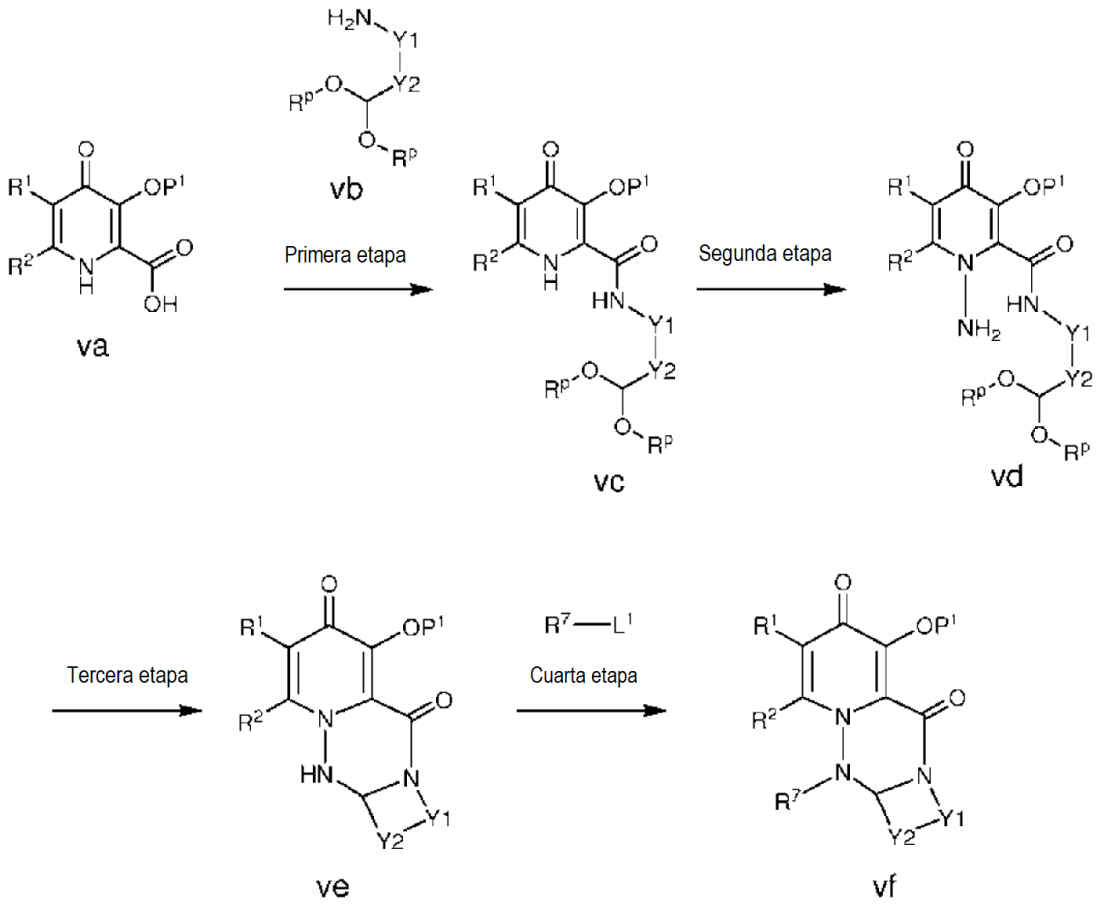
Un compuesto to puede obtenerse añadiendo un compuesto tn y ácido acético al compuesto tj o el compuesto tk en presencia de un disolvente tal como cloroformo, diclorometano, THF,, etc. y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 40 °C, preferentemente de 10 °C a 30 °C durante de 0,5 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Séptima etapa

Un compuesto tp puede obtenerse añadiendo un compuesto $B\text{-}L^1$ que corresponde a un compuesto objetivo al compuesto to en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF,, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 80 °C, preferentemente de 20 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Síntesis del compuesto vf del ejemplo de referencia (véase: ejemplos de referencia 583 y 584)

[Fórmula química 77]



(donde Y1 es un sustituyente que corresponde a R^{3a} e Y2 es un sustituyente que corresponde a R^{11a}. Los otros símbolos son los mismos que anteriormente)

Primera etapa

Un compuesto vc puede obtenerse añadiendo un compuesto vb que tiene un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo a un compuesto va en presencia de un agente de deshidratación-condensación tal como diciclohexilcarbodiimida, carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimido-N-hidroxibenzotriazol, cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio, ácido hexafluorofosfórico de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, WSC•HCl, HATU, etc. en un disolvente tal como DMF, THF, diclorometano, acetonitrilo, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 1 hora a 12 horas.

Como alternativa, un compuesto vc puede obtenerse añadiendo un reactivo de acilación tal como difenilclorofosfato, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo, etc. a un compuesto va en presencia o ausencia de una base tal como piridina, trietilamina, diisopropiletilamina, 1-metilimidazol, etc. en presencia de un disolvente tal como THF, dioxano, diclorometano, DMF, etc., generando de este modo cloruro de ácido y añadiendo un compuesto vb que tiene un sustituyente que corresponde a un compuesto objetivo y llevando a cabo la reacción a de -20 °C a 60 °C, preferentemente de -10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

Segunda etapa

Un compuesto vd puede obtenerse añadiendo carbonato potásico, carbonato sódico y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina al compuesto vc en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF,, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Tercera etapa

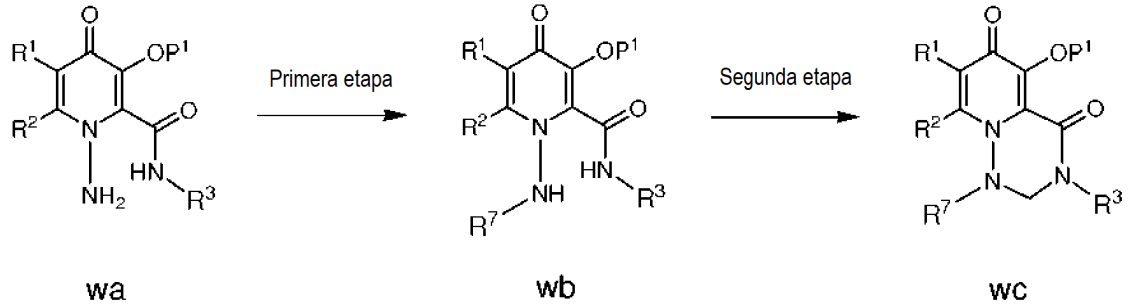
Puede llevarse a cabo una reacción de desprotección de un grupo protector de acetal del compuesto vd por el método general descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), etc. A continuación, el grupo aldehído generado se somete a una reacción intramolecular, después de esto puede obtenerse un compuesto ve.

Por ejemplo, un compuesto ve puede obtenerse añadiendo ácido acético y/o ácido paratoluenosulfónico al compuesto vd en presencia de un disolvente tal como DMF, tolueno, THF, etc. y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 80 °C, preferentemente de 30 °C a 60 °C durante de 0,5 horas a 12 horas, preferentemente de 1 hora a 6 horas.

Cuarta etapa

Un compuesto vf puede obtenerse añadiendo un compuesto R^7-L^1 que corresponde a una sustancia objetivo y una base tal como carbonato sódico, carbonato potásico, carbonato de cesio,, etc. al compuesto ve en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc. o en un disolvente mezcla de los mismos y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 48 horas, preferentemente de 1 hora a 24 horas.

Síntesis del compuesto wd del ejemplo de referencia (véase: ejemplo de referencia 592, etc.)



wa wb wc

(donde cada símbolo es el mismo que anteriormente y P^1 puede ser un grupo que puede protegerse y/o desprotegerse mediante el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), etc. y, por ejemplo, P^1 es arilalquilo, etc.)

Primera etapa

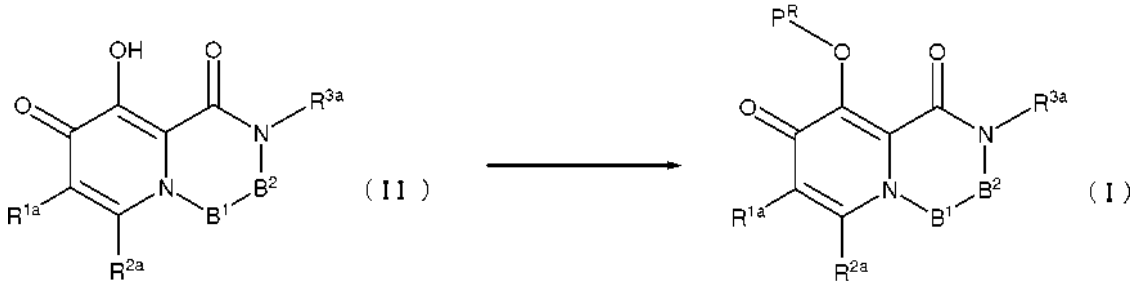
Un compuesto wb puede obtenerse añadiendo a reactivo de formación de catión (por ejemplo: ácido dicloroacético) al compuesto wa en presencia de un disolvente tal como 1,2-dicloroetano, THF, dioxano, cloroformo, etc. y añadiendo un reactivo, R^7-OH que corresponde a una sustancia objetivo y llevando a cabo la reacción a de 10 °C a 60 °C, preferentemente de 20 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

Segunda etapa

Se añade una base (por ejemplo: 2-*terc*-butilimino2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina) al compuesto wb en presencia de un disolvente tal como DMF, DMA, NMP, THF, etc., se añade paraformaldehído y estos se hacen reaccionar a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas. Después, puede obtenerse un compuesto wc añadiendo un reactivo de desprendimiento (por ejemplo: cloruro p-toluenosulfónico) y llevando a cabo la reacción a de 0 °C a 60 °C, preferentemente de 10 °C a 40 °C durante de 0,1 horas a 24 horas, preferentemente de 0,5 horas a 12 horas.

Síntesis del compuesto del ejemplo (profármaco: fórmula (I)) a partir del ejemplo de referencia (compuesto original: formula (II)) (véanse: ejemplos 1, 98, 105, 106, 106, 107, 108, 111, 112, 113, 122, 151, 152, 163, 177, 178, 186, 190, 192, 194, 196, 197, 199, 200, 201 y 203)

[Fórmula química 78]



(donde cada sustituyente es el mismo que en el artículo 1)

Un compuesto del ejemplo puede obtenerse por el método general, incluyendo convertir un grupo hidroxilo en un grupo éster o grupo éter, usando un compuesto mostrado en ejemplo de referencia como fuente.

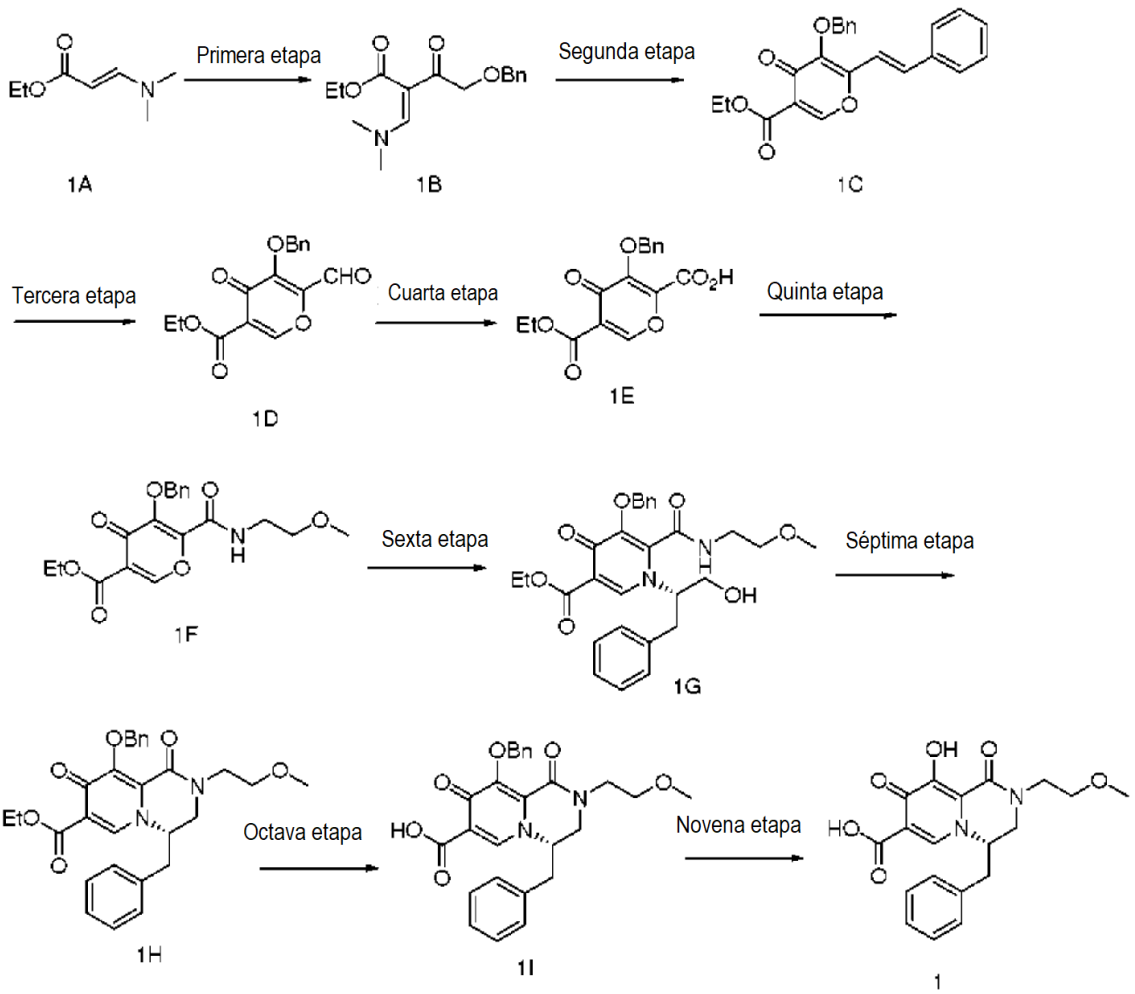
Por ejemplo, puede utilizarse el método descrito en Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), Prog. Med. 5: 2157-2161 (1985), y suministrado por The British Library - "The world's Knowledge".

A continuación se explicará la presente invención con más detalle mediante los ejemplos, ejemplos de referencia, ejemplos de síntesis de intermedios, así como los ejemplos de ensayo de la presente invención, aunque la presente invención no está limitada por ellos.

En lo sucesivo en el presente documento, se muestran las fórmulas estructurales de los compuestos de los ejemplos de referencia 1 a 775 que son compuestos originales y los ejemplos de síntesis.

Ejemplo de referencia 1

[Fórmula química 79]



Primera etapa

Una solución de diclorometano (90 ml) del compuesto 1A (12,8 g, 89,4 mmol) y piridina (8,50 g, 107 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y se añadió solución en diclorometano (90 ml) de cloruro de benciloxiacetilo (19,8 g, 107 mmol) gota a gota durante 50 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, la temperatura se elevó gradualmente hasta los 15 °C durante 60 minutos y se añadió agua helada. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con agua tres veces, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 22,2 g del compuesto 1B en forma de un aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25(3H, t, J = 7,2 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,24 (3H, s a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,58 (2H, s), 7,25-7,38 (5H, m), 7,72 (1H, s).

Segunda etapa

Una solución 1 N en THF de litiohexametildisilazano (4,29 ml, 4,29 mmol) se enfrió a -78 °C y se añadió a la misma una solución en THF (4 ml) del compuesto 1B (500 mg, 1,72 mmol) y cloruro de cinnamoílo (343,2 mg, 2,06 mmol) gota a gota durante 3 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 25 minutos, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por

cromatografía en columna sobre gel de sílice. A partir de la fracción eluida con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), se obtuvieron 364,3 mg (rendimiento del 56 %) del compuesto 1C en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,27 (2H, s), 6,99 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,23 (1H, d, J = 16,2), 7,26-7,48 (10H, m), 8,45 (1H, s).

Tercera etapa

A una solución en MeCN (5 ml) del compuesto 1C y cloruro de rutenio (2,76 mg, 0,0133 mmol) se le añadió gota a gota una solución acuosa (8 ml) de peryodato sódico (625,8 mg, 2,93 mmol) y ácido sulfúrico al 96 % (287,4 mg, 2,93 mmol) durante 10 minutos a temperatura ambiente en corriente de nitrógeno. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 5 minutos, se añadió acetato de etilo, la capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. A partir de la fracción eluida con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), se obtuvieron 303,2 mg (rendimiento del 75 %) del compuesto 1D en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 4,40 (2H, c, J = 6,9 Hz), 5,54 (2H, s), 7,37 (5H, s), 8,48 (1H, s), 9,85 (1H, s).

Cuarta etapa

A una solución en MeCN (15 ml) del compuesto 1D (1,00 g, 3,31 mmol) se le añadió una solución acuosa (10 ml) de ácido sulfúrico al 96 % (421,7 mg, 4,30 mmol) y ácido amidosulúlico (642,7 mg, 6,62 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó y se añadió gota a gota una solución acuosa (10 ml) de clorito sódico (388,9 mg, 4,30 mmol) durante 5 minutos mientras se mantenía la misma temperatura. Después de la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-MeOH (7 : 3, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 748,8 mg (rendimiento del 71 %) del compuesto 1E en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (1H, s a), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,61 (2H, s), 7,38-7,44 (10H, m), 8,52 (1H, s).

Quinta etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 1E (1,00 g, 3,14 mmol) se le añadió WSC HCl (1,20 g, 6,28 mmol) y HOBt (551,6 mg, 4,08 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 90 minutos. La solución de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución en DMF (2 ml) de 2-metoxietanamina (236,0 mg, 3,14 mmol) durante 3 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua tres veces y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (1 : 1, v/v) y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1 : 9, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 928,5 mg (rendimiento del 79 %) del compuesto 1F en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,29 (3H, s), 3,41 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,47-3,53 (2H, m), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,44 (2H, s), 7,36 (3H, m), 7,44-7,47 (2H, m), 8,07 (1H, s a), 8,54 (1H, s).

Sexta etapa

Una solución en xileno (2 ml) del compuesto 1F (500 mg, 1,33 mmol) y (S)-2-amino-3-fenilpropan-1-ol (604,2 mg, 4,0 mmol) se calentó a 120 °C y se agitó durante 30 minutos. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y eliminar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-MeOH (9:1, v/v). La concentración de la fracción objetivo proporcionó 487 mg (rendimiento del 72 %) del compuesto 1G en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,41 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,24-2,34 (1H, m), 2,24-3,00 (1H, m), 3,03-3,16 (1H, m), 3,05 (3H, m), 3,25-3,32 (2H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,17-4,30 (1H, m), 4,36-4,47 (1H, m), 4,51-4,54 (1H, m), 4,55 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,78 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,17-7,26 (4H, m), 7,28-7,35 (5H, m), 7,49 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,32 (1H, s).

Séptima etapa

A una solución en THF (6 ml) del compuesto 1G (2,86 g, 5,63 mmol) y trifenilfosfina (2,21 g, 8,45 mmol) se le añadió gota a gota una solución en DEAD al 40 % en peso de tolueno (3,68 g, 8,45 mmol) a temperatura ambiente durante 3 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de la fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v), se obtuvieron 1,37 g (rendimiento del 50 %) del compuesto 1H en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,07 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,33 (3H, s), 3,57-3,80 (4H, m), 3,95 (1H, dd, J =

3,0 Hz, 6,6 Hz), 4,01-4,14 (1H, m), 4,16-4,34 (2H, m), 5,24 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,51 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,01-7,03 (2H, m), 7,21-7,37 (5H, m), 7,41-7,58 (1H, m), 7,64-7,69 (2H, m).

Octava etapa

A una solución en EtOH (6 ml) del compuesto 1H (1,0 g, 2,04 mmol) se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y el sólido precipitado se filtró y se secó para obtener 754 mg (rendimiento del 80%) del compuesto 1I.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,10 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,33 (3H, s), 3,57-3,69 (4H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 3,95 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 13,8 Hz), 4,36 (1H, dd, J = 6,3 Hz, 7,5 Hz), 5,36 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,28-7,39 (6H, m), 7,59 (2H, dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 7,87 (1H, s).

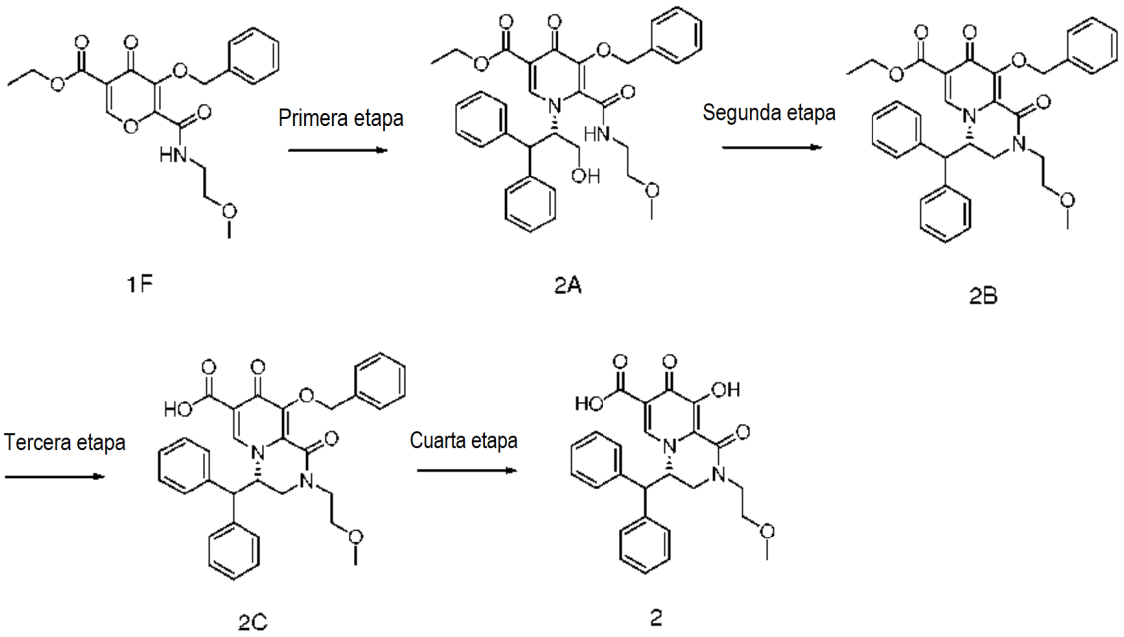
Novena etapa

El compuesto 1I (1,0 g, 2,16 mmol) se disolvió en THF (10 ml), se añadió Pd al 10%-C (200 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de nitrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter para obtener 512 mg (rendimiento del 64 %) del compuesto 1.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 6,24 (2H, d, J = 6,3 Hz), 3,36 (3H, s), 3,60-3,86 (5H, m), 4,14 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,47 (1H, s), 7,03-7,05 (2H, m), 7,30-7,35 (3H, m), 7,88 (1H, s), 12,68 (1H, s), 14,83 (1H, s).

Ejemplo de referencia 2

[Fórmula química 80]



Primera etapa

A 3-hidroxi-1,1-difenilpropan-2-ilcarbamato de (S)-*terc*-butilo (5,00 g, 15,3 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. Después el ácido trifluoroacético se eliminó por destilación, se añadió tolueno y se eliminó por destilación de nuevo a presión reducida para obtener (S)-2-amino-3,3-difenilpropan-1-ol en bruto. Al (S)-2-amino-3,3-difenilpropan-1-ol resultante se le añadió el compuesto 1F (5,73 g, 15,3 mmol), tolueno (50 ml) y trietilamina (6,4 ml, 45,8 mmol), la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora y se enfrió a temperatura ambiente y, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación. Al residuo resultante se añadió diclorometano y la mezcla se lavó con solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de la separación de la capa orgánica, se añadió sulfato de magnesio, la mezcla se filtró con celite y el filtrado se eliminó por destilación para obtener el compuesto 2A parecido a caramelo (9,12 g). MS: m/z = 585,2 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

Se disolvieron el compuesto 2A (8,60 g, 14,7 mmol) y trifenilfosfina (7,72 g, 29,4 mmol) en tetrahidrofurano (90 ml) y se añadió gota a gota una solución en tolueno 2,2 M de azodicarboxilato de dietilo (10,0 ml, 22,0 mmol) con enfriamiento en hielo. Después de agitar la mezcla durante 2 horas con enfriamiento en hielo y durante 18 horas a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener el compuesto 2B en forma de espuma (3,88 g, 6,85 mmol).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,18 (3H, m), 3,11 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,28 (1H, m), 3,76 (1H, m), 3,97-4,13 (3H, m), 4,31 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,08 (2H, s), 5,52 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,18-7,25 (6H, m), 7,25-7,45 (6H, m), 7,55-7,66 (6H, m).
MS: m/z = 567,7 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

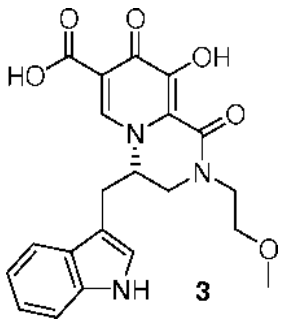
Al compuesto 2B (3,4 g, 6,0 mmol) se le añadió etanol (36 ml), agua (12 ml) y una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (4,5 ml, 9,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos, a continuación, se añadieron etanol (10 ml) y agua (10 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 30 minutos. El etanol se eliminó por destilación, se añadieron acetato de etilo y agua y la mezcla se agitó vigorosamente and, a continuación, se separaron las capas. La capa de acetato de etilo se lavó tres veces con hidróxido sódico 2 N y las capas acuosas se combinaron en una capa acuosa. A la capa acuosa se le añadió acetato de etilo, la mezcla se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 N, después la mezcla se agitó vigorosamente y, a continuación, la capa de acetato de etilo se separó. A la capa de acetato de etilo se le añadió sulfato de magnesio, la mezcla se filtró con celite y el filtrado se eliminó por destilación. El residuo resultante se disolvió en MeOH y el disolvente se eliminó por destilación para obtener un sólido del compuesto 2C (3,0 g, 5,64 mmol).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,11 (3H, s), 3,16 (1H, m), 3,25 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,11 (1H, m), 4,36 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,18 (2H, dd, J = 15,7 Hz, 10,4 Hz), 5,71 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,08-7,20 (5H, m), 7,29-7,45 (6H, m), 7,55 (2H, d, J = 6,7 Hz), 7,61 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,98 (1H, s).
MS: m/z = 539,4 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

Al compuesto 2C (1,50 g, 2,79 mmol) se le añadió metanol (22 ml) y paladio al 10 % sobre carbono al 50 % de humedad (150 mg) y la mezcla se agitó durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno. Se añadió acetato de etilo (44 ml), la mezcla se filtró con celite y el filtrado se eliminó por destilación. El residuo resultante se disolvió en metanol (20 ml), se añadió agua (10 ml) y el metanol se eliminó por destilación. El precipitado se filtró y se secó para obtener el compuesto 2 (1,15 g, 2,56 mmol).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,15 (3H, s), 3,50-3,70 (5H, m), 4,19 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 3,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,78 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,10-7,27 (6H, m), 7,34 (1H, m), 7,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 7,94 (1H, s), 12,94 (1H, s), 15,08 (1H, s).
MS: m/z = 449,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 3

[Fórmula química 81]

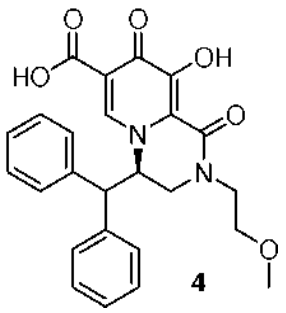


3

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 3 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,15 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,52-3,70 (4H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,10 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,92 (1H, s a), 6,98 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,08 (1H, t, 7,6 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,47 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,80 (1H, s), 10,94 (1H, s a), 15,38 (1H, s a).
MS: m/z = 412,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 4

[Fórmula química 82]

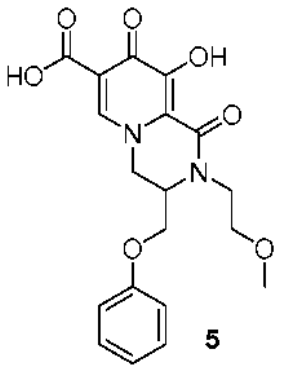


4

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, El Compuesto 4 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,13 (3H, s), 3,46-3,72 (5H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 10,9 Hz), 5,77 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,10-7,27 (6H, m), 7,32 (1H, m), 7,44 (2H, m), 7,61 (2H, m), 7,93 (1H, s), 15,04 (1H, s).
MS: m/z = 449,3 $[M+H]^+$.

ejemplo de referencia 5

[Fórmula química 83]

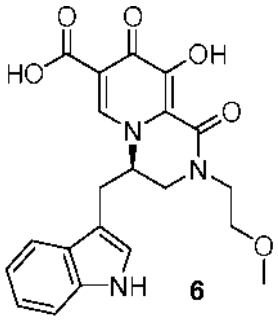


5

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 5 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,28 (3H, s), 3,52-3,68 (4H, m), 4,06 (1H, m), 4,25 (2H, m), 4,41 (1H, s a), 4,56 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,9 Hz), 6,74 (2H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,20 Hz), 7,25 (2H, t, J = 7,8 Hz), 8,58 (1H, s), 12,48 (1H, s a), 15,55 (1H, s a).
MS: m/z = 389,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 6

[Fórmula química 84]



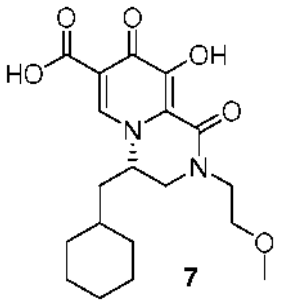
6

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 6 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,16 (1H, m), 3,26 (3H, s), 3,50-3,70 (4H, m), 3,70-3,80 (2H, m), 4,10 (1H, d, J = 13,4 Hz),

4,92 (1H, s a), 6,98 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,03 (1H, s a), 7,08 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,48 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,81 (1H, s), 12,91 (1H, s), 15,36 (1H, s).
MS: m/z = 412,4 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 7

[Fórmula química 85]

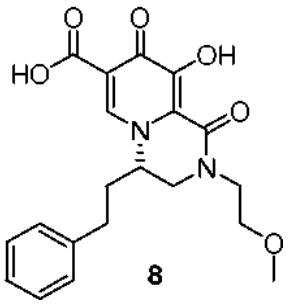


7

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 7 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,85-0,95 (2H, m), 1,05-1,25 (5H, m), 1,45-1,80 (8H, m), 3,28 (3H, s), 3,46 (1H, m), 3,58 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,88 (1H, s), 8,56 (1H, s), 12,80 (1H, s), 15,51 (1H, s).
MS: m/z = 379,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 8

[Fórmula química 86]

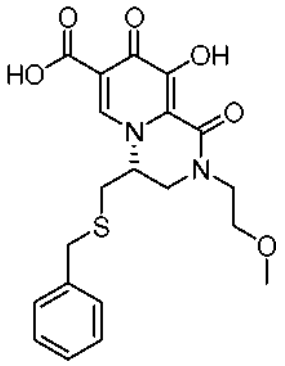


8

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 8 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,07 (2H, m), 2,55 (1H, m), 2,74 (1H, m), 3,17 (1H, s), 3,23 (3H, s), 3,48-3,65 (4H, m), 3,79 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,87 (1H, m), 4,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,80 (1H, s), 7,10-7,29 (5H, m), 8,59 (1H, s), 12,77 (1H, s), 15,49 (1H, s).
MS: m/z = 387,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 9

[Fórmula química 87]

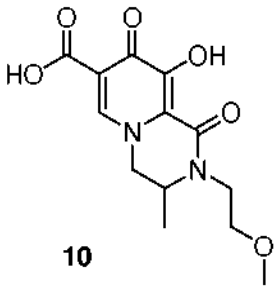


9

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 9 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,80 (1H, dd, J = 14,5 Hz, J2 = 8,5 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 14,4 Hz, 5,6 Hz), 3,21 (3H, s), 3,40-3,55 (4H, m), 3,77 (2H, s), 3,82 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,88 (1H, m), 4,13 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,85 (1H, s), 7,20-7,35 (5H, m), 8,61 (1H, s), 12,79 (1H, s), 15,43 (1H, s).
MS: m/z = 419,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 10

[Fórmula química 88]

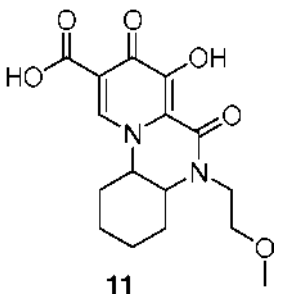


10

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 10 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,29 (3H, s), 3,43 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,12 (1H, s a), 4,41 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 8,59 (1H, s), 12,65 (1H, s), 15,53 (1H, s). MS: m/z = 297,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 11

[Fórmula química 89]

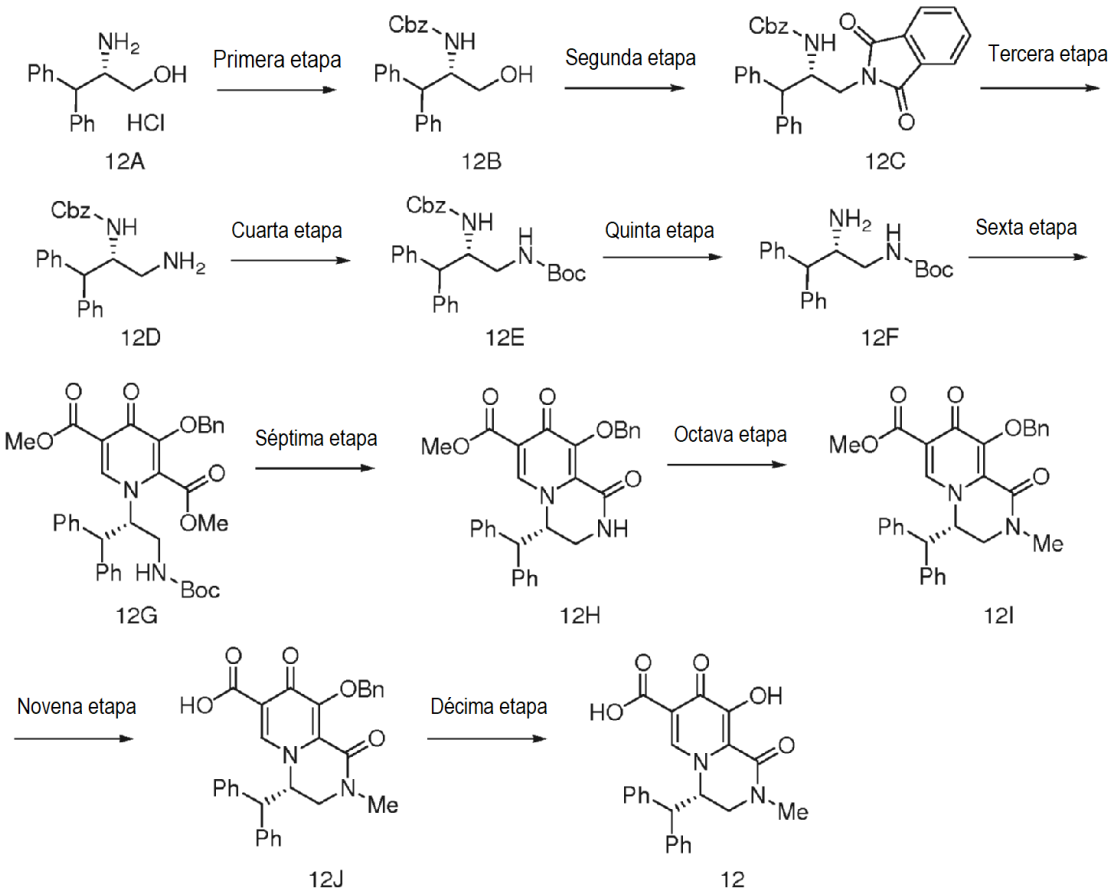


11

De acuerdo con el ejemplo de referencia 2, el compuesto 11 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,46 (4H, s a), 1,76-1,90 (2H, m), 2,22 (1H, s a), 3,27 (3H, s), 3,57 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,07 (1H, m), 4,69 (1H, m), 8,47 (1H, s), 13,04 (1H, s), 15,52 (1H, s).
MS: m/z = 337,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 12

[Fórmula química 90]



Primera etapa

El compuesto 12A (1,53 g, 5,80 mmol) se disolvió en THF (6 ml) y agua (6 ml), se añadió carbonato potásico (2,41 g, 17,4 mmol), la mezcla se agitó y se añadió gota a gota cloroformiato de bencilo (1,09 g, 6,38 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 10 minutos, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 2,32 g del compuesto 12B en forma de una sustancia gomosa incolora.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,98 (1H, s a), 3,55 (1H, m), 3,75 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,58 (1H, m), 4,83 (1H, s a), 5,07 (2H, s), 7,16-7,39 (15H, m).

Segunda etapa

El compuesto 12B (1,94 g, 5,37 mmol), trifenilfosfina (2,11 g, 8,05 mmol) y ftalimida (948 mg, 6,44 mmol) se añadieron a THF (20 ml) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de diisopropilo (2,2 M en tolueno, 3,66 ml, 8,05 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 2,39 g del compuesto 12C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,73 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,70 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,77 (2H, d, J = 7,2 Hz) 5,02 (1H, m), 7,03-7,42 (15H, m), 7,68 (2H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz), 7,78 (2H, dd, J = 5,7, 2,1 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 12C (2,39 g, 4,87 mmol) se añadió a THF (20 ml) y metanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (4,88 g, 97,4 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con metanol. Después de eliminar el filtrado por destilación a presión reducida, el producto en bruto

resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1, v/v) para obtener 1,41 g del compuesto 12D en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,63 (1H, dd, J = 13,2, 5,8 Hz), 2,86 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,07 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,53 (1H, m), 4,81 (1H, m), 5,00 (2H, d, 8,4 Hz), 7,20-7,36 (10H, m).

Cuarta etapa

El compuesto 12D (1,41 g, 3,91 mmol) se disolvió en THF (15 ml) y se añadió Boc2O (896 mg, 4,11 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1,5 horas, el disolvente se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 1,77 g del compuesto 12E en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,41 (9H, s), 3,23 (2H, a m), 3,97 (1H, d, J = 9,8 Hz), 4,58-4,80 (3H, m), 5,00 (2H, d, J = 9,8 Hz), 7,15-7,29 (10H, m).

Quinta etapa

El compuesto 12E (1,73 g, 3,76 mmol) y paladio-carbón activo (10 %, de humedad, 200 mg) se añadieron a metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 1,01 g de una sustancia oleosa incolora 12F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 2,82 (1H, m), 3,31 (1H, m), 3,73 (2H, d, J = 6,9 Hz), 4,98 (1H, s), 7,18-7,39 (10H, m).

Sexta etapa

El 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (974 mg, 3,06 mmol) obtenido por el método mostrado en el ejemplo de síntesis del intermedio 1 y 12F (999 mg, 3,06 mmol) se añadieron a tolueno (10 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 5 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 98 : 2, v/v) para obtener 1,51 g del compuesto 12G en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,36 (9H, s), 3,40 (1H, m), 3,53 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,29 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,78 (1H, m), 4,82 (1H, m), 5,11 (1,9H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,38 (10H, m), 8,27 (1H, s).

Séptima etapa

Al compuesto 12G (1,45 g, 2,31 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución de acetato de etilo, 20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Esta se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 1,01 g del compuesto 12H en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,40 (1H, dd, J = 13,6, 6,6 Hz), 3,78 (3H, s), 3,80 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,43 (2H, d, J = 10,2 Hz), 5,93 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,03-7,21 (5H, m), 7,37 (9H, m), 7,63 (2H, m).

Octava etapa

El compuesto 12H (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (165 mg, 0,50 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,032 ml, 0,50 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 49 mg del compuesto 121 en forma de un sólido incoloro.

Novena etapa

El compuesto 121 (49 mg, 0,096 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (0,24 ml, 0,48 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 54 mg del compuesto 12J en forma de un sólido incoloro.
MS: m/z = 481 $[M+H]^+$.

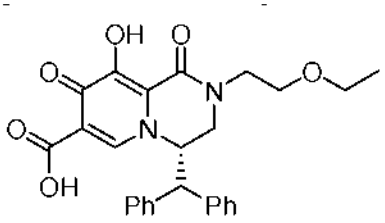
Décima etapa

Al compuesto 12J obtenido en la novena etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentrar a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con

bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 26 mg del compuesto 12 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,01 (3H, s), 3,26 (1H, t, J = 14,4 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 13,5, 3,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,78 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,16-7,70 (10H, m), 8,00 (1H, s), 13,00 (1H, s), 15,10 (1H, s).
MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 13

[Fórmula química 91]

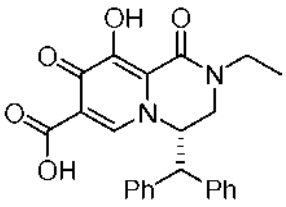


13

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 13 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,05 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,43-3,65 (3H, m), 4,22 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,81 (1H, d, J = 10,1 Hz), 7,15-7,68 (10H, m), 7,97 (1H, s), 12,96 (1H, s), 15,07 (1H, s).
MS: m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 14

[Fórmula química 92]

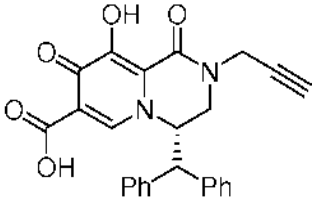


14

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 14 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,98 (3H, t, J = 7,17 Hz), 3,44-3,64 (3H, m), 4,15 (1H, dd, J = 13,7, 3,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,79 (1H, d, J = 12,2 Hz), 7,08-7,63 (10H, m), 7,89 (1H, s), 13,01 (1H, s), 15,06 (1H, s). MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 15

[Fórmula química 93]



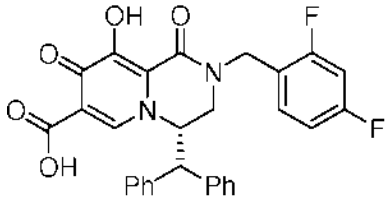
15

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 15 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,22 (1H, s), 3,47 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,17 (2H, m), 4,44 (2H, dd, J = 16,7, 3,0 Hz), 5,79 (1H,

d, J = 12,2 Hz), 7,10-7,64 (10H, m), 7,98 (1H, s), 12,56 (1H, s), 15,05 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 16

[Fórmula química 94]

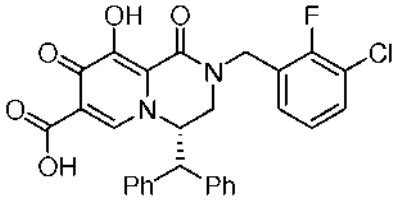


16

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 16 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,23 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,40 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,92 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,79 (1H, m), 7,03-7,48 (10H, m), 7,93 (1H, s), 12,82 (1H, s), 15,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 17

[Fórmula química 95]

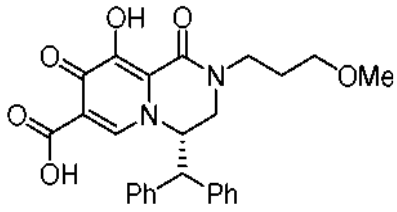


17

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 17 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,23 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,22 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,45 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,93 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,77 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,09-7,56 (10H, m), 7,92 (1H, s), 12,74 (1H, s), 15,06 (1H, s).

Ejemplo de referencia 18

[Fórmula química 96]

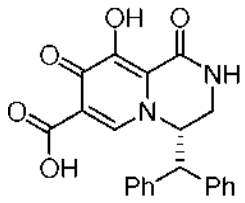


18

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 18 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,63 (2H, m), 3,20 (3H, s), 3,44 (5H, m), 4,19 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,80 (1H, d, J = 11,0 Hz), 7,13-7,65 (10H, m), 7,93 (1H, s), 13,02 (1H, s).
MS: m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 19

[Fórmula química 97]

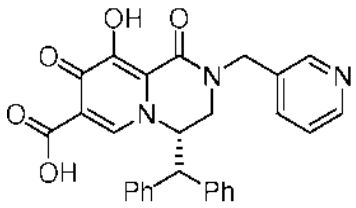


19

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 19 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,15 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,74 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,11-7,62 (10H, m), 7,93 (1H, s), 9,34 (1H, s), 12,97 (1H, s), 15,07 (1H, s a).
MS: m/z = 391 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 20

[Fórmula química 98]

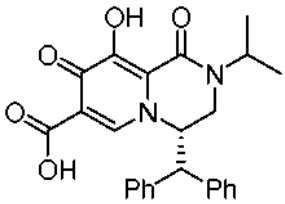


20

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 20 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,26 (1H, m), 4,24 (1H, m), 4,27 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,8 Hz), 4,87 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,09-7,77 (12H, m), 7,93 (1H, s), 8,52 (2H, m), 12,79 (1H, s), 15,07 (1H, s a).
MS: m/z = 482 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 21

[Fórmula química 99]

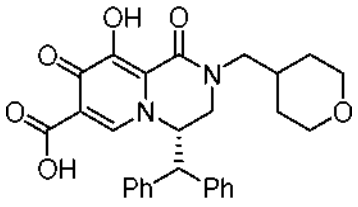


21

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 21 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,82 (3H, d, J = 6,6 Hz), 3,18 (1H, m), 3,75 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,58 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 11,3 Hz), 6,89-7,43 (10H, m), 7,67 (1H, s), 12,94 (1H, s).
MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 22

[Fórmula química 100]

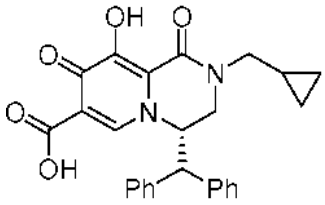


22

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 22 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,07-1,70 (5H, m), 3,04-3,34 (5H, m), 3,82 (2H, dm), 4,18 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,42 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,81 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,11-7,59 (10H, m), 7,86 (1H, s), 12,96 (1H, s), 15,07 (1H, s a).
MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 23

[Fórmula química 101]

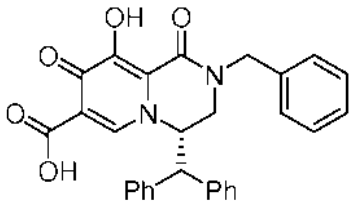


23

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 23 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,01-0,79 (5H, m), 3,05 (1H, dd, J = 14,1, 7,5 Hz), 3,49-3,59 (2H, m), 4,16 (1H, dd, J = 14,0, 3,3 Hz), 4,50 (1H, d, J = 11,9 Hz), 5,82 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,11-7,62 (10H, m), 7,89 (1H, s), 12,99 (1H, s), 15,07 (1H, s a).
MS: m/z = 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 24

[Fórmula química 102]

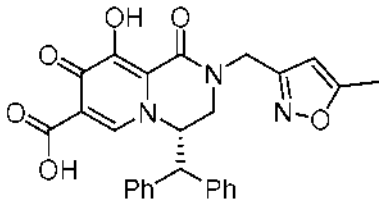


24

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 24 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,23 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 13,2, 3,3 Hz), 4,19 (2H, d, J = 12,0 Hz), 4,38 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,84 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,72 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,08-7,33 (15H, m), 7,98 (1H, s), 12,88 (1H, s), 15,07 (1H, s).
MS: m/z = 481 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 25

[Fórmula química 103]

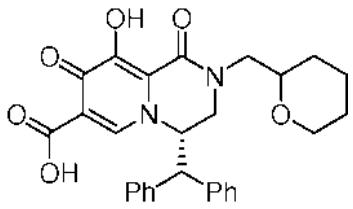


25

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 25 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,39 (3H, s), 3,37 (1H, m), 4,21 (1H, dd, J = 14,4, 3,9 Hz), 4,40 (1H, dd, J = 11,7 Hz), 4,45 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,81 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,78 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,30 (1H, s), 7,09-7,42 (10H, m), 7,95 (1H, s), 12,65 (1H, s), 15,07 (1H, s).
MS: m/z = 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 26

[Fórmula química 104]

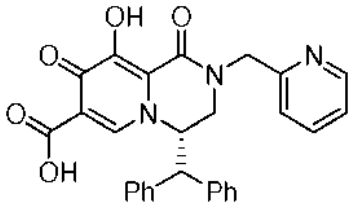


26

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 26 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,20-1,77 (6H, m), 3,11-3,61 (6H, m), 4,21 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,53 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,14-7,65 (10H, m), 7,95 (1H, s), 12,95 (1H, s a), 15,06 (1H, s a). MS: m/z = 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 27

[Fórmula química 105]

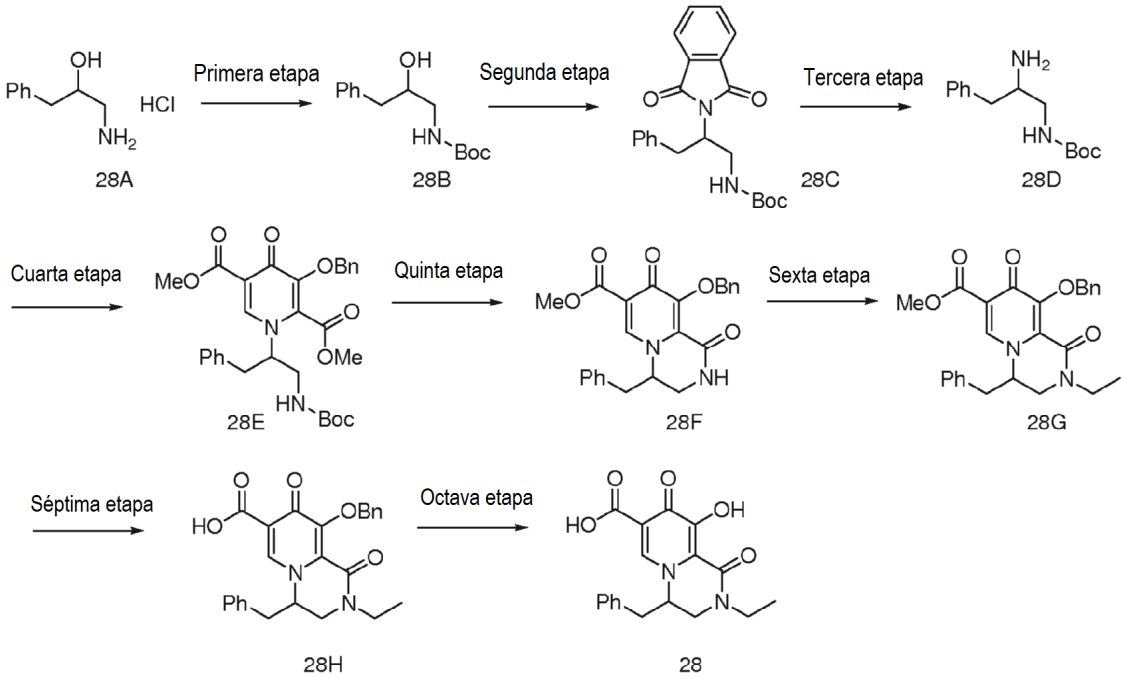


27

De acuerdo con el ejemplo de referencia 12, el compuesto 27 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,36 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,62 (1H, d, J = 15,3 Hz), 4,79 (1H, d, J = 15,4 Hz), 5,77 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,09-7,79 (13H, m), 7,98 (1H, s), 8,46 (1H, d, J = 4,6 Hz), 12,82 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).
MS: m/z = 482 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 28

[Fórmula química 106]



Primera etapa

El compuesto 28A (3,20 g, 17,1 mmol) se añadió a THF (20 ml), se añadió trietilamina (2,60 ml, 18,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de añadir Boc2O (4,09 g, 18,8 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 5,17 g del compuesto 28B en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,52 (9H, s), 2,77 (2H, m), 3,03-3,12 (1H, m), 3,38 (1H, m), 3,90-3,98 (1H, m), 4,93 (1H, s a), 7,20-7,35 (5H, m).

Segunda etapa

El compuesto 28B (4,29 g, 17,1 mmol), trifenilfosfina (5,37 g, 20,5 mmol) y ftalimida (2,76 g, 18,8 mmol) se añadieron a THF (60 ml) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 11,6 ml, 25,6 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 2:1, v/v) para obtener 6,13 g del compuesto 28C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,30 (9H, s), 3,14 (1H, dd, J = 13,8, 6,2 Hz), 3,39 (2H, m), 3,87 (1H, m), 4,67 (1H, m), 4,81 (1H, s a), 7,16-7,19 (5H, m), 7,66 (2H, dd, J = 5,3, 3,1 Hz), 7,75 (2H, dd, J = 5,7, 3,0 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 28C (1,00 g, 2,63 mmol) se añadió a THF (7 ml) y metanol (7 ml), se añadió hidrato de hidrazina (2,63 g, 52,6 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración y se lavó con metanol. Después de eliminar el filtrado por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1, v/v) para obtener 249 mg del compuesto 28D en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 1,95 (2H, s a), 2,55-3,31 (5H, m), 5,06 (1H, s a), 7,18-7,33 (5H, m).

Cuarta etapa

3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (313 mg, 0,983 mmol) y 28D (246 mg, 0,983 mmol) se añadieron a tolueno (3 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2,5 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de

sílice (cloroformo-metanol, 98 : 2, v/v) para obtener 320 mg del compuesto 28E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 3,07 (2H, m), 3,56 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,26 (1H, s), 4,86 (1H, s), 5,18 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,22 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,01 (2H, m), 7,24-7,38 (8H, m), 8,22 (1H, s). MS: m/z = 551 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

Al compuesto 28E (315 mg, 0,572 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 210 mg del compuesto 28F en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,07-3,15 (2H, m), 3,34 (1H, dd, J = 13,2, 6,0 Hz), 3,74 (2H, m), 3,86 (3H, s), 4,12 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,47 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,4 Hz), 7,04 (2H, m), 7,32 (6H, m), 7,62 (2H, dd, J = 7,7, 1,4 Hz), 7,70 (1H, s).
MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

El compuesto 28F (50 mg, 0,12 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (195 mg, 0,597 mmol). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodoetano (0,048 ml, 0,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 47 mg del compuesto 28G en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,00-3,15 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J = 13,6, 1,6 Hz), 3,48 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,88 (1H, dd, J = 13,3, 3,2 Hz), 4,15 (1H, m), 5,25 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,50 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,04 (2H, m), 7,29-7,38 (6H, m), 7,60 (1H, s), 7,68 (2H, m).
MS: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Séptima etapa

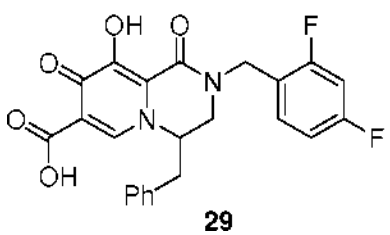
El compuesto 28G (47 mg, 0,11 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,26 ml, 0,53 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 40 mg del compuesto 28H en forma de un sólido incoloro.
MS: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Octava etapa

Al compuesto 28H obtenido en la séptima etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 17 mg del compuesto 28 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,17 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,08 (2H, m), 3,51-3,63 (3H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,6, 3,9 Hz), 5,03 (1H, s a), 7,21 (5H, m), 8,07 (1H, s), 12,98 (1H, s), 15,07 (1H, s a).
MS: m/z = 343 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 29

[Fórmula química 107]



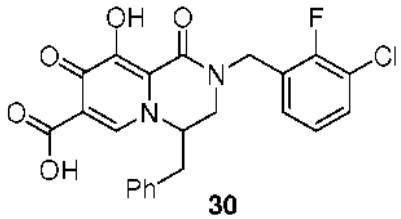
29

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 29 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,96 (2H, d, J = 7,6 Hz), 3,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,06 (1H, dd, J = 13,6, 3,8 Hz), 4,64 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,89 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,98 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,10-7,37 (5H, m), 7,57 (1H, m), 8,12 (1H, s), 12,75 (1H, s), 15,07 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 30

[Fórmula química 108]

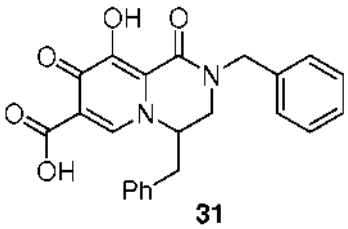


30

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 30 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,99 (2H, dd, J = 7,5, 3,6 Hz), 3,48 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,09 (1H, dd, J = 13,4, 4,0 Hz), 4,73 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,92 (1H, d, J = 15,1 Hz), 4,99 (1H, m), 6,97 (2H, m), 7,18-7,29 (4H, m), 7,49 (1H, m), 7,61 (1H, m), 8,15 (1H, s), 12,69 (1H, s), 15,06 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 31

[Fórmula química 109]

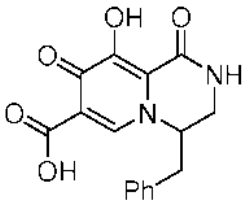


31

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 31 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,91 (2H, m), 3,45 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,02 (1H, dd, J = 13,6, 4,0 Hz), 4,57 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,91 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,93 (1H, m), 6,89 (2H, m), 7,18 (3H, m), 7,40 (5H, m), 8,16 (1H, s), 12,86 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).
MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 32

[Fórmula química 110]

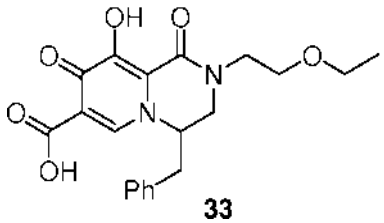


32

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 32 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,10 (2H, m), 3,39 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,84 (1H, dd, J = 13,6, 4,0 Hz), 4,94 (1H, m), 7,23 (5H, m), 8,19 (1H, s), 9,44 (1H, s a), 12,97 (1H, s), 15,06 (1H, s a).
MS: m/z = 315 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 33

[Fórmula química 111]

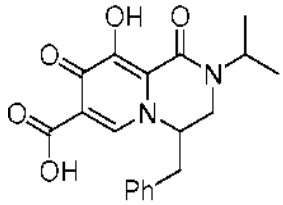


33

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 33 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,09 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,10 (2H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,71 (5H, m), 4,11 (1H, dd, J = 13,6, 3,8 Hz), 4,99 (1H, s a), 7,11-7,29 (5H, m), 7,99 (1H, s), 12,88 (1H, s), 15,06 (1H, s a).
MS: m/z = 387 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 34

[Fórmula química 112]

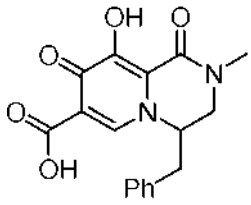


34

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 34 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,21 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,6, 9,8 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 13,7, 5,8 Hz), 3,68 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 13,6, 3,7 Hz), 4,83 (1H, quin, J = 6,8 Hz), 5,07 (1H, s a), 7,19 (5H, m), 7,90 (1H, s), 13,09 (1H, s), 15,08 (1H, s a).
MS: m/z = 357 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 35

[Fórmula química 113]

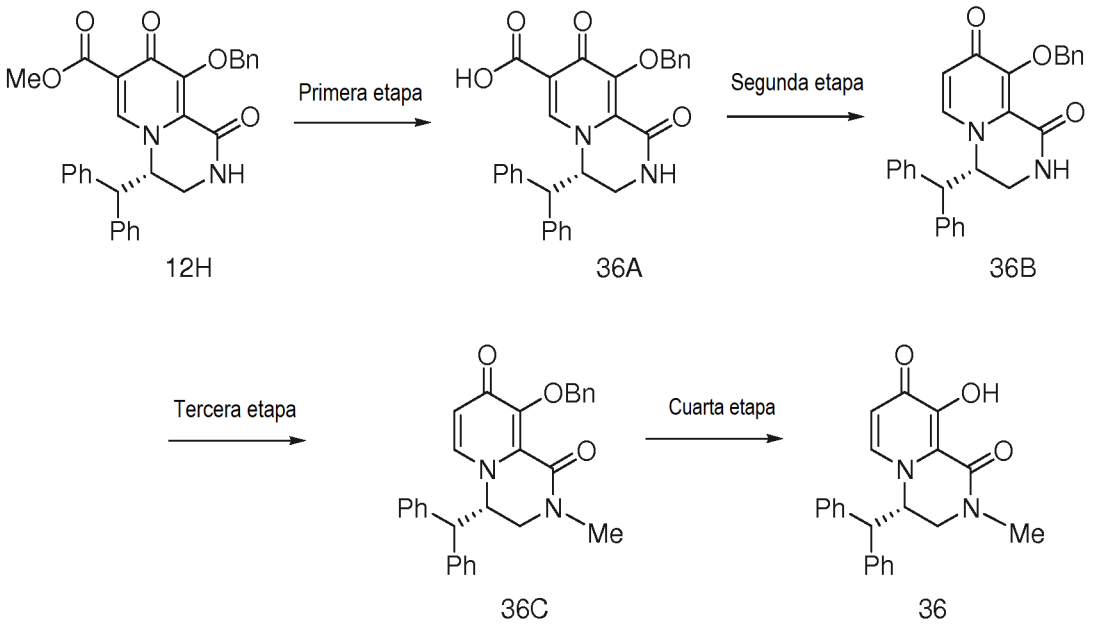


35

De acuerdo con el ejemplo de referencia 28, el compuesto 35 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,07 (3H, s), 3,14 (2H, m), 3,49 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,08 (1H, dd, J = 13,7, 4,0 Hz), 4,99 (1H, m), 7,13-7,31 (5H, m), 8,18 (1H, s), 12,95 (1H, s), 15,06 (1H, s a). MS: m/z = 329 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 36

[Fórmula química 114]



Primera etapa

El compuesto 12H (460 mg, 0,930 mmol) se disolvió en THF (2,5 ml) y metanol (2,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2,33 ml, 4,65 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 405 mg del compuesto 36A en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,45 (1H, ddd, J = 13,8, 6,9, 1,3 Hz), 3,80 (1H, dd, J = 13,5, 2,1 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,52 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,11 (1H, d, J = 5,8 Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,17 (3H, m), 7,31-7,46 (8H, m), 7,58 (3H, m).

Segunda etapa

El compuesto 36A (402 mg, 0,837 mmol) se añadió a éter de difenilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1, v/v) para obtener 164 mg del compuesto 36B en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,36 (1H, dd, J = 13,0, 7,0 Hz), 3,72 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,49 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,38 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,29 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,99 (2H, m), 7,17 (3H, m), 7,36 (8H, m), 7,60 (2H, m).

Tercera etapa

El compuesto 36B (40 mg, 0,092 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (179 mg, 0,55 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,029 ml, 0,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 44 mg del compuesto 36C en forma de una sustancia gomosa incolora.

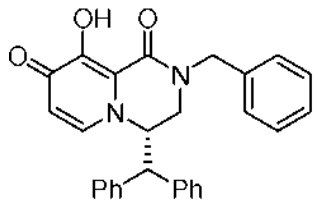
Cuarta etapa

Al compuesto 36C obtenido en la tercera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo- éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 24 mg del compuesto 36 en forma de un sólido incoloro.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,93 (3H, s), 3,17 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 13,6, 3,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,52 (1H, dd, J = 9,3, 3,4 Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18 (4H, m), 7,30 (3H, m), 7,41 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,60 (2H, d, J = 7,2 Hz).
MS: m/z = 361 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 37

[Fórmula química 115]

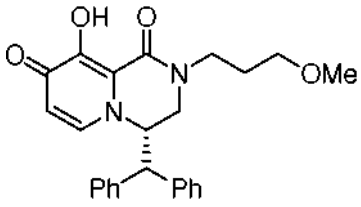


37

De acuerdo con el ejemplo de referencia 36, el compuesto 37 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,16 (2H, d, J = 13,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,15 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,74 (1H, d, J = 14,5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21 (15H, m).
MS: m/z = 437 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 38

[Fórmula química 116]

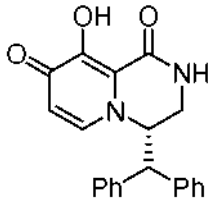


38

De acuerdo con el ejemplo de referencia 36, el compuesto 38 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,57 (2H, m), 3,17 (3H, s), 3,21-3,31 (5H, m), 4,07 (1H, dd, J = 13,5, 3,7 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,42 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,61 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13-7,31 (6H, m), 7,40 (2H, t, J = 6,3 Hz), 7,57 (2H, d, J = 7,3 Hz), 12,31 (1H, s a).
MS: m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 39

[Fórmula química 117]



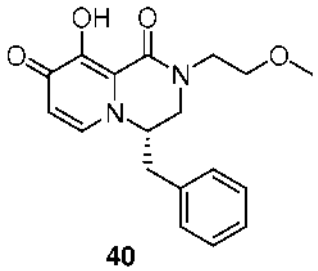
39

De acuerdo con el ejemplo de referencia 36, el compuesto 39 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,12 (1H, dd, J = 13,6, 5,5 Hz), 3,87 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,14-7,31 (6H, m), 7,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,58 (2H,

d, J = 7,5 Hz), 9,09 (1H, d, J = 5,2 Hz).
MS: m/z = 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 40

[Fórmula química 118]

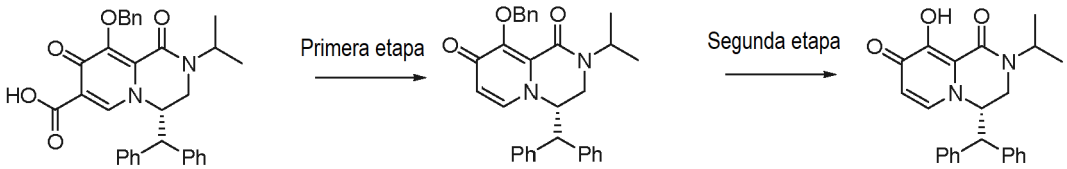


40

De acuerdo con el ejemplo de referencia 36, el compuesto 40 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,88-3,15 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,53-3,73 (5H, m), 3,99 (1H, dd, J = 13,27, 3,97 Hz), 4,56-4,60 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 7,32 Hz), 7,08-7,30 (6H, m).

Ejemplo de referencia 41

[Fórmula química 119]



41A **41B** **41**

Primera etapa

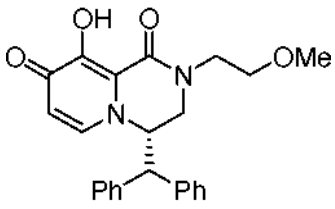
El compuesto 41A (290 mg, 0,555 mmol) sintetizado de acuerdo con ejemplo de referencia 12 se añadió a éter de difenilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1 → 97 : 3, v/v) para obtener 86 mg del compuesto 41B en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,76 (3H, d, J = 6,7 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,43-3,52 (2H, m), 3,62 (1H, dd, J = 13,6, 3,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,86-4,95 (1H, m), 5,37 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,22 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89 (2H, m), 7,15 (3H, m), 7,36 (8H, m), 7,67 (2H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 41B obtenido en la primera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 45 mg del compuesto 41 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,82 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,05 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,90 (1H, dd, J = 13,6, 3,4 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,77-4,86 (1H, m), 5,50 (1H, d, J = 8,6 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,15-7,48 (8H, m), 7,63 (2H, d, J = 7,7 Hz) 12,51 (1H, s a).
MS: m/z = 389 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 42

[Fórmula química 120]

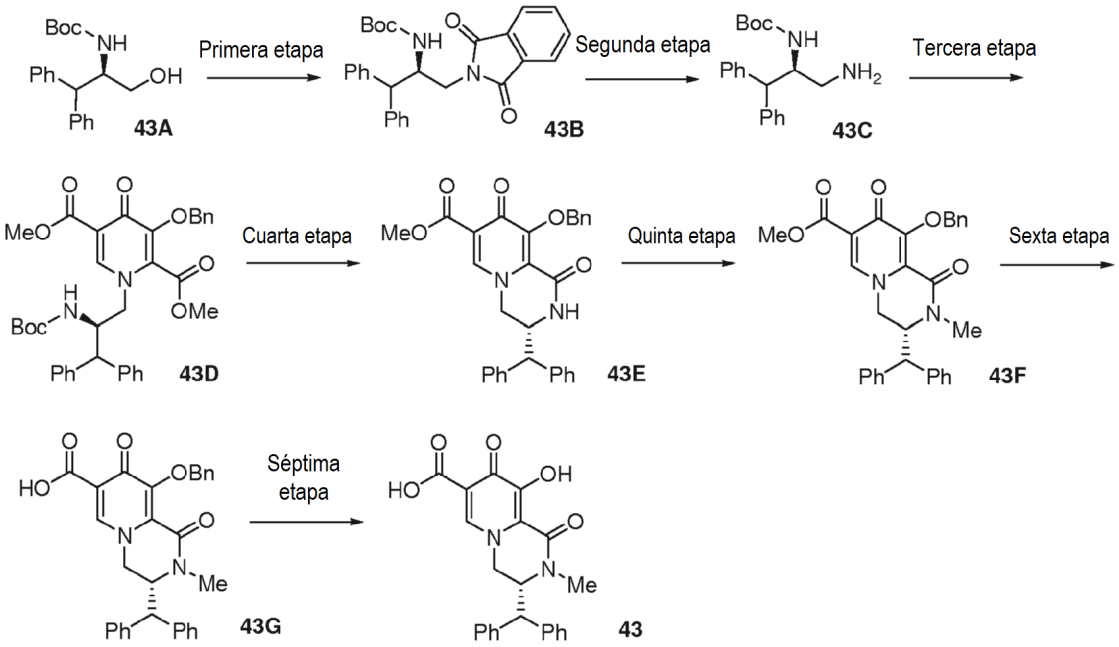


42

De acuerdo con el ejemplo de referencia 41, el compuesto 42 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,12 (3H, s), 3,51 (5H, m), 4,05 (1H, dd, J = 13,9, 3,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,38 (1H, d, J = 11,6 Hz), 5,60 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,22 (6H, m), 7,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,56 (2H, d, J = 7,2 Hz).
MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 43

[Fórmula química 121]



Primera etapa

El compuesto 43A (2,00 g, 6,11 mmol), trifenilfosfina (2,40 g, 9,16 mmol) y ftalimida (1,08 g, 7,33 mmol) se añadieron a THF (20 ml), y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 4,16 ml, 9,16 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 2,39 g del compuesto 43B en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,00 (9H, s), 3,30 (1H, m), 3,61 (1H, dd, J = 13,4, 10,2 Hz), 4,15 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,75 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,25 (15H, m), 7,76-7,89 (4H, m).

Segunda etapa

El compuesto 43B (2,06 g, 4,51 mmol) se añadió a THF (20 ml) y metanol (20 ml), se añadió hidrato de hidrazina (4,52 g, 90,2 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 5 horas. El precipitado de color blanco se retiró por filtración

y se lavó con metanol. Después de eliminar el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1, v/v), se añadió n-hexano y el sólido precipitado se filtró para obtener 1,25 g del compuesto 43C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (9H, s), 2,55 (1H, dd, J = 13,3, 6,0 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,3, 3,5 Hz), 3,99 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,47 (2H, m), 7,13-7,33 (10H, m).

Tercera etapa

3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (488 mg, 1,53 mmol) y 43C (500 mg, 1,53 mmol) se añadieron a tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 →96 : 4 → 94 : 6, v/v) para obtener 667 mg del compuesto 43D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo claro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,28 (9H, s), 3,63 (3H, s), 3,80 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,02 (1H, dd, J = 14,5, 10,1 Hz), 4,21 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,47 (2H, m), 5,20 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,26 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,30 (15H, m), 8,05 (1H, s).
MS: m/z = 627 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

Al compuesto 43D (664 mg, 1,06 mmol) se añadió le HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadieron THF y bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Esta se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 458 mg del compuesto 43E en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,86 (3H, m), 3,92 (3H, s), 4,41-4,48 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,92 (1H, s), 7,21-7,39 (13H, m), 7,59 (2H, m), 7,89 (1H, s).
MS: m/z = 495 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

El compuesto 43E (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y) se añadió carbonato de cesio (165 mg, 0,51 mmol. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió yodometano (0,025 ml, 0,40 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95: 5, v/v) para obtener 60 mg del compuesto 43F en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,57 (3H, s), 3,75 (2H, d, J = 11,3 Hz), 3,93 (3H, s), 4,20-4,29 (2H, m), 5,25 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,57 (1H, d, J = 9,9 Hz), 7,15-7,41 (13H, m), 7,63 (1H, s), 7,72-7,76 (2H, m).

Sexta etapa

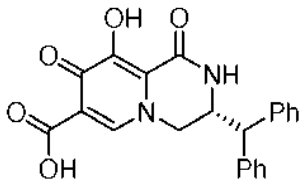
El compuesto 43F obtenido en la quinta etapa se disolvió en THF (0,5 ml) y metanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,25 ml, 0,50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de se añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvo un compuesto 43G gomoso incoloro.

Séptima etapa

Al compuesto 43G obtenido en la sexta etapa se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 27 mg del compuesto 43 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,53 (3H, s), 4,26 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,35 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 13,8, 3,5 Hz), 5,06 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,36 (10H, m), 8,36 (1H, s), 12,58 (1H, s), 15,62 (1H, s).
MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 44

[Fórmula química 122]

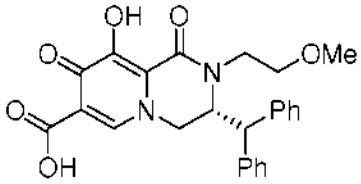


44

De acuerdo con el ejemplo de referencia 43, el compuesto 44 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 4,19 (2H, m), 4,42 (1H, dd, J = 13,3, 3,8 Hz), 4,90 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,17-7,41 (10H, m), 8,40 (1H, s), 9,66 (1H, s), 12,70 (1H, s), 15,60 (1H, s).
MS: m/z = 391 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 45

[Fórmula química 123]

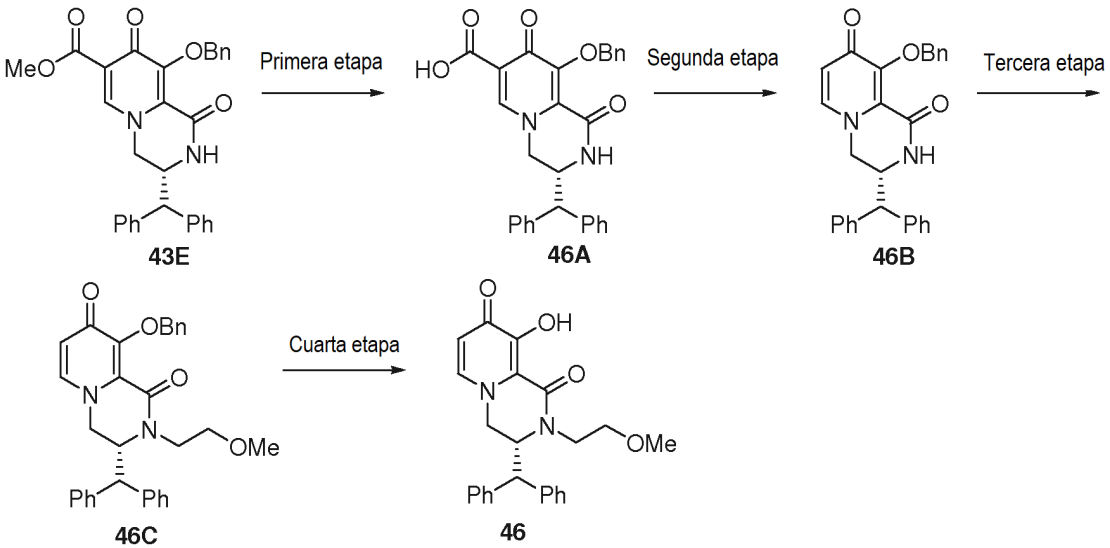


45

De acuerdo con el ejemplo de referencia 43, el compuesto 45 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,17-2,26 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,58-3,67 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,38 (2H, m), 4,95 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,20-7,44 (10H, m), 8,28 (1H, s), 12,40 (1H, s), 15,60 (1H, s).
MS: m/z = 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 46

[Fórmula química 124]



43E **46A** **46B** **46C** **46**

Primera etapa

El compuesto 43E (289 mg, 0,584 mmol) obtenido en el ejemplo de referencia 35 se disolvió en THF (3 ml) y metanol (3 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,46 ml, 2,92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 342 mg del compuesto 46A en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,72-4,04 (3H, m), 4,46 (1H, m), 5,39 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,44 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,04 (1H, s a), 7,19-7,60 (15H, m), 8,10 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto 46A (402 mg, 0,837 mmol) se añadió a éter de difenilo (5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5 → 92 : 8, v/v) para obtener 85 mg del compuesto 46B en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,86 (3H, m), 4,45 (1H, m), 5,35 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,41 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,94 (1H, s a), 6,48 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,25-7,44 (13H, m), 7,62 (2H, m).

Tercera etapa

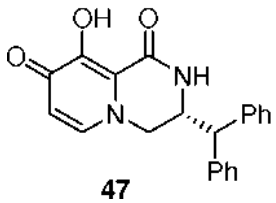
El compuesto 46B (39 mg, 0,089 mmol) se disolvió en DMF (1 ml) y se añadió carbonato de cesio (145 mg, 0,445 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió 1-bromo-2-metoxietano (0,033 ml, 0,36 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5 → 92 : 8, v/v) para obtener 66 mg del compuesto 46C en forma de una sustancia gomosa incolora.

Cuarta etapa

Al compuesto 46C obtenido en la tercera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 21 mg del compuesto 46 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,12-2,21 (1H, m), 3,20 (3H, s), 3,55-3,64 (3H, m), 3,81 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,99 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,22 (1H, dd, J = 13,3, 3,1 Hz), 4,86 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,18-7,45 (11H, m).
MS: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 47

[Fórmula química 125]

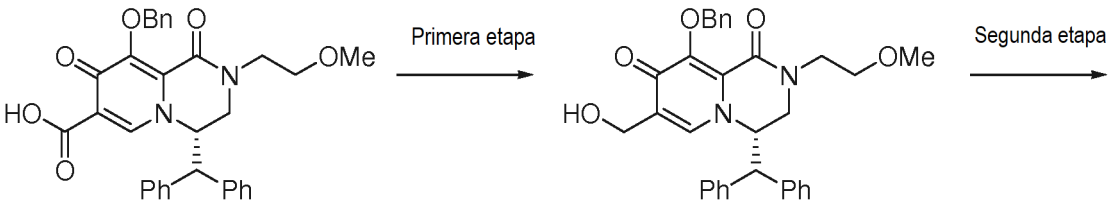


47

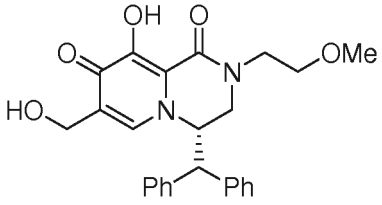
De acuerdo con el ejemplo de referencia 46, el compuesto 47 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,70 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,02 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 13,2, 3,6 Hz), 4,79 (1H, t, J = 3,4 Hz), 6,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,18-7,44 (11H, m), 9,23 (1H, d, J = 4,3 Hz).
MS: m/z = 347 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 48

[Fórmula química 126]



41A 48A



48

Primera etapa

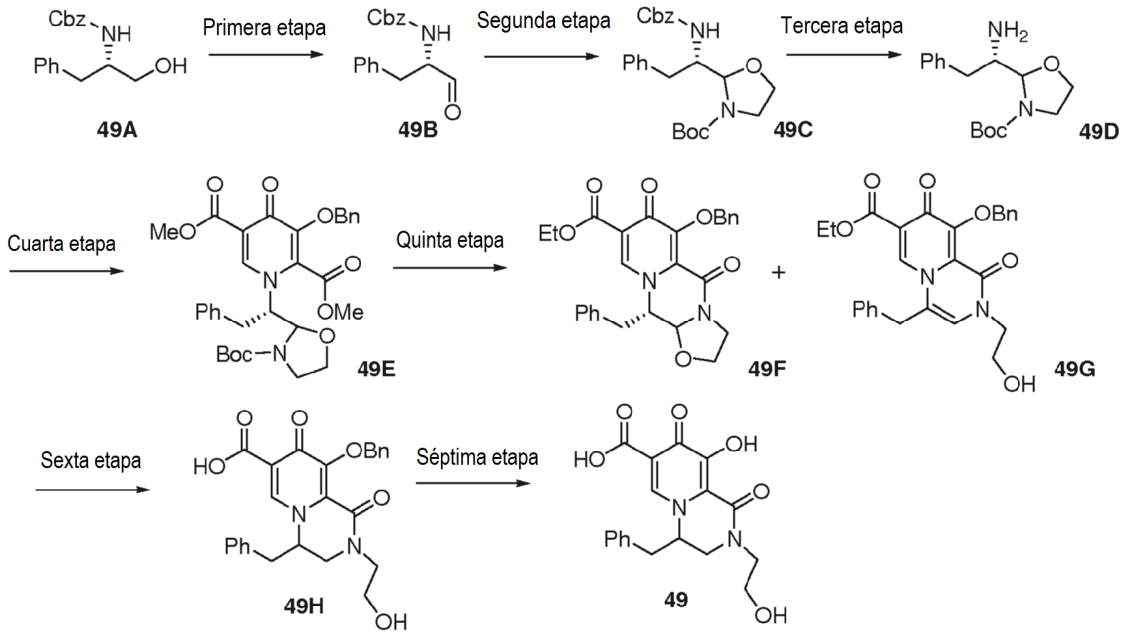
El compuesto 41A (400 mg, 0,743 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron trietilamina (0,21 ml, 1,5 mmol) y cloroformiato de etilo (0,143 ml, 1,49 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 20 minutos. Se añadió borohidruro sódico (70,2 mg, 1,86 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió más borohidruro sódico (70,2 mg, 1,86 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3, v/v) para obtener 160 mg del compuesto 48A en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,19 (3H, s), 3,37-3,54 (3H, m), 3,65-3,73 (1H, m), 3,87 (1H, m), 4,06 (2H, d, J = 13,9 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11,2 Hz), 5,36 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,41 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,65 (1H, s a), 7,00 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,33-7,49 (8H, m), 7,70 (2H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 48A (50 mg, 0,095 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 3,5 mg del compuesto 48 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,12 (3H, s), 3,51 (5H, m), 3,71 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,02 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,73 (1H, s a), 5,45 (1H, d, J = 12,5 Hz), 7,00 (1H, s), 7,15 (5H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,59 (2H, d, J = 7,6 Hz).
MS: m/z = 435 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 49

[Fórmula química 127]



Primera etapa

A peryodinano de Dess-Martin (0,3 M, solución de cloruro de metileno, 52,0 ml, 15,6 mmol) se le añadió gota a gota una solución en cloruro de metileno (20 ml) del compuesto 49A (2,97 g, 10,4 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 2,08 g del compuesto 49B en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,13 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,53 (1H, c, J = 6,7 Hz), 5,12 (2H, s), 5,28 (1H, s a), 7,26 (10H, m), 9,64 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto 49B (700 mg, 2,47 mmol), 2-aminoetanol (166 mg, 2,72 mmol) y sulfato sódico (1,76 g, 12,4 mmol) se añadieron a tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc2O (0,631 ml, 2,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 893 mg de 49C en forma de una sustancia gomosa incolora.

Tercera etapa

El compuesto 49C (890 mg, 2,09 mmol) y paladio-carbono activo (10 % de humedad, 200 mg) se añadieron a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 656 mg de una sustancia 49D oleosa incolora.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,40 (9H, s), 2,65-2,86 (2H, m), 3,32 (2H, m), 3,80 (2H, m), 4,03-4,12 (1H, m), 4,86 (1H, s a), 7,22 (5H, m).

Cuarta etapa

3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (610 mg, 2,09 mmol) y 49D (664 mg, 2,09 mmol) se añadieron a tolueno (6 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 884 mg del compuesto 49E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo claro.

MS: m/z = 593 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

Al compuesto 49E (860 mg, 1,45 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 minutos, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (10 ml) y 2-aminoetanol (0,175 ml, 2,90 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 99 : 1 → 95 : 5 → 90 : 10, v/v) para obtener 157 mg del compuesto 49F en forma de una sustancia gomosa incolora y 217 mg del compuesto 49G en forma de un sólido de color amarillo.
49F: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,48 (1H, dd, J = 14,0, 11,4 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 14,1, 3,3 Hz), 3,69 (1H, m), 3,77 (3H, s), 3,83-3,95 (1H, m), 4,08 (1H, m), 4,29 (1H, m), 4,41 (1H, m), 5,34 (2H, m), 5,48 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,86 (2H, m), 7,20-7,39 (7H, m), 7,64 (2H, m)
49G: RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,70 (2H, t, J = 5,3 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,14 (2H, s), 4,98 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,98 (1H, s), 7,35 (8H, m), 7,62 (2H, d, J = 7,1 Hz), 8,34 (1H, d, J = 0,8 Hz).

Sexta etapa

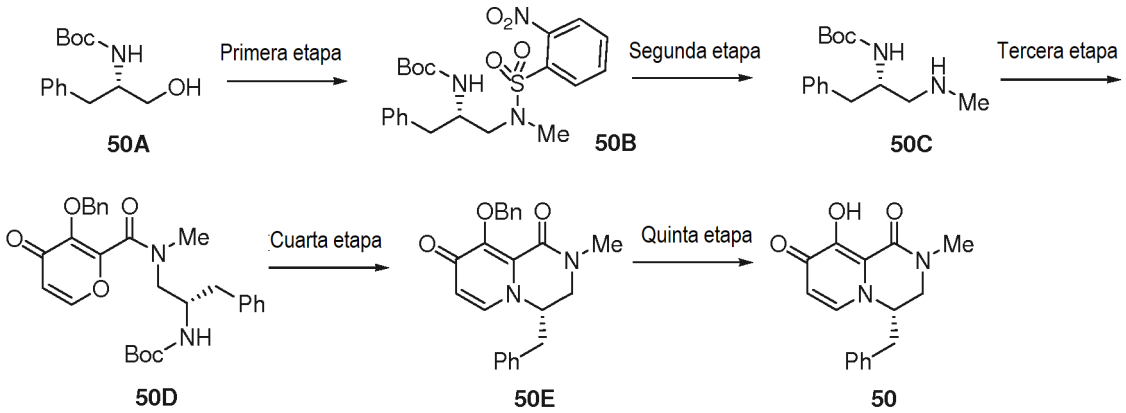
El compuesto 49G (214 mg, 0,465 mmol) se disolvió en THF (4 ml), etanol (2 ml) y cloruro de metileno (2 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,16 ml, 2,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y extraer la mezcla con cloroformo, el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se obtuvieron 158 mg del compuesto 49H en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,70 (2H, c, J = 5,2 Hz), 3,89 (2H, t, J = 5,3 Hz), 4,22 (2H, s), 4,97 (1H, t, J = 5,6 Hz), 5,12 (2H, s), 7,23-7,41 (9H, m), 7,60 (2H, m), 8,54 (1H, s).

Séptima etapa

El compuesto 49H (50,0 mg, 0,112 mmol) y paladio-carbono activo (10 % de humedad, 12 mg) se añadieron a metanol (1 ml) y DMF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 9,0 mg del compuesto 49 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,10 (2H, m), 3,51-3,69 (4H, m), 4,10 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,94 (2H, m), 7,11-7,26 (5H, m), 8,03 (1H, s), 12,94 (1H, s a), 15,30 (1H, s a).
MS: m/z = 359 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 50

[Fórmula química 128]



Primera etapa

El compuesto 50A (1,00 g, 3,98 mmol), trifenilfosfina (1,15 g, 4,48 mmol) y N-metil-2-nitrobencenosulfonamida (860 mg, 3,98 mmol) se añadieron a THF (10 ml) y se añadió gota a gota azodicarboxilato de dietilo (2,2 M en tolueno, 1,99 ml, 4,38 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 710 mg del compuesto 50B en

forma de una sustancia gomosa incolora.

Segunda etapa

El compuesto 50B (458 mg, 1,02 mmol) se disolvió en acetonitrilo, se añadieron carbonato potásico (422 mg, 3,06 mmol) y bencenotiol (0,126 ml, 1,22 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 147 mg del compuesto 50C en forma de una sustancia oleosa incolora.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,36 (9H, s), 2,40 (3H, s), 2,51-2,89 (4H, m), 3,90 (1H, s), 4,69 (1H, s), 7,17-7,31 (5H, m).

Tercera etapa

El compuesto 50C (140 mg, 0,530 mmol) y ácido 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2-carboxílico (WO 2006/116764, 119 mg, 0,482 mmol) se añadieron a THF (3 ml), se añadieron clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (111 mg, 0,578 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (65,1 mg, 0,482 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en bicarbonato sódico acuoso, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3, v/v) para obtener 219 mg del compuesto 50D en forma de un sólido incoloro.
EM: m/z = 493 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

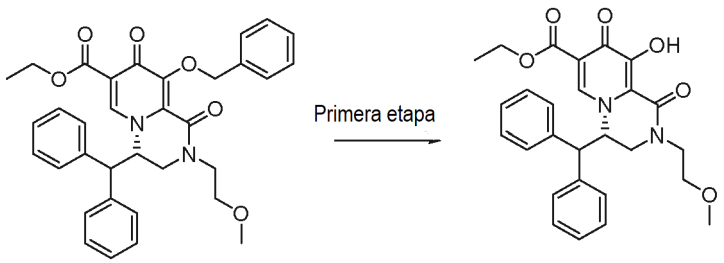
Al compuesto 50D (216 mg, 0,439 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 3 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron etanol (4 ml) y una solución acuosa saturada de carbonato sódico (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de añadir agua y extraer la mezcla con acetato de etilo, el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 108 mg del compuesto 50E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo claro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,00 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,18 (1H, m), 3,88 (1H, dd, J = 13,5, 3,4 Hz), 4,00-4,07 (1H, m), 5,26 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,25 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,28-7,37 (6H, m), 7,63-7,67 (2H, m).

Quinta etapa

Al compuesto 50E (105 mg, 0,280 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 29 mg del compuesto 50 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,99 (3H, s), 3,26-3,47 (3H, m), 4,07 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,80 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,11-7,29 (5H, m), 7,50 (1H, d, J = 6,9 Hz).
EM: m/z = 285 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 51

[Fórmula química 129]



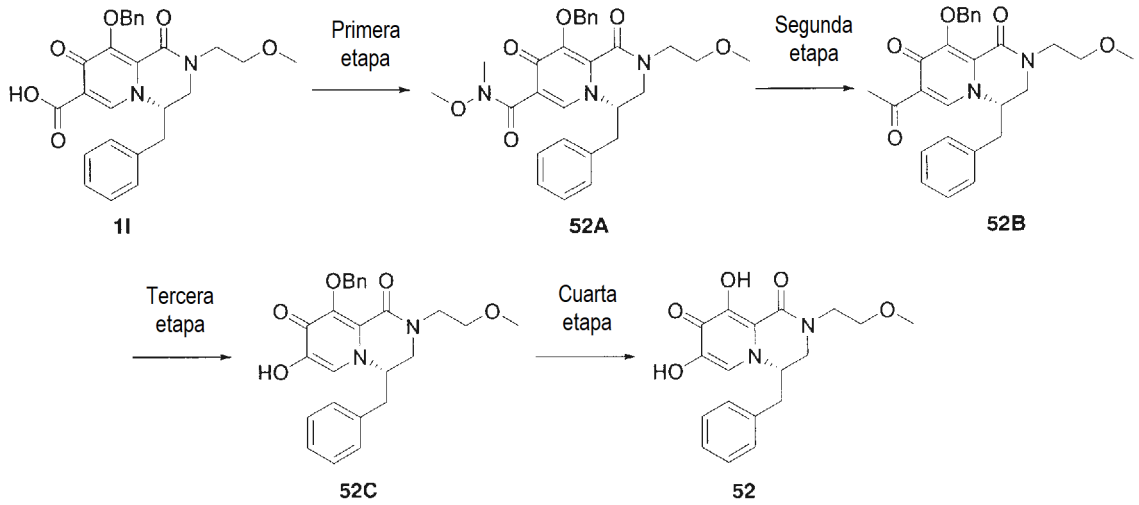
1D **51**

Primera etapa

El compuesto 1D (60 mg, 0,11 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por CL/EM para obtener el compuesto 51 (43 mg, 0,09 mmol).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,17 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,11 (3H, s), 3,48-3,58 (2H, m), 3,95-4,12 (3H, m), 4,40 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,59 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,26 (2H, d, J = 7,1 Hz), 7,30 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,42 (2H, t, J = 7,2 Hz), 7,60 (3H, m), 12,55 (1H, s a).
EM: m/z = 477,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 52

[Fórmula química 130]



Primera etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto II (2,0 g, 4,32 mmol) se le añadió WSC HCl (1,24 g, 6,49 mmol) y HOBt (876,9 mg, 6,49 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (842,7 mg, 8,64 mmol) y trietilamina (2,19 g, 21,6 mmol), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas, a continuación, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y secarlo con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (7:3, v/v) y, después, solo con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 543 mg (rendimiento del 25 %) del compuesto 52A en forma de un aceite.
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

Una solución en THF (5 ml) del compuesto 52A (543 mg, 1,07 mmol) se enfrió a -78 °C, se añadió una solución en THF 0,97 M de bromuro de metilmagnesio (1,66 ml, 1,61 mmol) y la temperatura se elevó hasta -20 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (7:3, v/v) y, después, solo con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 256,8 mg (rendimiento del 52 %) del compuesto 52B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,65 (3H, s), 3,08 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,12 (3H, s), 3,53-3,68 (4H, m), 3,79-3,95 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 13,5 Hz), 4,10-4,16 (1H, m), 5,30 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,25-7,38 (6H, m), 7,49 (1H, s), 7,63-7,66 (2H, m).

Tercera etapa

A una solución en diclorometano (4 ml) del compuesto 52B (256 mg, 0,558 mmol) se le añadió mCPBA (144,3 mg, 0,836 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo.

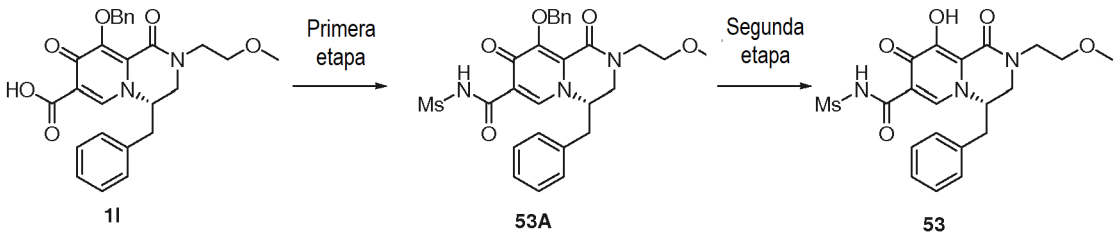
Después del extracto se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación, el aceite resultante se disolvió en etanol (4 ml) y se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml), seguido de calentamiento a reflujo durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido precipitado se lavó con éter diisopropílico para obtener 242 mg (rendimiento del 100 %) del compuesto 52C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,09 (2H, d, J = 6,9 Hz), 3,32 (3H, s), 3,54 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,59-3,71 (2H, m), 3,76-3,85 (1H, m), 3,92 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 13,5 Hz), 4,03 (1H, a t), 5,28 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,47 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,68 (1H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,23-7,37 (6H, m), 7,64 (2H, d, J = 6,3 Hz).

Cuarta etapa

A una solución en THF (3 ml) del compuesto 52C (242 mg, 0,558 mmol) se le añadió Pd al 10 %-C (50 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 60 mg (rendimiento del 31 %) del compuesto 52.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,05 (2H, s a), 3,36 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 12 Hz), 3,66-3,68 (2H, m), 3,74-3,75 (2H, m), 4,11-4,19 (2H, m), 6,80 (1H, s a), 6,90-7,04 (2H, m), 7,30 (3H, s a).

Ejemplo de referencia 53

[Fórmula química 131]



1l 53A 53

Primera etapa

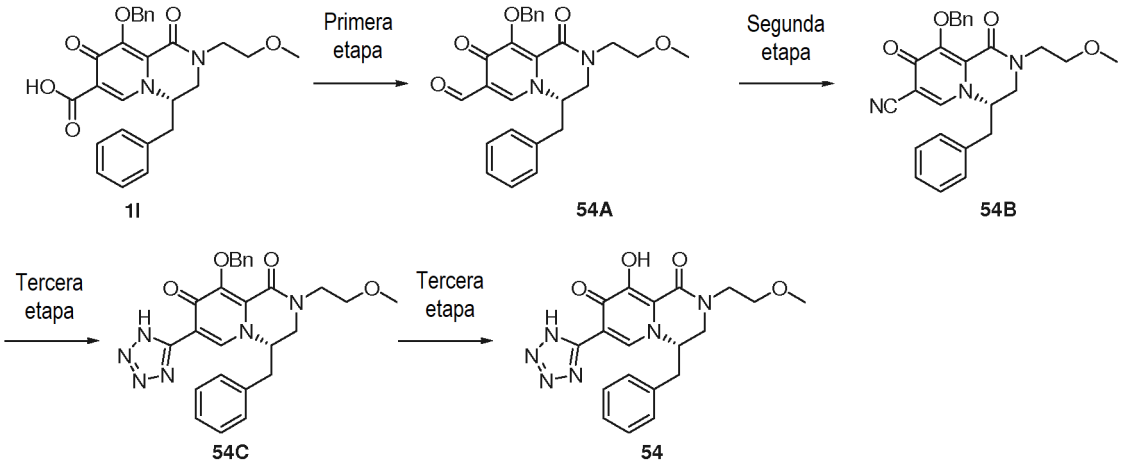
A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 1l (1,0 mg, 2,23 mmol) se le añadió trietilamina (677 mg, 6,69 mmol) y clorocarbonato de etilo (729 mg, 6,69 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió metanosulfonamida (1,06 g, 11,15 mmol) y DMAP (272,4 mg, 2,23 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y secarlo con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero solo con cloroformo y, después, con cloroformo-MeOH (9:1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 535 mg (rendimiento del 46 %) del compuesto 53A en forma de un aceite.
EM: m/z = 463 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en THF (5 ml) del compuesto 53A (535 mg, 0,991 mmol) se le añadió Pd al 10 %-C (218 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 235 mg (rendimiento del 53 %) del compuesto 53.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,99-3,17 (2H, m), 3,27 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,53-3,76 (5H, m), 4,06 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 13,8 Hz), 4,98 (1H, s a), 7,14 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,19-7,30 (3H, m), 8,07 (1H, s), 12,84 (1H, s), 13,24 (1H, s).

Ejemplo de referencia 54

[Fórmula química 132]



Primera etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 1I (1,0 mg, 2,23 mmol) se le añadió trietilamina (677 mg, 6,69 mmol) y clorocarbonato de etilo (729 mg, 6,69 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 10 minutos. La solución de reacción se añadió gota a gota a una solución enfriada con hielo de borohidruro sódico (441 mg, 11,7 mmol) en agua (5 ml) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N para detener la reacción y la mezcla se neutralizó con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y secarlo con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el producto en bruto resultante se disolvió en diclorometano (5 ml).

A la solución de diclorometano se le añadió dióxido de manganeso (2,1 g, 24,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Después de filtrar la solución de reacción y eliminar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v) y la concentración de una fracción objetivo proporcionó 188 mg (rendimiento del 19 %) del compuesto 54A.
EM: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 54A (188 mg, 0,422 mmol) se disolvió en THF (6 ml), se añadieron amoniaco acuoso al 28 % y yodo (117,7 mg, 0,464 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v) y la concentración de una fracción objetivo proporcionó 54,7 mg (rendimiento del 29 %) del compuesto 54B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,05 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,33 (3H, s), 3,56-3,79 (5H, m), 3,99 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 13,8 Hz), 4,08 (1H, a t), 5,33 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,83 (1H, s), 6,93-6,97 (2H, m), 7,25-7,37 (5H, m), 7,58-7,62 (2H, m).

Tercera etapa

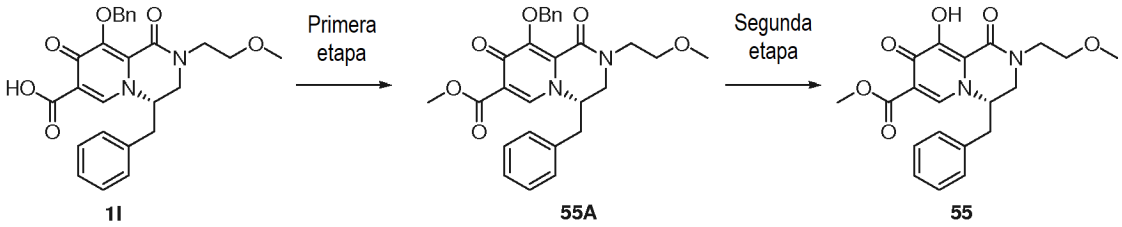
A una solución en tolueno (2 ml) del compuesto 54B (216 mg, 0,487 mmol) se le añadió azida sódica (95 mg, 1,46 mmol) y trietilamina (201 mg, 1,46 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se extrajo dos veces con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico y el extracto se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 65 mg (rendimiento del 27 %) del compuesto 54C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,08-3,21 (2H, m), 3,33 (3H, s), 3,55-3,70 (4H, m), 3,81-3,90 (1H, m), 3,96-4,01 (1H, m), 4,51 (1H, at), 5,31 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,03-7,05 (2H, m), 7,18-7,37 (6H, m), 7,58-7,61 (2H, m), 8,33 (1H, s).

Cuarta etapa

A una solución en THF (2 ml)-MeOH (2 ml) del compuesto 54C (500 mg, 1,03 mmol) se le añadió Pd al 10 %-C (100 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se disolvió en diclorometano (10 ml) y la solución se extrajo dos veces con una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. Después del extracto se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico y se filtró para obtener 55 mg (rendimiento del 14 %) del compuesto 54. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,01-3,19 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,51-3,79 (5H, m), 4,09 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz), 4,95 (1H, s a), 7,13-7,26 (5H, m), 8,20 (1H, s), 12,23 (1H, s).

Ejemplo de referencia 55

[Fórmula química 133]



1I 55A 55

Primera etapa

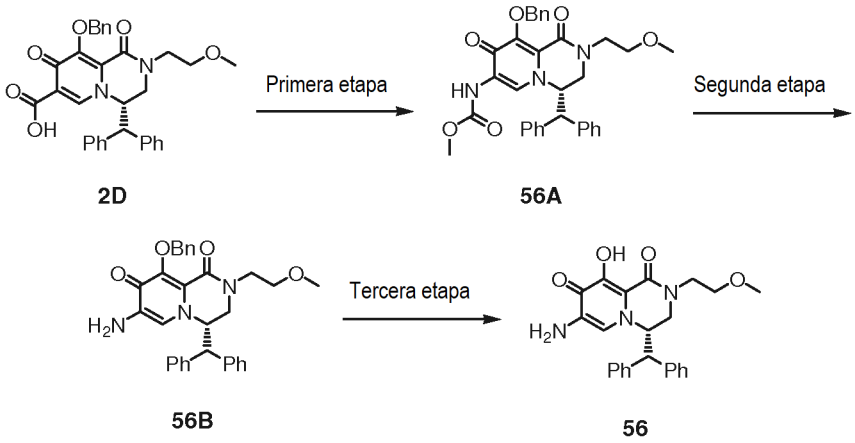
A una solución en THF (5 ml) del compuesto 1I (500 mg, 1,08 mmol) se le añadió una solución 2 M en hexano de trimetilsilildiazometano (1 ml, 2,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a 50 °C y se agitó. Después de eliminar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y la concentración de la fracción objetivo proporcionó 115 mg (rendimiento del 22 %) del compuesto 55A.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,06 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,31 (3H, s), 3,51-3,72 (5H, m), 3,81 (3H, s), 3,98 (1H, dd, J = 3,6 Hz), 13,5 Hz), 4,11 (1H, a t), 5,22 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,46 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,26-7,37 (6H, m), 7,46 (1H, s), 7,65-7,69 (2H, m).

Segunda etapa

El compuesto 55A (210 mg, 0,441 mmol) se disolvió en THF (2 ml), se añadió Pd al 10 %-C (85,7 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 50 mg (rendimiento del 23 %) del compuesto 55.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,55 (2H, d, J = 7,5 Hz), 3,37 (3H, s), 3,59-3,84 (5H, m), 4,23-4,32 (2H, m), 7,00 (2H, dd, J = 1,5 Hz, 6,9 Hz), 7,23-7,32 (3H, m), 7,39 (1H, s), 12,31 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 56

[Fórmula química 134]



Primera etapa

Una solución en DMF (5 ml) del compuesto 2D (424 mg, 0,787 mmol) se enfrió en hielo y se añadieron trietilamina (327 ul, 2,36 mmol) y, a continuación, cloroformiato de etilo (150 ul, 1,57 mmol). Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 10 minutos, esta se enfrió en hielo otra vez, se añadió azida sódica (154 mg, 2,36 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió diclorometano, agua y una pequeña cantidad de metanol, la capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se concentraron, se añadió metanol (8 ml) al residuo resultante, la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas y el disolvente se eliminó por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y, después, solo con acetato de etilo. La concentración de la fracción objetivo proporcionó 160 mg del compuesto 56A en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,08-3,18 (4H, m), 3,35-3,49 (3H, m), 3,68 (3H, s), 3,98 (2H, dt, J = 23,1, 5,6 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,3 Hz), 5,37 (2H, dd, J = 12,0, 10,4 Hz), 6,98-7,70 (15H, m). EM: m/z = 568,25 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

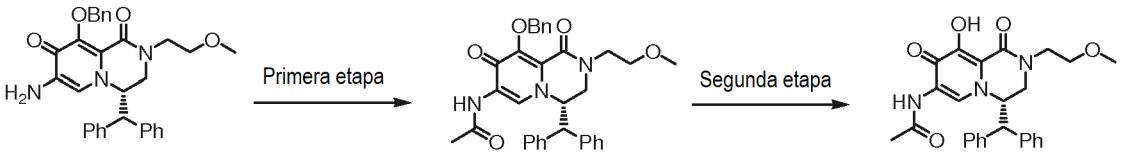
El compuesto 56A (160 mg, 0,102 mmol) se disolvió en EtOH (10 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (14 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo se distribuyó entre diclorometano y agua. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. El disolvente se eliminó por destilación para obtener el compuesto 56B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,97-3,06 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,38-3,44 (3H, m), 3,71 (2H, s), 3,93-3,99 (2H, m), 4,35 (2H, dd, J = 19,3, 11,1 Hz), 5,37 (2H, dd, J = 31,6, 10,1 Hz), 6,04 (1H, s), 6,98 (2H, dd, J = 6,4, 2,9 Hz), 7,17 (4H, t, J = 3,3 Hz), 7,28-7,69 (12H, m).
EM: m/z = 509,23 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

El compuesto 56B (56 mg, 0,11 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 7 mg del compuesto 56.
EM: m/z = 420,07 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 57

[Fórmula química 135]



56B **57A** **57**

Primera etapa

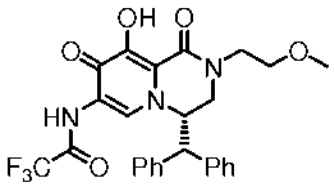
A una solución en THF (1 ml) del compuesto 56B (25 mg, 0,049 mmol) se le añadió trietilamina (20 ul, 0,15 mmol) y, a continuación, ácido acético anhídrido (7,0 ul, 0,074 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Después se añadió 4-fluorobencilamina (330 mg, 1,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 7 horas. Además, se añadieron trietilamina (20 ul, 0,15 mmol) y, a continuación, ácido acético anhídrido (7,0 ul, 0,074 mmol) y la mezcla se agitó durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, acetato de etilo y salmuera, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico y la filtración y concentración proporcionó 18 mg del compuesto 57A en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, s), 3,09-3,14 (4H, m), 3,41-3,45 (3H, m), 3,95-4,02 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,36 (2H, s), 7,00 (2H, d, J = 4,0 Hz), 7,11-7,16 (3H, m), 7,36 (7H, tt, J = 14,5, 5,1 Hz), 7,62 (2H, t, J = 7,3 Hz), 8,02 (1H, s), 8,18 (1H, s).
EM: m/z = 552,20 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 57A (21 mg, 0,038 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, se añadió éter isopropílico al residuo resultante y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 10 mg del compuesto 57.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,12 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,39-3,60 (4H, m), 3,76-3,86 (1H, m), 4,08 (1H, dd, J = 13,7, 3,7 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 8,5, 4,3 Hz), 6,96-7,19 (4H, m), 7,30-7,44 (6H, m), 8,11 (1H, s).
EM: m/z = 462,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 58

[Fórmula química 136]

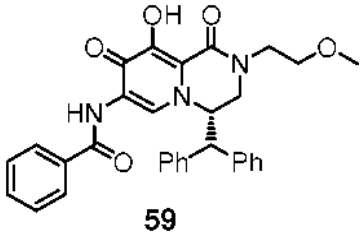


58

De acuerdo con el ejemplo de referencia 57, el compuesto 58 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,20 (3H, s), 3,41-3,54 (3H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,73-3,85 (1H, m), 4,12 (1H, dt, J = 14,0, 3,5 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 11,4, 2,6 Hz), 6,95-7,21 (5H, m), 7,39 (5H, dt, J = 26,9, 7,6 Hz), 7,94 (1H, s), 8,88 (1H, s).
EM: m/z = 516,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 59

[Fórmula química 137]

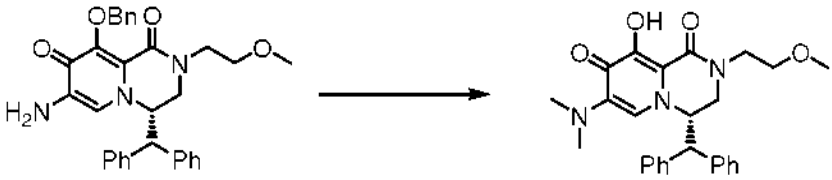


59

De acuerdo con el ejemplo de referencia 57, el compuesto 59 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,21 (3H, s), 3,43-3,63 (4H, m), 3,82 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,12 (1H, dd, J = 8,3, 4,2 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,74 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,90-7,18 (5H, m), 7,34-7,60 (8H, m), 7,82 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,34 (1H, s), 8,89 (1H, s). EM: m/z = 523,21 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 60

[Fórmula química 138]

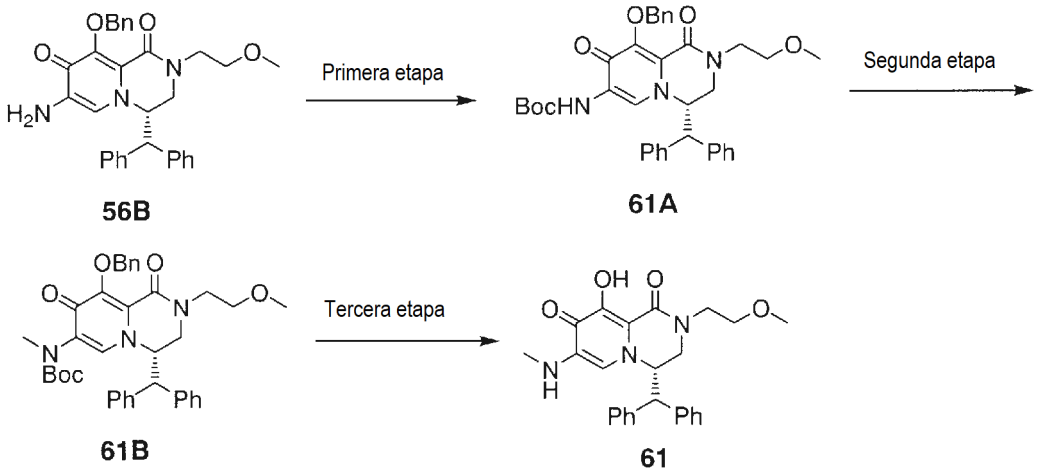


56B 60

Al compuesto 56B (30 mg, 0,059 mmol) se le añadió ácido fórmico (1,0 ml, 26 mmol) y, a continuación, una solución de formaldehído al 37 % (0,5 ml, 6,7 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 7 horas. La solución de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, se añadió DMSO, los insolubles se filtraron y, a continuación, se realizó purificación usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 3 mg del compuesto 60.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,37 (6H, s), 3,18 (3H, s), 3,29-3,66 (4H, m), 3,82 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,06-4,15 (1H, m), 4,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,97 (1H, s), 7,01 (2H, dd, J = 6,4, 2,8 Hz), 7,17 (3H, t, J = 2,9 Hz), 7,32-7,45 (6H, m).
EM: m/z = 448,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 61

[Fórmula química 139]



Primera etapa

El compuesto 56B (50 mg, 0,098 mmol) se disolvió en THF (1 ml), se añadieron Boc_2O (0,068 ml, 0,29 mmol) y, a continuación, DMAP (6,0 mg, 0,049 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 20 mg del compuesto 61A en forma de un aceite transparente incoloro.
EM: m/z = 610,50 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

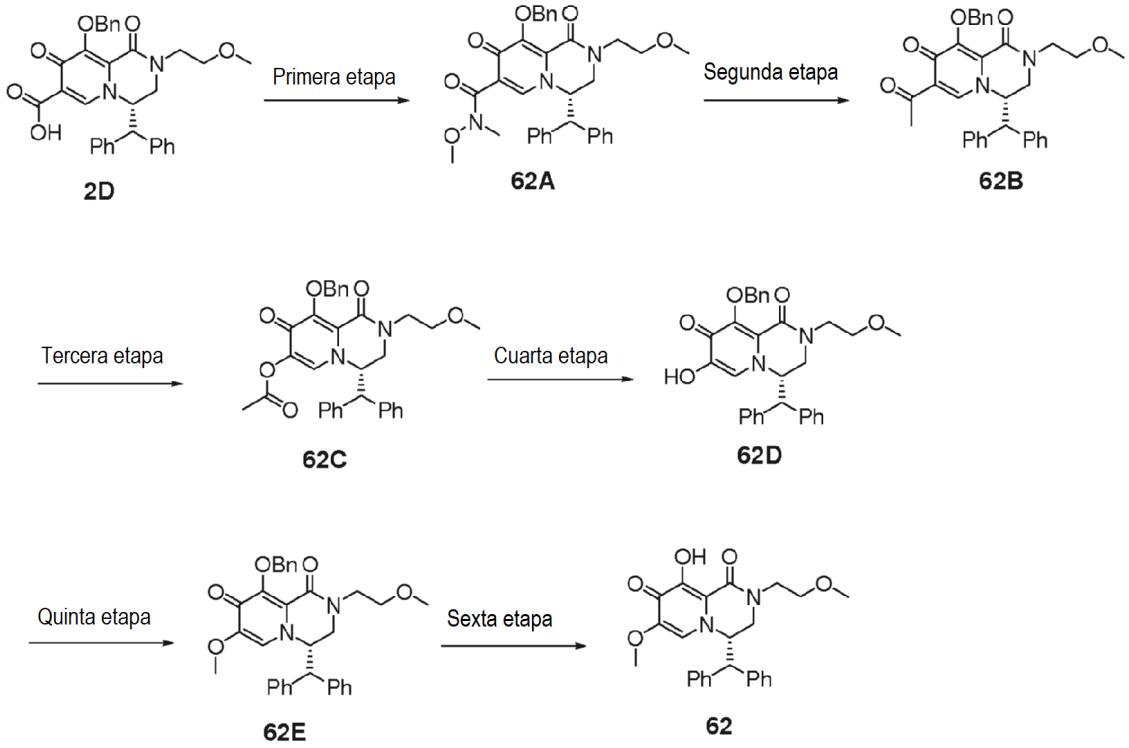
El compuesto 61A (20 mg, 0,033 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se añadió hidruro sódico (2,6 mg, 0,066 mmol) con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (4,1 ul, 0,066 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadieron agua helada, acetato de etilo y salmuera, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 13 mg del compuesto 61B en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 624,25 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

El compuesto 61B (13 mg, 0,021 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, se añadió éter isopropílico-hexano al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 7,5 mg del compuesto 61.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,19 (3H, s), 3,26 (3H, s), 3,46-3,70 (4H, m), 4,23 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,58-4,60 (1H, a m), 5,41-5,44 (1H, a m), 6,28 (1H, s a), 6,99 (2H, s a), 7,13 (3H, s a), 7,31-7,46 (6H, m).
EM: m/z = 434,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 62

[Fórmula química 140]



Primera etapa

El compuesto 2D (112 mg, 0,208 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron trietilamina (0,144 ml, 1,04 mmol) y, a continuación, cloroformiato de etilo (0,040 ml, 0,42 mmol) con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, a continuación, se añadieron clorhidrato de N,O-dimetilhidroxiamina (41 mg, 0,42 mmol) y, a continuación, DMAP (3 mg, 0,02 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 127 mg del producto 62A en bruto purificado en forma de un aceite de color amarillo.
EM: m/z = 582,20 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 62A (137 mg, 0,236 mmol) se disolvió en THF (8 ml), se añadió una solución en THF 2 M de bromuro de metilmagnesio (0,444 ml, 0,471 mmol) a -78 °C en corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos mientras la temperatura se elevó hasta -50 °C. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 M (4 ml), la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos, se añadió acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se añadió sulfato sódico a la capa orgánica, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 67 mg del compuesto 62B en forma de un aceite de color amarillo.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,55 (3H, s), 3,01-3,14 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,37-3,54 (3H, m), 3,91-4,07 (2H, m), 4,28 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,50-4,60 (1H, m), 5,42 (2H, d, J = 1,2 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,14-7,17 (4H, m), 7,31-7,45 (8H, m), 7,65 (2H, d, J = 6,5 Hz).
EM: m/z = 537,20 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

El compuesto 62B (67 mg, 0,13 mmol) se disolvió en diclorometano (4 ml), se añadió mCPBA (32 mg, 0,19 mmol) a 0 °C en corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción

se enfrió en hielo, se añadieron una solución acuosa de tiosulfato sódico y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se neutralizaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico, se añadió sulfato sódico a la capa orgánica, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por destilación para obtener 64 mg del compuesto 62C.
EM: m/z = 553,23 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

El compuesto 62C (64 mg, 0,12 mmol) se disolvió en etanol (8 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 4 horas. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 42 mg del compuesto 62D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,93-3,09 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,33-3,53 (4H, m), 3,90-4,07 (2H, m), 4,29-4,47 (2H, m), 5,41 (2H, c, J = 10,4 Hz), 6,34 (1H, s), 6,95-6,99 (2H, m), 7,12-7,21 (4H, m), 7,33-7,42 (8H, m), 7,64 (2H, d, J = 6,9 Hz).
EM: m/z = 511,21 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

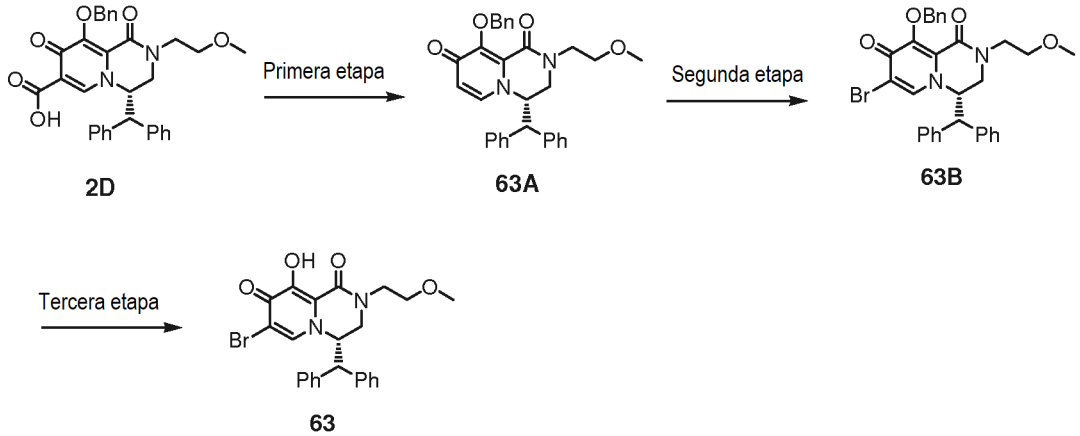
El compuesto 62D (41 mg, 0,080 mmol) se disolvió en DMF (1 ml), se añadió hidruro sódico (6,4 mg, 0,16 mmol) con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó durante 10 minutos, se añadió yoduro de metilo (0,010 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 41 mg del compuesto 62E en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,99-3,09 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,25 (3H, s), 3,32-3,38 (1H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,94-4,03 (2H, m), 4,28 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,43 (1H, s a), 5,40 (2H, dd, J = 28,3, 10,2 Hz), 6,01 (1H, s), 6,90-7,19 (5H, m), 7,28-7,44 (8H, m), 7,66 (2H, d, J = 6,4 Hz).
EM: m/z = 525,21 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

El compuesto 62E (40 mg, 0,076 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, se añadió acetato de etilo-éter isopropílico-hexano al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 7,1 mg del compuesto 62 en forma de un sólido de color rosa.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,17 (3H, s), 3,22 (3H, s), 3,40-3,53 (4H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,08 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,96-6,99 (2H, a m), 7,13-7,17 (3H, m), 7,30-7,43 (5H, m).
EM: m/z = 435,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 63

[Fórmula química 141]



Primera etapa

El compuesto 2D (164 mg, 0,304 mmol) se disolvió en éter de difenilo (1 ml), la mezcla se agitó a 245 °C durante 1

hora usando un aparato de microondas y, a continuación, la solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 72 mg del compuesto 63A en forma de un sólido de color pardo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,92-3,01 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,32-3,50 (3H, m), 3,90-4,46 (4H, m), 5,42 (2H, dd, J = 26,1, 10,3 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,96-6,99 (2H, m), 7,15-7,19 (3H, m), 7,28-7,44 (8H, m), 7,62-7,65 (2H, m).
EM: m/z = 495,21 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

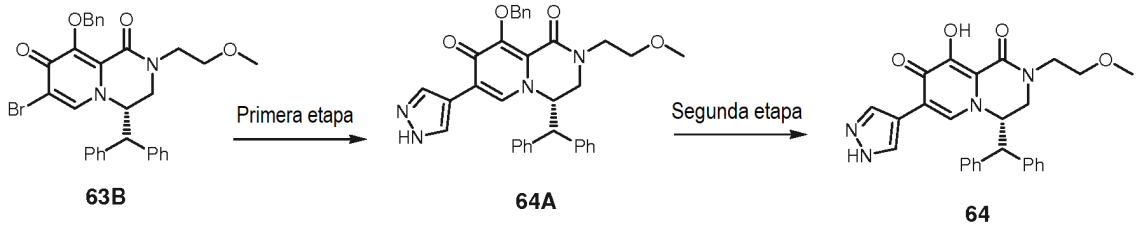
A una solución en diclorometano (4 ml) del compuesto 63A (21 mg, 0,042 mmol) se le añadió NBS (11 mg, 0,062 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La solución de reacción se dejó enfriar y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 26 mg del compuesto 63B en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,01-3,09 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,35-3,53 (3H, m), 3,92-4,47 (4H, m), 5,41 (2H, dd, J = 32,6, 10,0 Hz), 6,72 (1H, s), 6,97-7,00 (2H, a m), 7,20-7,22 (3H, m), 7,30-7,46 (8H, m), 7,66-7,70 (2H, m).
EM: m/z = 573,20 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

El compuesto 63B (10 mg, 0,017 mmol) se disolvió en TFA (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, se añadió éter isopropílico al residuo resultante y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 1,4 mg del compuesto 63 en forma de un sólido de color naranja.
EM: m/z = 483,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 64

[Fórmula química 142]



63B **64A** **64**

Primera etapa

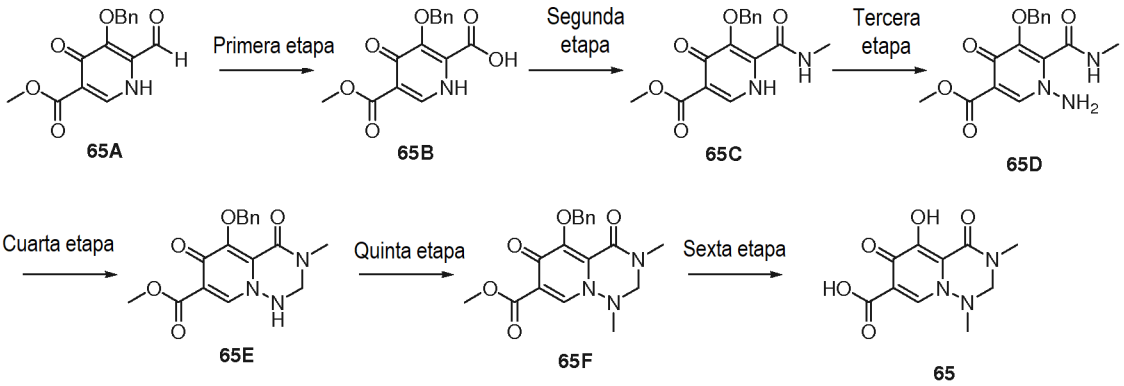
A una solución en DMF (2 ml) del compuesto 63B (20 mg, 0,035 mmol) se le añadió pinacol éster del ácido pirazol-4-borónico (36 mg, 0,19 mmol) y, a continuación, se añadió carbonato potásico (29 mg, 0,21 mmol) y, a continuación, tetraquistrifenilfosfinapaladio (24 mg, 0,021 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 110 °C durante 8,5 horas. Después de la solución de reacción se concentró, se añadieron acetato de etilo y metanol y los insolubles se retiraron. El filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 18 mg del compuesto 64A en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 561,30 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 64A (14 mg, 0,025 mmol) se disolvió en TFA (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y el secado proporcionó 1,1 mg del compuesto 64 en forma de un sólido de color naranja.
EM: m/z = 471,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 65

[Fórmula química 143]



Primera etapa

Una solución en THF (1,1 l) del compuesto 65A (WO 2006/088173, 20,0 g, 69,6 mmol) se mantuvo a 25 °C en un baño con agua, se añadió gota a gota una solución acuosa (378 ml) de clorito sódico (25,2 g, 278 mmol) y ácido amidosulfúrico (27,0 g, 278 mmol) durante 30 minutos. La solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora y se concentró a presión reducida. Al residuo se le añadió agua helada (100 ml) y éter dietílico (100 ml) y el sólido precipitado se filtró. El producto purificado en bruto resultante se lavó con agua y éter dietílico para obtener 20,3 g del compuesto 65B en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,74 (3H, s), 5,11 (2H, s), 7,31-7,38 (3H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,11 (1H, s), 12,07(1H, s a).

Segunda etapa

El compuesto 65B (2,0 g, 6,59 mmol) se disolvió en DMF (340 ml), se añadieron HATU (2,76 g, 7,25 mmol), metilamina (2 mol/l solución en THF, 3,63 ml, 7,25 mmol) y trietilamina (9,89 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 1,66 g de un producto purificado en bruto del compuesto 65C en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,38 (3H, s a), 3,75 (3H, s), 5,37 (2H, s), 7,34-7,44 (5H, m), 8,10 (1H, s), 8,38 (1H, s), 11,84(1H, s a).

Tercera etapa

A una solución en DMF (20 ml) del compuesto 65C (1,2 g, 3,79 mmol) se le añadió carbonato potásico (1,04 g, 7,59 mmol) y O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (831 mg, 4,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener 1,0 g de un producto purificado en bruto del compuesto 65D.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,74 (3H, s), 3,83 (3H, s a), 5,05 (2H, s), 6,46 (2H, s a), 7,31-7,38 (5H, m), 8,20 (1H, s), 8,52 (1H, s a).

Cuarta etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 65D (1,0 g, 3,02 mmol) se le añadió paraformaldehído (109 mg, 3,62 mmol) y ácido acético (0,017 ml, 0,302 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 105 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió carbonato de cesio (3,44 g, 10,6 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 120 mg del compuesto 65E.
EM: m/z = 344 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

A una solución en DMF (1 ml) del compuesto 65E (17,0 mg, 0,05 mmol) se le añadió carbonato de cesio (81,4 mg, 0,25 mmol) y metilamina (2 mol/l solución en THF, 0,125 ml, 0,25 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente

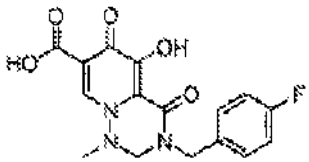
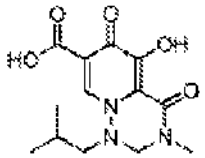
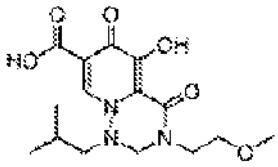
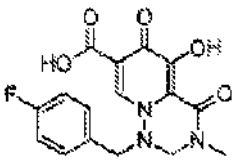
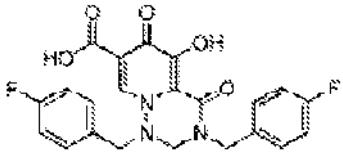
durante 5 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se fraccionó y se purificó por CLEM para obtener el compuesto 65F.
EM: m/z = 358 $[M+H]^+$.

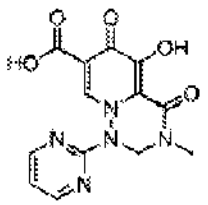
Sexta etapa

A una solución en DMF (0,5 ml) del compuesto 65F se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió resina de intercambio iónico DOWEX (50W-X8) y la mezcla se filtró y se lavó con DMF. Después de concentrar el filtrado, se añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas. Después de concentrar la solución de reacción, se añadieron agua y cloroformo y la capa orgánica se separó. La capa orgánica se concentró y se purificó mediante fraccionamiento por CLEM para obtener 6,47 mg del compuesto 65.
EM: m/z = 254 $[M+H]^+$.

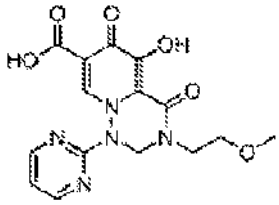
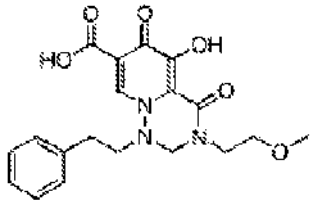
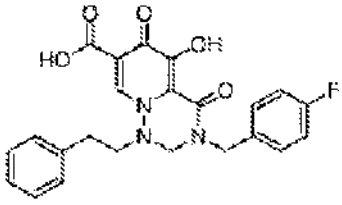
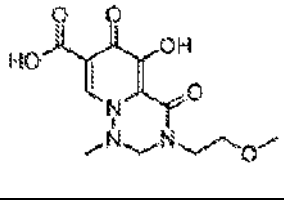
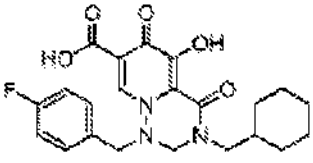
De acuerdo con el ejemplo de referencia 65, los compuestos de los ejemplos de referencia 66 a 92 mostrados en las tablas 10 a 14 siguientes se sintetizaron por el mismo procedimiento.

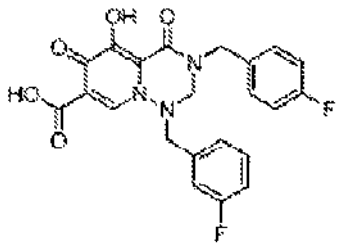
[Tabla 10]

Ejemplo de referencia	Estructura	EM
Ejemplo de referencia **66**		348
Ejemplo de referencia **67**		296
Ejemplo de referencia **68**		340
Ejemplo de referencia **69**		348
Ejemplo de referencia **70**		442

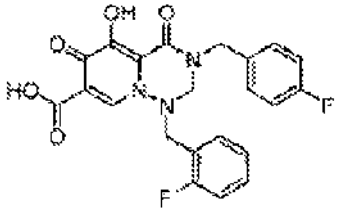
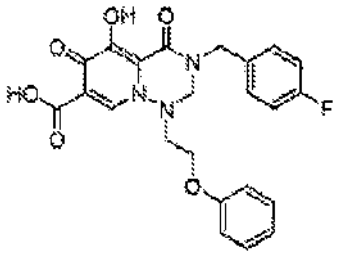
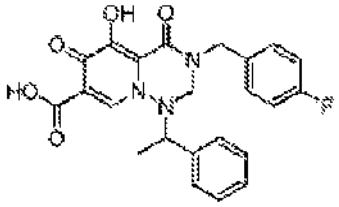
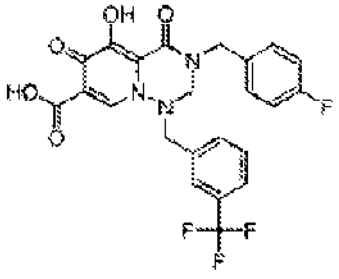
Ejemplo de referencia **71**		318

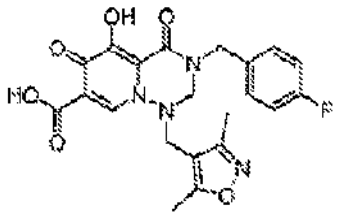
[Tabla 11]

Ejemplo de referencia	Estructura	EM
Ejemplo de referencia **72**		362
Ejemplo de referencia **73**		388
Ejemplo de referencia **74**		438
Ejemplo de referencia **75**		298
Ejemplo de referencia **76**		430

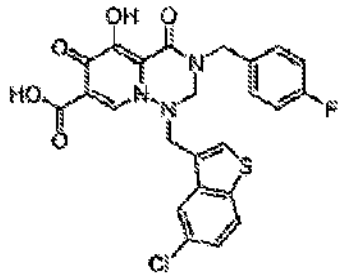
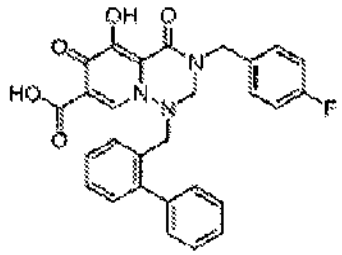
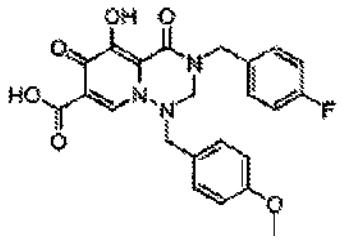
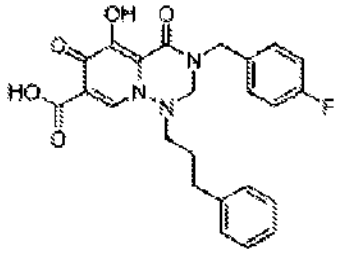
Ejemplo de referencia **77**		442

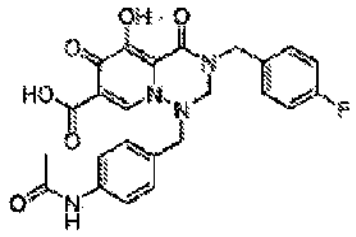
[Tabla 12]

Ejemplo de referencia	Estructura	EM
Ejemplo de referencia **78**		442
Ejemplo de referencia **79**		454
Ejemplo de referencia **80**		438
Ejemplo de referencia **81**		492

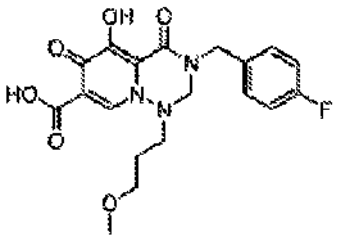
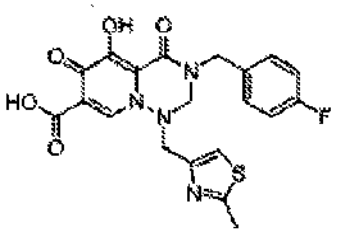
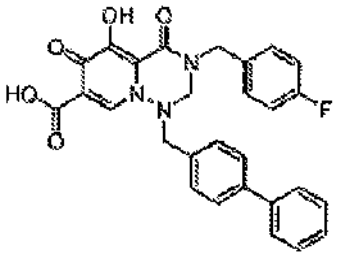
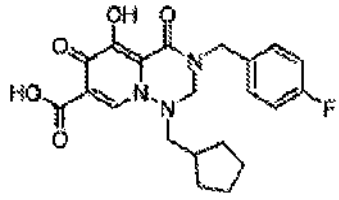
Ejemplo de referencia **82**		443

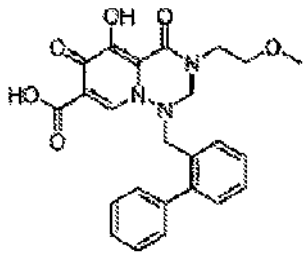
[Tabla 13]

Ejemplo de referencia	Estructura	EM
Ejemplo de referencia **83**		513
Ejemplo de referencia **84**		500
Ejemplo de referencia **85**		454
Ejemplo de referencia **86**		452

Ejemplo de referencia **87**		480

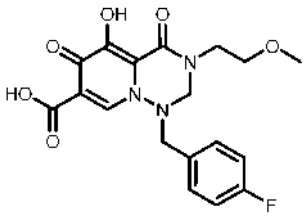
[Tabla 14]

Ejemplo de referencia	Estructura	EM
Ejemplo de referencia **88**		406
Ejemplo de referencia **89**		445
Ejemplo de referencia **90**		500
Ejemplo de referencia **91**		416

Ejemplo de referencia **92**		450

Ejemplo de referencia 93

[Fórmula química 144]

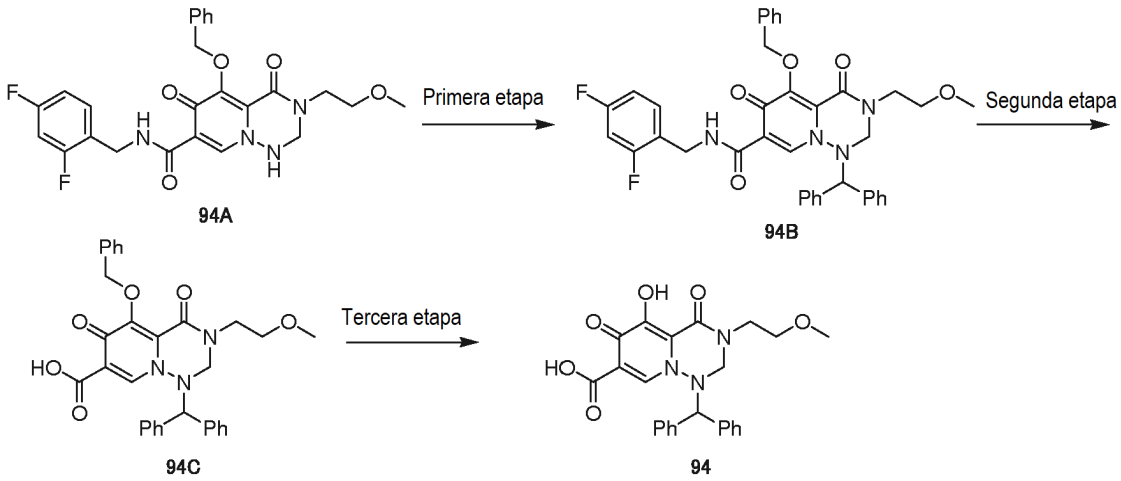


93

De acuerdo con el ejemplo de referencia 65, el compuesto 93 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,34 (3H, s), 3,57-3,68 (2H, m), 3,73 (2H, s a), 4,18 (2H, s), 4,75 (2H, s a), 7,06-7,12 (2H, m), 7,21-7,24 (2H, m), 8,10 (1H, s), 11,96 (1H, s a), 14,52 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 94

[Fórmula química 145]



Primera etapa

Usando el compuesto 94A (WO 2007/049675) y de acuerdo con el mismo procedimiento que el de la quinta etapa del ejemplo de referencia 65, se sintetizó el compuesto 94B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,00-3,09 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, dd, J = 7,55, 2,82 Hz), 4,02-4,08 (1H, m), 4,44-4,59 (3H, m), 4,86 (1H, d, J = 13,57 Hz), 5,25 (1H, s), 5,36 (2H, dd, J = 14,87, 9,99 Hz), 6,74-6,84 (2H, m), 7,09-7,60 (16H, m), 7,90 (1H, s), 10,07 (1H, t, J = 5,87 Hz).

Segunda etapa

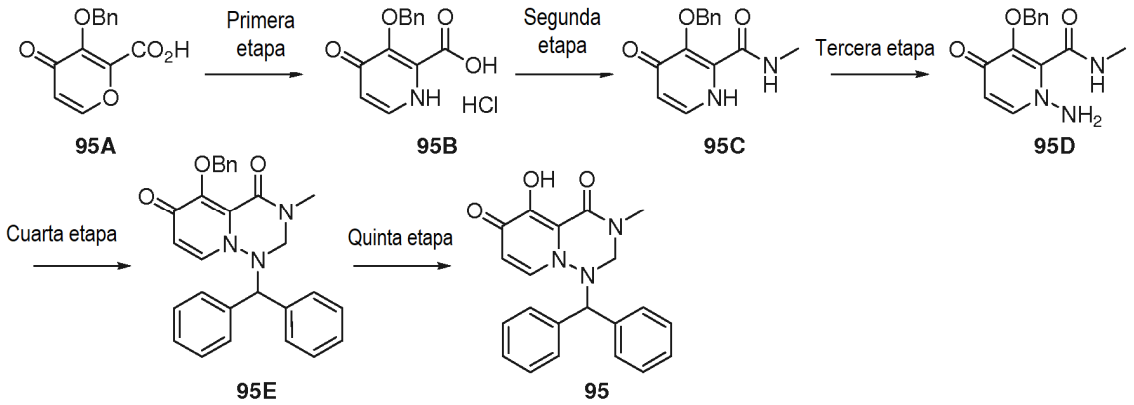
A una solución en MeCN (20 ml) del compuesto 94B (1,1 g, 1,655 mmol) se le añadió DMAP (202 mg, 1,655 mmol) y Boc2O (20 ml, 86 mmol) a temperatura ambiente en corriente de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Además, se añadió Boc2O (20 ml, 86 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. Después de concentración a presión reducida, al residuo se le añadió etanol (20,00 ml) y una solución acuosa de hidróxido sódico acuoso (40 %, 25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo-agua para acidificar la capa acuosa. Después de la extracción con acetato de etilo (2 x 200 ml), la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. Después de secado con sulfato de magnesio, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$/MeOH 20 : 1) para obtener el compuesto 94C. (750 mg, 63 %)
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,13 (3H, s), 3,25-3,34 (3H, m), 3,79 (1H, d, J = 13,73 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,03 Hz), 5,11-5,27 (3H, m), 5,48 (1H, s), 7,18-7,21 (5H, m), 7,33-7,49 (6H, m), 7,56-7,58 (2H, m), 7,74 (2H, d, J = 7,32 Hz), 8,01 (1H, s).

Tercera etapa

Usando el compuesto 94C y de acuerdo con el mismo procedimiento que el de la décima etapa del ejemplo de referencia 12, se sintetizó el compuesto 94.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,13 (3H, s), 3,41-3,56 (4H, m), 4,50 (1H, d, J = 13,57 Hz), 5,21 (1H, d, J = 13,42 Hz), 5,58 (1H, s), 7,16-7,50 (8H, m), 7,72 (2H, d, J = 7,32 Hz), 7,93 (1H, s), 12,12 (1H, s).

Ejemplo de referencia 95

[Fórmula química 146]



Primera etapa

El compuesto 95A (WO 2006/116764, 1 g, 4,06 mmol) se disolvió en amoniaco acuosa al 28 % y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después de concentrar la solución de reacción, el residuo resultante se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N y el sólido precipitado se suspendió en acetato de etilo, se filtró y se secó para obtener 1,14 g (rendimiento del 100 %) del compuesto 95B.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 5,14 (2H, s), 7,31 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,34-7,41 (3H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 8,17 (1H, d, J = 6,6 Hz).

Segunda etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 95B (3,00 g, 10,65 mmol) se le añadió WSC HCl (3,06 g, 15,98 mmol) y HOBt (1,58 g, 11,7 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 10 minutos y se añadió gota a gota una solución en etanol de metilamina al 33 % en peso (1,50 g, 15,98 mmol). Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo cinco veces con cloroformo. El extracto se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (6 : 4, v/v), se obtuvieron 2,62 g (rendimiento del 95 %) del compuesto 95C en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,77 (3H, d, J = 4,8 Hz), 5,49 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,25-7,43 (5H, m), 7,48 (1H, t, J = 6,0 Hz), 8,23 (1H, s a), 9,77 (1H, s a).

Tercera etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 95C (2,62 g, 10,14 mmol) se le suspendió carbonato potásico (4,20 g, 30,42 mmol) a temperatura ambiente, la suspensión se agitó durante 5 minutos, se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (3,03 g, 15,21 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo cinco veces con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (6 : 4, v/v), se obtuvieron 1,41 g (rendimiento del 51 %) del compuesto 95D en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,62 (3H, d, J = 5,1 Hz), 5,06 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,36 (5H, m), 5,89 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,57 (1H, c, J = 5,1 Hz).

Cuarta etapa

A una solución en tolueno (10 ml) del compuesto 95D (1,0 g, 3,66 mmol) se le añadió paraformaldehído (109,9 mg, 3,66 mmol) y ácido acético (22 mg, 0,37 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 100 °C durante 40 minutos. Después de un periodo de refrigeración, el disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en DMF (10 ml) sin purificación, se añadió carbonato de cesio (3,58 g, 10,98 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió bromuro de benzohidrilo (1,36 g, 5,49 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. A partir de una fracción eluida con acetato de etilo-MeOH (9:1, v/v), se obtuvieron 1,26 g (rendimiento del 71 %) del compuesto 95E en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,91 (3H, s), 4,26 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,77 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,12 (1H, s), 5,42 (1H, J = 13,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, J = 7,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,23 (5H, m), 7,27-7,46 (6H, m), 7,52 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,60-7,64 (2H, m).

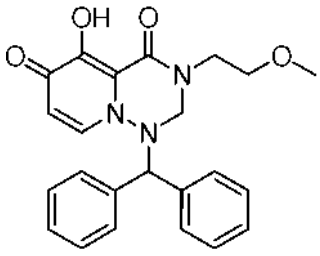
Quinta etapa

El compuesto 95E (100 mg, 0,221 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 50 mg (rendimiento del 63 %) del compuesto 95.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,95 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,22 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21 (5H, s a), 7,33-7,47 (4H, m), 7,55 (2H, d, J = 6,6 Hz).

De acuerdo con el ejemplo de referencia 95, los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo de referencia 96

[Fórmula química 147]

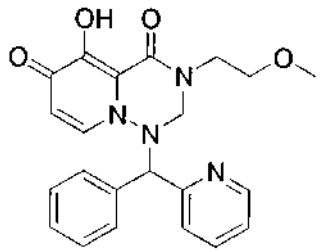


96

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,12-3,18 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,38-3,52 (2H, m), 3,81 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 4,2 Hz, 14,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,28 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,21 (5H, m), 7,32-7,46 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 97

[Fórmula química 148]

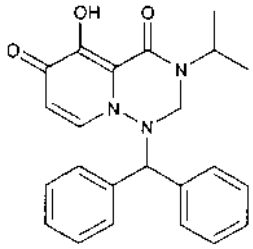


97

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,99-3,06 (0,54H, m), 3,18-3,23 (3,9H, m), 3,42-3,54 (2,5H, m), 3,86-3,91 (0,42H, m), 4,03-4,08 (0,58H, m), 4,37 (0,58H, d, J = 13,5 Hz), 4,54 (0,42H, d, J = 13,8 Hz), 4,98 (0,58H, d, J = 13,5 Hz), 5,08 (0,42H, d, J = 13,8 Hz), 5,36 (0,58H, s), 5,43 (0,42H, s), 5,70-5,77 (1H, m), 6,77 (0,42H, d, J = 7,5 Hz), 6,94 (0,58H, d, J = 7,8 Hz), 7,08-7,53 (6H, m), 7,60-7,78 (2H, m), 8,55 (0,58H, d, J = 4,2 Hz), 8,72 (0,42H, d, J = 3,9 Hz).

Ejemplo de referencia 98

[Fórmula química 149]

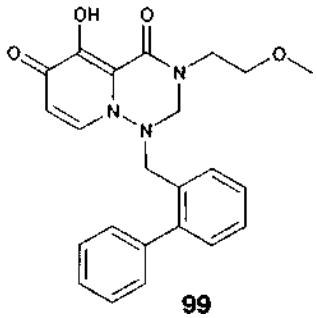


98

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,930 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,9 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,79 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,83-4,90 (1H, m), 5,20 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,07-7,09 (2H, m), 7,13-7,19 (3H, m), 7,34-7,46 (3H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 99

[Fórmula química 150]

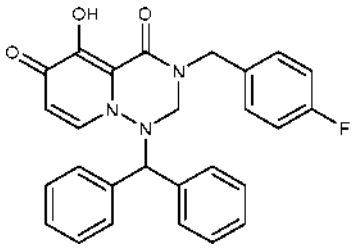


99

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,30 (3H, s), 3,49 (1H, s a), 3,54-3,56 (2H, m), 3,73 (1H, s a), 4,11 (2H, s a), 4,25 (1H, s a), 4,78 (1H, s a), 6,00 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,33 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,19-7,24 (3H, m), 7,34-7,37 (2H, m), 7,38-7,48 (4H, m).

Ejemplo de referencia 100

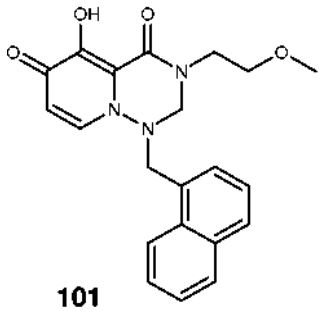
[Fórmula química 151]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,32 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,41 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,69 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,97 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91-6,98 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,12-7,20 (7H, m), 7,30-7,32 (4H, m).

Ejemplo de referencia 101

[Fórmula química 152]

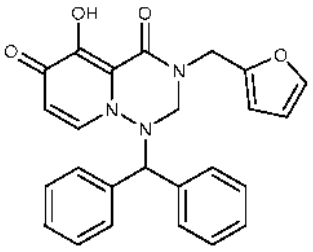


101

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,35 (3H, s), 3,66-3,69 (3H, m), 3,89 (1H, s a), 4,51 (1H, s a), 4,64 (2H, s a), 5,05 (1H, s a), 5,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,5 H), 7,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,26-7,40 (1H, m), 7,54-7,62 (2H, m), 7,86-7,93 (2H, m), 8,13 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo de referencia 102

[Fórmula química 153]

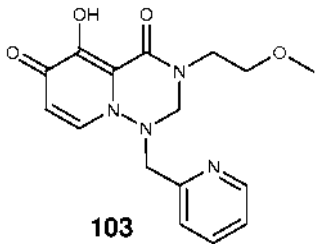


102

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,54 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,56 (2H, s), 4,94 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,14 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,20 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,25-6,27 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,37 (11H, m).

Ejemplo de referencia 103

[Fórmula química 154]

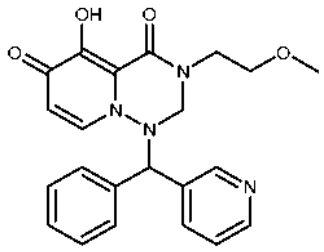


103

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,33 (3H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,75 (2H, s a), 4,27 (2H, s a), 4,67 (1H, s a), 5,00 (1H, s a), 6,09 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,27-7,32 (1H, m), 7,66-7,71 (1H, m), 8,63-8,65 (1H, m).

Ejemplo de referencia 104

[Fórmula química 155]

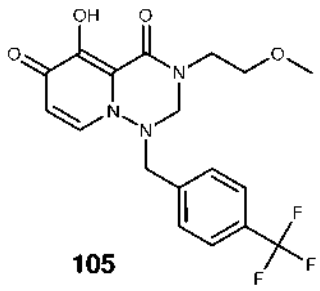


104

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,12-3,22 (1H, m), 3,21 (3H, m), 3,38-3,55 (3H, m), 3,74-3,80 (0,55H, m), 3,87-3,94 (0,44H, m), 4,46-4,54 (1H, m), 5,00-5,07 (1H, m), 5,30-5,39 (1H, m), 5,70 (0,55H, d, J = 7,5 Hz), 5,77 (0,45H, d, J = 7,5 Hz), 6,74 (0,55H, d, J = 7,8 Hz), 6,81 (0,45H, d, J = 7,8 Hz), 7,11-7,54 (7,45H, m), 7,90 (0,55H, d, J = 7,8 Hz), 8,459-8,783 (2H, m).

Ejemplo de referencia 105

[Fórmula química 156]

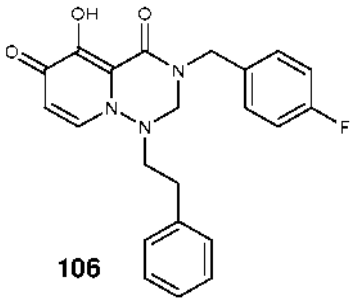


105

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,34 (3H, s), 3,65-3,70 (4H, m), 4,18 (1H, s a), 4,21 (1H, s a), 4,48 (1H, s a), 4,98 (1H, s a), 6,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,61-7,66 (2H, m).

Ejemplo de referencia 106

[Fórmula química 157]

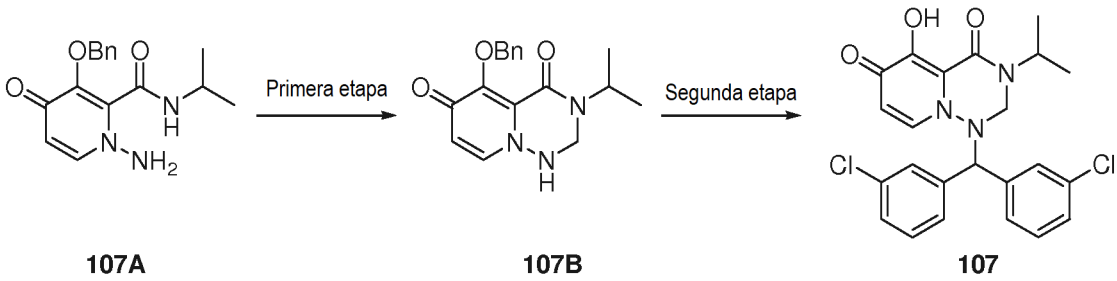


106

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,54 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 4,38 (2H, s a), 4,77 (2H, s a), 6,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,96-7,00 (2H, m), 7,04-7,09 (3H, m), 7,19-7,33 (5H, m).

Ejemplo de referencia 107

[Fórmula química 158]



107A 107B 107

Primera etapa

A una solución en DMF (30 ml) del compuesto 107A (3,0 g, 9,96 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del compuesto 95D se le añadió paraformaldehído (299 mg, 9,96 mmol) y ácido acético (1 ml) y la mezcla se calentó con agitación a 120 °C durante 4 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación, al residuo se le añadió acetato de etilo-éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 2,85 g (rendimiento del 91 %) del compuesto 107B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (6H, J = 6,6 Hz), 4,34 (2H, J = 7,5 Hz), 4,72-4,86 (1H, m), 5,30 (2H, s), 5,49 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,36 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,35 (4H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55-7,58 (2H, m).

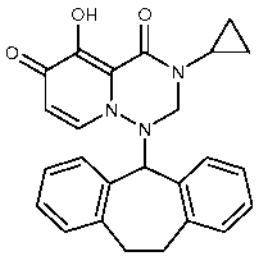
Segunda etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 107B (100 mg, 0,319 mmol) se le añadió ácido sulfúrico al 96 % (0,5 ml) y bis(3-clorofenil)metanol (242,3 mg, 0,957 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, al residuo se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 42 mg (rendimiento del 29 %) del compuesto 107.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,953 (3H, d, J = 3,9 Hz), 1,12 (3H, d, J = 4,2 Hz), 4,51 (1H, 13,5 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,83-4,92 (1H, m), 5,18 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,12 (2H, dd, J = 7,2 Hz, 8,1 Hz), 7,19-7,22 (1H, m), 7,37-7,41 (3H, m), 7,55 (1H, s).

De acuerdo con el ejemplo de referencia 107, los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo de referencia 108

[Fórmula química 159]

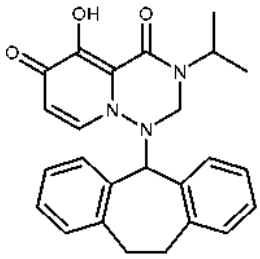


108

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,465-0,549 (1H, m), 0,642-0,738 (1H, m), 0,754-0,907 (2H, m), 2,71-2,79 (1H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 5,7 Hz, 14,7 Hz), 3,01 (2H, ddd, J = 4,2 Hz, 16,0 Hz, 16,8 Hz), 3,88 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 5,1 Hz, 16,8 Hz), 4,08-4,14 (1H, m), 4,16 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,70 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,96 (1H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 6,0 Hz, 7,5 Hz), 7,11-7,80 (6H, m).

Ejemplo de referencia 109

[Fórmula química 160]

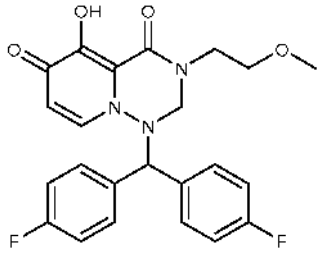


109

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,18 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 3,08 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 17,7 Hz), 3,53 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 4,27 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,26-4,37 (1H, m), 4,62-4,71 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,05 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,08-7,63 (6H, m).

Ejemplo de referencia 110

[Fórmula química 161]



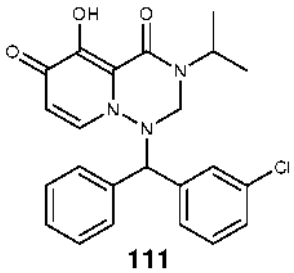
110

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,16-3,28 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,46-3,50 (2H, m), 3,86 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 3,6 Hz, 14,4 Hz),

4,47 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,30 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,90 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,06-7,18 (4H, m), 7,51 (2H, dd, J = 5,4 Hz, 8,7 Hz).

Ejemplo de referencia 111

[Fórmula química 162]

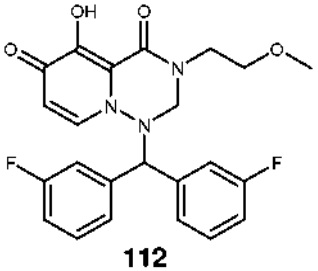


111

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,903 (1,3H, d, J = 6,9 Hz), 0,982 (1,5H, d, J = 6,6 Hz), 1,08-1,14 (3,2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 16,5 Hz), 4,78-4,93 (2H, m), 5,20 (1H, s), 5,66 (0,58H, d, J = 7,5 Hz), 5,75 (0,42H, d, J = 7,5 Hz), 6,67 (0,55H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (0,45H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (0,45H, d, J = 7,2 Hz), 7,04-7,59 (8,6H, m).

Ejemplo de referencia 112

[Fórmula química 163]

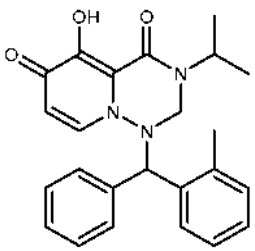


112

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,22 (3H, s), 3,24-3,32 (1H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,84 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 3,9 Hz, 14,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,32 (1H, s), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,93 (2H, t, J = 8,4 Hz), 7,06-7,20 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,39-7,47 (1H, m).

Ejemplo de referencia 113

[Fórmula química 164]

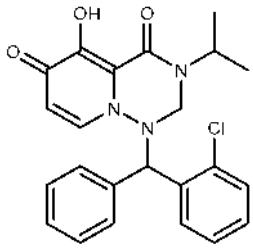


113

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,88 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (3H, s), 4,62-4,69 (1H, m), 4,79-4,92 (2H, m), 5,32 (1H, s), 5,64 (0,74H, 7,5 Hz), 5,72 (0,26H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (0,74H, d, J = 7,8 Hz), 6,82 (0,26H, d, J = 7,8 Hz), 6,96-7,52 (8,26H, m), 7,48 (0,74H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 114

[Fórmula química 165]

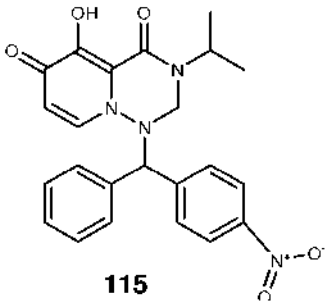


114

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,976 (2H, d, J = 6,9 Hz), 1,09-1,14 (3H, m), 5,63 (0,74H, d, J = 7,8 Hz), 5,65 (0,74H, s), 5,73 (0,26H, d, J = 7,8 Hz), 6,20 (0,26H, s), 6,65 (0,74H, d, J = 7,8 Hz), 6,79 (0,26H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,24 (4,26H, m), 7,31-7,56 (4H, m), 8,02 (0,74H, d, J = 6,3 Hz).

Ejemplo de referencia 115

[Fórmula química 166]

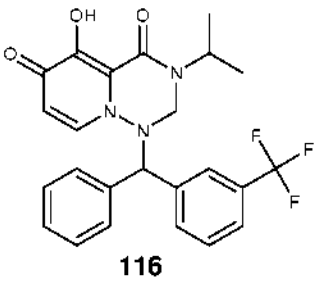


115

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,893 (1,2H, d, J = 6,6 Hz), 0,958 (1,8H, d, J = 6,9 Hz), 1,09-1,13 (3H, m), 4,44 (0,56H, d, J = 13,2 Hz), 4,63 (0,44H, d, J = 13,5 Hz), 4,81-4,93 (2H, m), 5,35 (1H, m), 5,67 (0,56H, d, J = 7,8 Hz), 5,72 (0,44H, d, J = 7,8 Hz), 6,67-6,73 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,20-7,51 (5H, m), 7,75 (1H, d, 8,4 Hz), 8,06 (0,88H, d, J = 8,7 Hz), 8,33 (1,1H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de referencia 116

[Fórmula química 167]

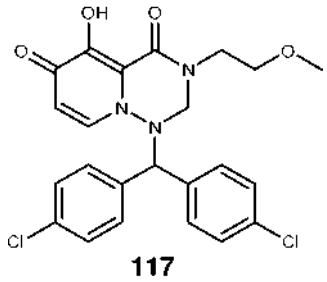


116

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,91-0,0.948 (3H, m), 1,10-1,14 (3H, m), 3,61-3,68 (1H, m), 4,44 (0,56H, d, J = 12,9 Hz), 4,59 (0,44H, d, J = 12,9 Hz), 4,79-4,91 (2H, m), 5,29 (1H, s), 5,67-5,69 (1H, m), 6,63-6,70 (2H, m), 6,90-7,81 (8H,m).

Ejemplo de referencia 117

[Fórmula química 168]

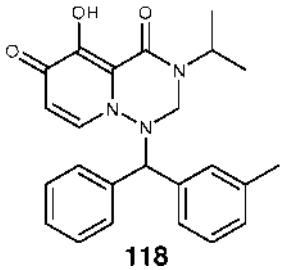


117

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,19-3,28 (1H, m), 3,22 (3H, s), 3,46-3,50 (2H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 3 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,28 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J -= 7,8 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (2H, d, 8,4 Hz), 7,36-7,50 (4H, m).

Ejemplo de referencia 118

[Fórmula química 169]

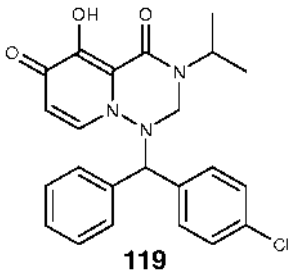


118

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,914-0,957 (3H, m), 1,08-1,14 (3H, m), 2,20 (1,4H, s). 2,39 (1,6H, s), 4,56 (0,48H, d, J = 4,5 Hz), 4,60 (0,52H, d, J = 4,2 Hz), 4,77-4,89 (2H, m), 5,16 (1H, s), 5,66-5,70 (1H, m), 6,65-6,69 (1H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 6,98-7,10 (2H, m), 7,14-7,19 (2H, m), 7,30-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,51 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo de referencia 119

[Fórmula química 170]

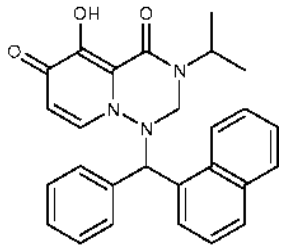


119

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,893-0,982 (3H, m), 1,08-1,14 (3H, m), 4,49-4,60 (1H, m), 4,78-4,90 (2H, m), 5,20 (1H, s), 5,65 (0,57H, J = 7,5 Hz), 5,76 (0,43H, d, J = 7,8 Hz), 6,64-6,70 (1H, m), 7,03 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,28-7,51 (4H, m).

Ejemplo de referencia 120

[Fórmula química 171]

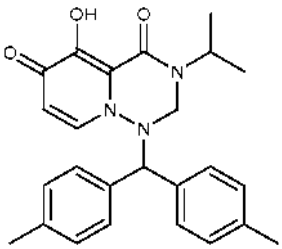


120

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,526 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,01 (3H, d, J = 6,6 Hz), 4,69 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,75-4,83 (1H, m), 4,86 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz) , 6,03 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16 (5H, s), 7,40-7,48 (2H, m), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,81-7,91 (3H, m), 8,16 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 121

[Fórmula química 172]

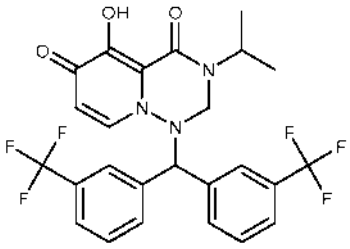


121

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,947 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,22 (3H, s), 2,37 (3H, s), 4,58 (1H, d, J = 12. 9 Ha), 4,76 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,78-4,88 (1H, m), 5,13 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72 (1H, s), 6,90-6,98 (4H, m), 7,22 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo de referencia 122

[Fórmula química 173]

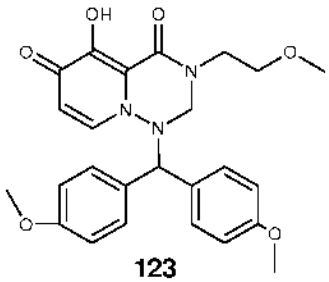


122

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,932 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,87-4,93 (1H, m), 5,38 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,21-7,24 (1H, m), 7,32-7,40 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,60-7,72 (2H, m), 7,77-7,79 (2H, m).

Ejemplo de referencia 123

[Fórmula química 174]

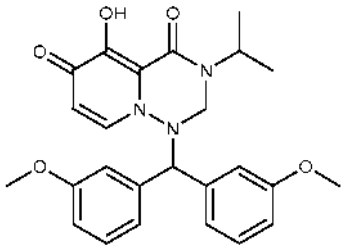


123

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,08-3,17 (1H, m), 3,23 (3H, s), 3,40-3,54 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,95 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 3,9 Hz, 14,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,96 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,16 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,03 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ejemplo de referencia 124

[Fórmula química 175]

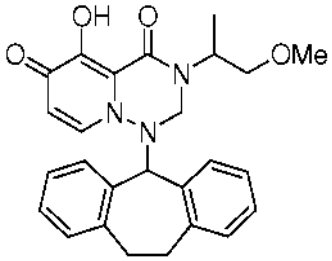


124

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,966 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,67 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,60 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,78 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,80-4,90 (1H, m), 5,13 (1H, m), 5,23 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,66 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,72-6,87 (2H, m), 6,87-6,90 (1H, m), 7,06-7,11(3H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 125

[Fórmula química 176]

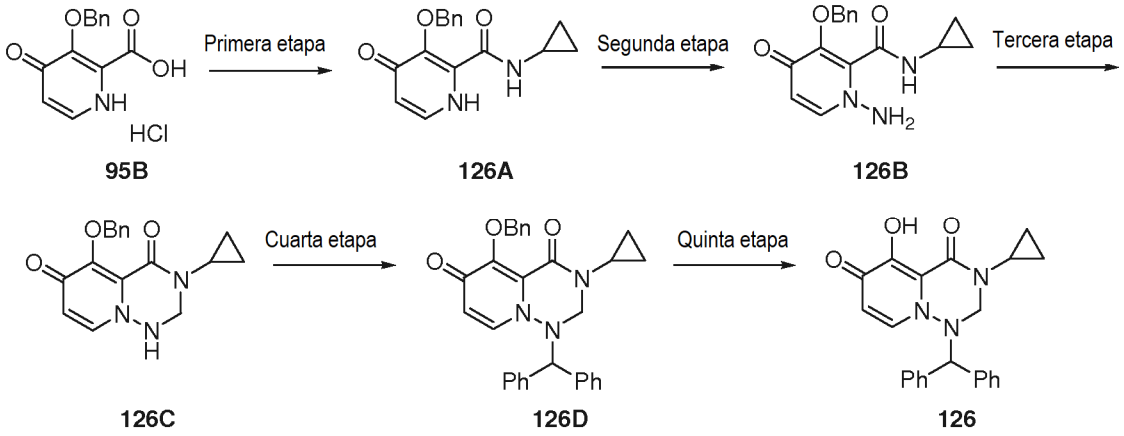


125

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,05 (2H, d, J = 7,0 Hz), 1,15 (1H, d, J = 7,5 Hz), 2,73-3,63 (8H, m), 4,20-4,93 (4H, m), 5,25 (0,4H, s), 5,30 (0,6H, s), 5,46 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68-7,46 (11H, m).
EM: m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 126

[Fórmula química 177]



Primera etapa

El compuesto 95B (1,00 g, 3,55 mmol) y ciclopropanamina (0,492 ml, 7,10 mmol) se añadieron a piridina (20 ml), se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (544 mg, 3,55 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (1,36 g, 7,10 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) y, a continuación, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1, v/v) para obtener 1,19 g del compuesto 126A en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,22 (1H, m), 0,70 (2H, m), 2,76-2,83 (1H, m), 5,50 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 7,0, 1,9 Hz), 7,44 (5H, d, J = 0,7 Hz), 7,53 (1H, dd, J = 6,9, 6,2 Hz), 8,30 (1H, s a), 9,71 (1H, s a).

Segunda etapa

El compuesto 126A (1,19 g, 4,19 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), se añadió carbonato potásico (2,90 g, 20,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,67 g, 8,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, el precipitado de color amarillo precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5, v/v) para obtener 851 mg del compuesto 126B en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,41-0,46 (2H, m), 0,76 (2H, m), 2,73-2,81 (1H, m), 5,19 (2H, s), 5,61 (2H, s), 6,26 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,38 (5H, s), 7,44 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, s).

Tercera etapa

El compuesto 126B (847 mg, 2,83 mmol) y paraformaldehído (255 mg, 8,49 mmol) se añadieron a etanol (12 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación por microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5 → 90 : 10, v/v) y, a continuación, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97 : 3, v/v), se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 665 mg del compuesto 126C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,61-0,66 (2H, m), 0,87 (2H, m), 2,68-2,76 (1H, m), 4,32 (2H, d, J = 7,9 Hz), 5,28 (2H, s), 6,33 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,45 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,33 (3H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,52 (2H, m).

Cuarta etapa

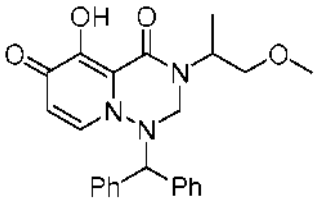
El compuesto 126C (100 mg, 0,321 mmol) se disolvió en DMF (0,5 ml), se añadieron carbonato de cesio (314 mg, 0,964 mmol) y (bromometileno)dibenceno (119 mg, 0,482 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5, v/v) para obtener 124 mg del compuesto 126D en forma de una sustancia gomosa incolora.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,37-0,47 (2H, m), 0,74 (2H, m), 2,63-2,68 (1H, m), 4,35 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,65 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,07 (1H, s), 5,40 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,47 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04-7,62 (15H, m).

Quinta etapa

Al compuesto 126D obtenido en la cuarta etapa se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 52 mg del compuesto 126 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: -0,19-0,06 (1H, m), 0,44-0,54 (1H, m), 0,82 (2H, m), 2,62-2,69 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,11 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,32 (1H, s), 5,47 (1H, t, J = 11,1 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,23 (3H, m), 7,28-7,47 (8H, m), 7,69 (2H, t, J = 8,5 Hz).
EM: m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 127

[Fórmula química 178]

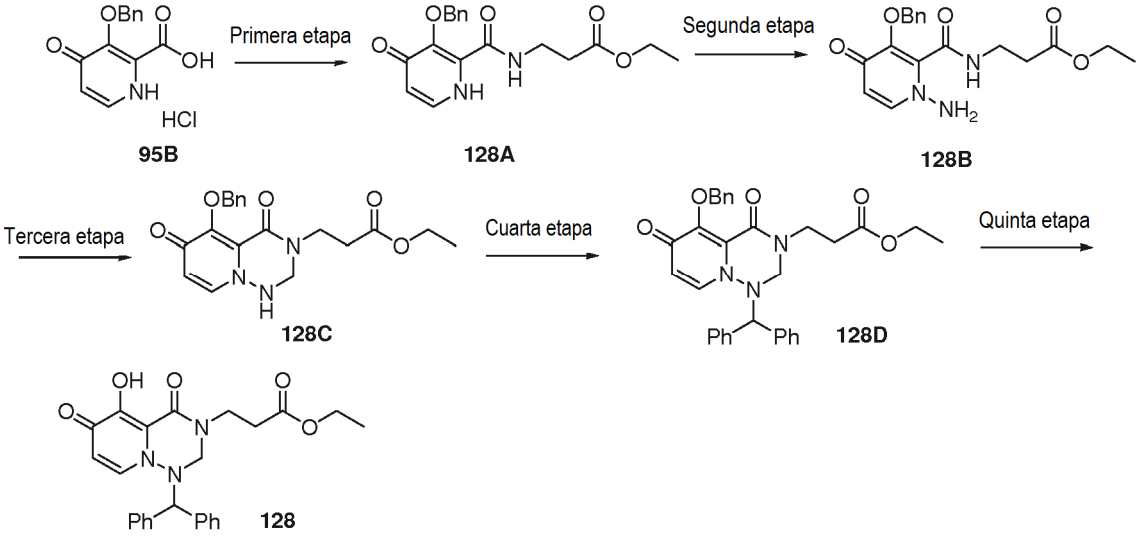


127

De acuerdo con el ejemplo de referencia 126, el compuesto 127 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,86 (1,5H, d, J = 7,0 Hz), 1,04 (1,5H, d, J = 7,2 Hz), 3,08 (1,5H, s), 3,16 (1,5H, s), 4,52-5,05 (3H, m), 5,48 (2H, m), 7,31-7,47 (9H, m), 7,66 (2H, t, J = 8,4 Hz).
EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 128

[Fórmula química 179]



Primera etapa

El compuesto 95B (2,40 g, 8,52 mmol) y clorhidrato de 3-aminopropanoato de etilo (2,62 g, 17,0 mmol) se añadieron a piridina (30 ml), se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (1,31 g, 8,52 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (3,27 g, 17,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 1,90 g del compuesto 128A en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,4 Hz), 3,58 (2H, c, J = 6,3 Hz), 4,17 (2H, c, J = 7,1 Hz),

5,59 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 7,1, 1,6 Hz), 7,37-7,52 (6H, m), 8,73 (1H, s a), 9,72 (1H, s a).

Segunda etapa

El compuesto 128A (2,58 g, 7,49 mmol) se disolvió en DMF (30 ml), se añadió carbonato potásico (5,18 g, 37,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (2,98 g, 15,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, el precipitado de color amarillo precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5, v/v) y, a continuación, cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5 → 92 : 8, v/v) para obtener 1,67 g del compuesto 128B en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,42 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,43 (2H, c, J = 6,4 Hz), 4,12 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,13 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (5H, s), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,85 (1H, t, J = 5,6 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 128B (1,66 g, 4,62 mmol) y paraformaldehído (416 mg, 13,9 mmol) se añadieron a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación por microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 99 : 1 → 95 : 5, v/v) para obtener 1,57 g del compuesto 128C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,70 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,57 (2H, t, J = 5,8 Hz), 4,13 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,50 (2H, d, J = 7,9 Hz), 5,27 (2H, s), 5,87 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,32 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,31 (4H, m), 7,54 (2H, m).

Cuarta etapa

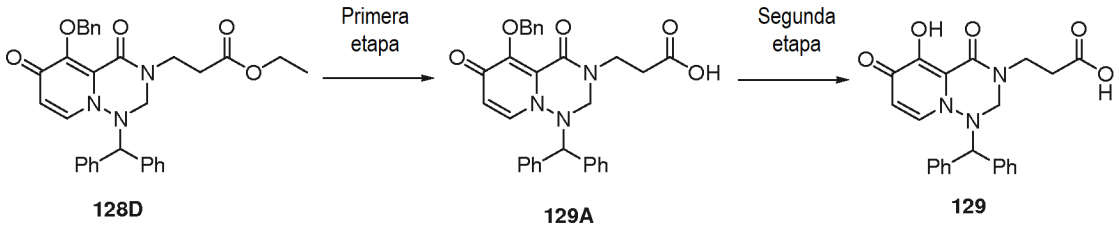
El compuesto 128C (1,00 g, 2,69 mmol) se disolvió en DMF (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (2,63 g, 8,08 mmol) y (bromometileno)dibenceno (998 mg, 4,04 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol, 98 : 2, v/v) para obtener 500 mg del compuesto 128D en forma de una sustancia gomosa incolora.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,46 (1H, m), 2,70-2,80 (1H, m), 2,87-2,96 (1H, m), 4,11 (2H, c, J = 7,3 Hz), 4,12 (1H, m), 4,48 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,10 (1H, s), 5,47 (2H, s), 5,83 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37 (15H, m).

Quinta etapa

Al compuesto 128D (40 mg, 0,074 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 20 mg del compuesto 128 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,16 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,45-2,58 (3H, m), 3,70 (1H, m), 4,02 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,48 (1H, d, J = 3,2 Hz), 5,51 (1H, s), 7,19-7,38 (7H, m), 7,45 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,2 Hz).
EM: m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 129

[Fórmula química 180]



128D **129A** **129**

Primera etapa

El compuesto 128D (426 mg, 0,792 mmol) se disolvió en etanol (3 ml) y THF (3 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,19 ml, 2,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato

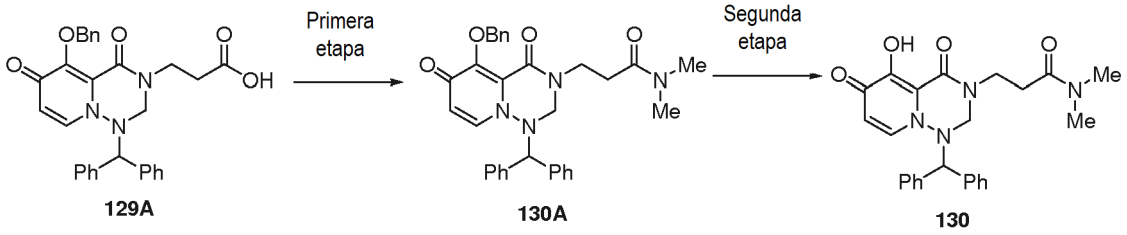
sódico. Al producto en bruto resultante se le añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 359 mg del compuesto 129A en forma de un sólido incoloro.

Segunda etapa

Al compuesto 129A (40 mg, 0,079 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 25 mg del compuesto 129 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,31-2,41 (1H, m), 2,57 (1H, m), 3,63-3,72 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,47 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,28 (7H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,2 Hz), 12,40 (1H, s a).
EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 130

[Fórmula química 181]



129A **130A** **130**

Primera etapa

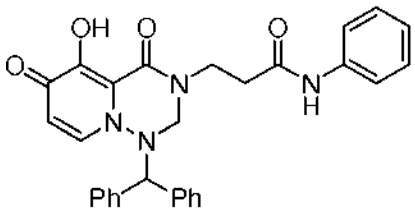
El compuesto 129A (50 mg, 0,098 mmol) se añadió a DMF (1 ml), se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (14 mg, 0,098 mmol), clorhidrato de dimetilamina (24 mg, 0,29 mmol), trietilamina (0,048 ml, 0,34 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (28 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo, se lavó con bicarbonato sódico acuoso y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto 130A en forma de una sustancia gomosa incolora.

Segunda etapa

Al compuesto 130A obtenido en la primera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 25 mg del compuesto 130 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,33-2,43 (1H, m), 2,66 (1H, m), 2,78 (3H, s), 2,89 (3H, s), 3,56 (2H, m), 4,45 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,47 (s, 1H), 5,49 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,27 (7H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,69 (2H, d, J = 7,3 Hz).

Ejemplo de referencia 131

[Fórmula química 182]



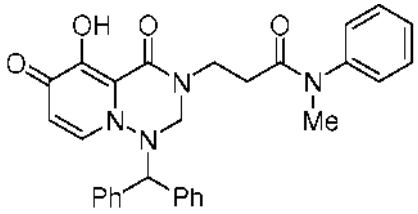
131

De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 131 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,60-2,77 (3H, m), 3,94 (1H, m), 4,42 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,49 (1H,

s), 5,55 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,07 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,12-7,49 (13H, m), 7,73 (2H, d, J = 7,2 Hz), 10,01 (1H, s).
EM: m/z = 495 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 132

[Fórmula química 183]

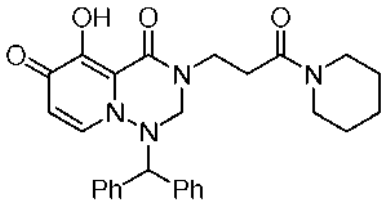


132

De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 132 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,14 (3H, s), 3,65 (4H, m), 4,34 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,42 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,42-7,58 (16H, m).
EM: m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 133

[Fórmula química 184]

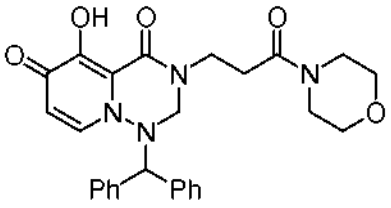


133

De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 133 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,08-1,55 (8H, m), 2,33 (1H, m), 2,68 (1H, m), 4,45 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,50 (2H, s a), 7,46-7,68 (11H, m).
EM: m/z = 487 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 134

[Fórmula química 185]

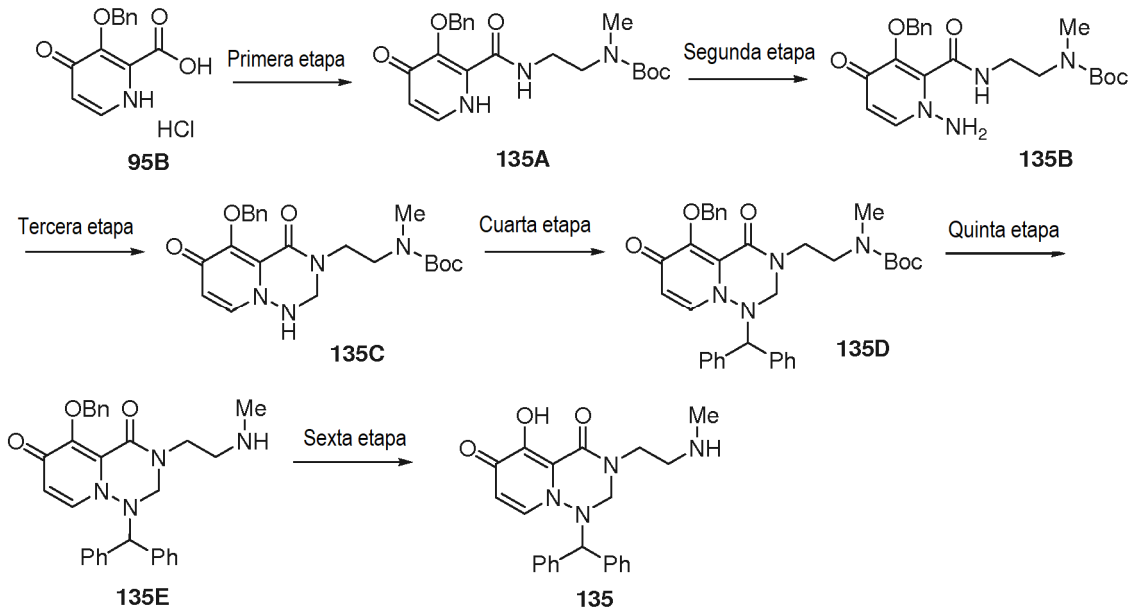


134

De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 134 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,34-2,40 (1H, m), 2,61-2,77 (1H, m), 3,51-3,69 (10H, m), 4,44 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,03-5,11 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,51 (2H, s), 7,18-7,52 (9H, m), 7,69-7,75 (2H, m).

Ejemplo de referencia 135

[Fórmula química 186]



Primera etapa

El compuesto 95B (1,50 g, 5,32 mmol) y 2-aminoetil(metil)carbamato de *terc*-butilo (1,86 g, 10,7 mmol) se añadieron a piridina (20 ml), se añadieron secuencialmente 1-hidroxibenzotriazol (815 mg, 5,32 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (2,04 g, 10,7 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) y, a continuación, cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5, v/v) para obtener 1,63 g del compuesto 135A en forma de una sustancia gomosa incolora.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 2,82 (3H, s), 3,28 (4H, m), 5,59 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,46 (6H, m), 8,46 (1H, m), 9,68 (1H, s a).

Segunda etapa

El compuesto 135A (1,05 g, 2,62 mmol) se disolvió en DMF (15 ml), se añadió carbonato potásico (1,81 g, 13,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,04 g, 5,23 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, el precipitado de color amarillo precipitado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5, v/v) para obtener 887 mg del compuesto 135B en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (9H, s), 2,84 (3H, s), 3,38 (4H, m), 5,33 (2H, s), 5,68 (1H, s a), 5,80 (1H, s a), 6,35 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, s a), 7,39 (5H, a m), 7,52 (1H, t, J = 9,5 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 135B (880 mg, 2,11 mmol) y paraformaldehído (190 mg, 6,34 mmol) se añadieron a etanol (18 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación por microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5 → 90 : 10 v/v) y, a continuación, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97 : 3, v/v) para obtener 721 mg del compuesto 135C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (9H, s), 2,95 (3H, s), 4,38 (2H, s a), 5,33 (2H, s a), 6,36 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85 (1H, t, J = 7,4 Hz), 7,33 (4H, m), 7,55 (2H, m).
EM: m/z = 429 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

El compuesto 135C (720 mg, 1,68 mmol) se disolvió en DMF (3,5 ml), se añadieron carbonato de cesio (1,64 g, 5,04 mmol) y (bromometileno)dibenceno (623 mg, 2,52 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5 v/v) para obtener 732 mg del compuesto 135D.

Quinta etapa

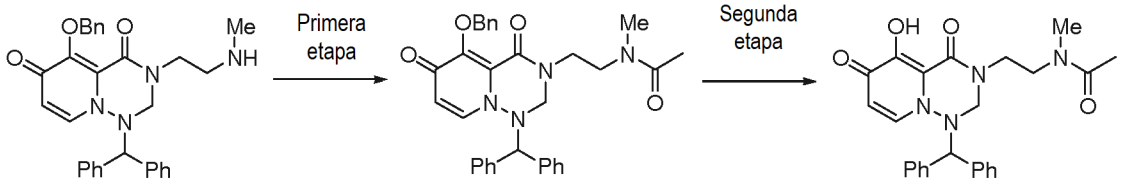
Al compuesto 135D (727 mg, 1,22 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 10 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al producto en bruto resultante se le añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 575 mg del compuesto 135E en forma de un sólido incoloro.

Sexta etapa

Al compuesto 135E (50 mg, 0,10 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 15 mg del compuesto 135 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,40 (3H, s), 2,80 (1H, s), 3,12 (3H, m), 3,87 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,52 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,15-7,70 (11H, m). EM: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 136

[Fórmula química 187]



135E 136A 136

Primera etapa

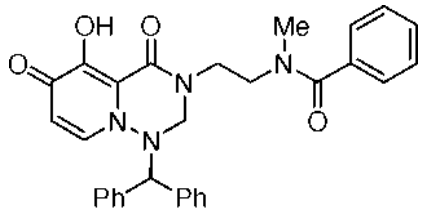
El compuesto 135E (50 mg, 0,10 mmol) se disolvió en cloruro de metileno (1 ml), se añadieron trietilamina (0,042 ml, 0,30 mmol) y cloruro de acetilo (0,011 ml, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5, v/v) y, a continuación, cromatografía en columna de amino (cloroformo-metanol, 97 : 3, v/v) para obtener 72 mg del compuesto 136A en forma de un sólido incoloro.

Segunda etapa

Al compuesto 136A obtenido en la primera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 23 mg del compuesto 136 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,89 (2H, s), 1,92 (1H, s), 2,73 (1H, s), 2,95 (2H, s), 3,00-3,06 (1H, m), 3,43 (2H, m), 3,80 (1H, m), 4,34 (0,7H, d, J = 13,3 Hz), 4,45 (0,3H, d, J = 13,1 Hz), 5,11 (1H, m), 5,49 (2H, m), 7,20-7,73 (11H, m).

Ejemplo de referencia 137

[Fórmula química 188]

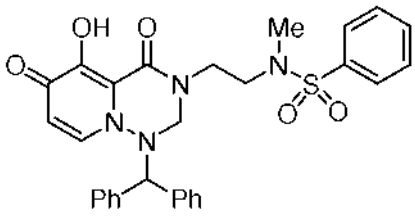


137

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 137 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,95 (3H, s), 3,13-4,07 (4H, m), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,16 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,51 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,62 (1H, s), 7,17-7,78 (16H, m).
EM: m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 138

[Fórmula química 189]

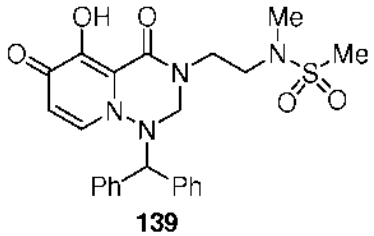


138

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 138 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,62 (3H, s), 3,03-3,22 (4H, m), 3,72 (2H, d, J = 13,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,53 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,55 (1H, s), 7,19-7,79 (16H, m).
EM: m/z = 545 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 139

[Fórmula química 190]

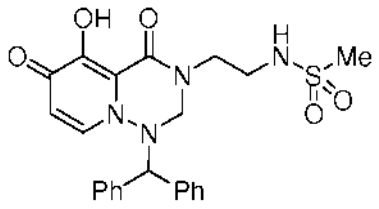


139

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 139 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,72 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,12-3,24 (3H, m), 3,75-3,80 (1H, m), 4,37 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,54 (1H, s), 7,19-7,46 (19H, m), 7,72 (2H, d, J = 7,0 Hz).
EM: m/z = 483 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 140

[Fórmula química 191]

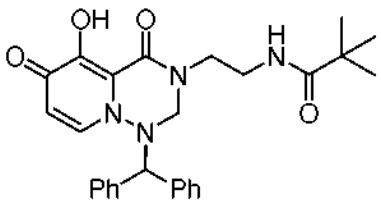


140

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 140 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,88 (3H, s), 2,98-3,12 (3H, m), 3,77 (1H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,13 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,51 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,13-7,46 (9H, m), 7,71 (2H, d, J = 7,2 Hz).
EM: m/z = 469 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 141

[Fórmula química 192]

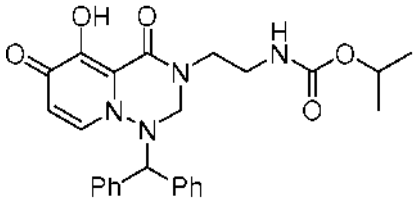


141

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 141 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,07 (9H, s), 2,84 (1H, m), 3,19 (2H, d, J = 3,9 Hz), 3,96 (1H, d, m), 4,28 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,52 (1H, s), 5,56 (1H, t, J = 4,2 Hz), 7,25-7,59 (10H, m), 7,75 (2H, d, J = 7,7 Hz).
EM: m/z = 475 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 142

[Fórmula química 193]

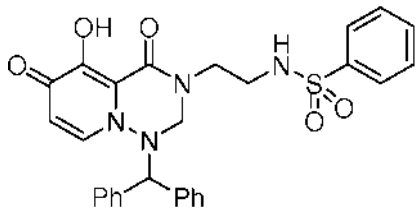


142

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 142 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,10 (6H, m), 2,98 (3H, m), 3,78 (1H, m), 4,27 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,68 (1H, m), 5,11 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,51 (2H, m), 7,07-7,46 (10H, m), 7,70 (2H, d, J = 7,2 Hz).
EM: m/z = 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 143

[Fórmula química 194]

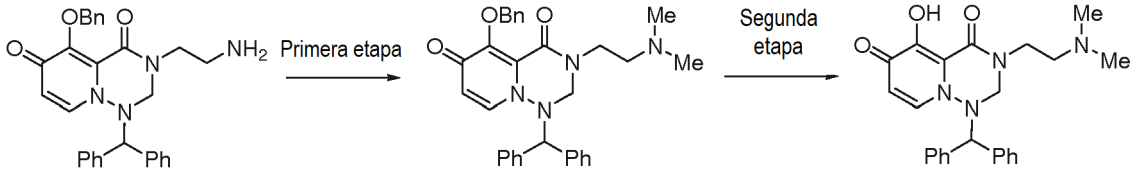


143

De acuerdo con el ejemplo de referencia 136, el compuesto 143 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,89 (3H, m), 3,62 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,45 (1H, s), 5,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18-7,77 (17H, m).
EM: m/z = 531 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 144

[Fórmula química 195]



144A **144B** **144**

Primera etapa

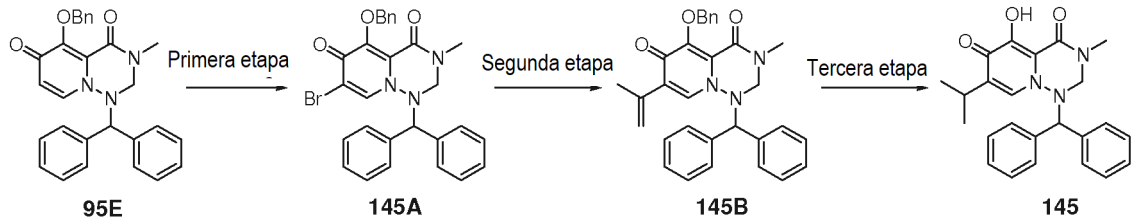
Al compuesto 144A sintetizado de acuerdo con las etapas primera a quinta del ejemplo de referencia 135 se le añadió ácido fórmico y formalina y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1,5 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, después la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5 → 92 : 8, v/v) para obtener 26 mg del compuesto 144B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,06 (6H, s), 2,18-2,26 (1H, m), 2,36-2,45 (1H, m), 2,89-2,98 (1H, m), 3,91 (1H, dt, J = 14,1, 5,9 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,20 (1H, s), 5,41 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,05-7,64 (15H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 144B obtenido en la primera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y una solución acuosa de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 13 mg del compuesto 144 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,17 (6H, s), 2,38-2,46 (3H, m), 3,59 (1H, m), 4,41 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,50 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,51 (1H, s), 7,19-7,47 (9H, m), 7,66 (2H, d, J = 7,3 Hz).
EM: m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 145

[Fórmula química 196]



95E 145A 145B 145

Primera etapa

A una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto 95E (300 mg, 0,664 mmol) se le añadió NBS (130 mg, 0,731 mmol) con enfriamiento en hielo, se elevó la temperatura hasta temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente por destilación, el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) y, después, con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 326,7 mg (rendimiento del 93 %) del compuesto 145A en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,93 (3H, s), 4,27 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,82 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,13 (1H, s), 5,41 (2H, s), 5,41-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, s), 7,17-7,28 (3H, m), 7,31-7,47 (6H, m), 7,52 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,63-7,67 (2H, m).

Segunda etapa

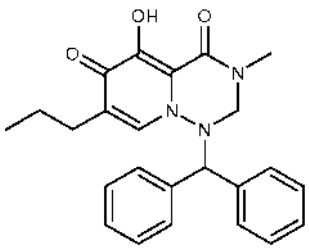
A una solución en DMF (3 ml) del compuesto 145A (100 mg, 0,189 mmol) se le añadió una solución de carbonato potásico (78,4 mg, 0,567 mmol) en agua (0,5 ml), 4,4,5,5-tetrametil-2-(prop-1-en-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (47,6 mg, 0,284 mmol) y tetakistrifenilfosfinapaladio (21,8 mg, 0,0189 mmol) y la mezcla se calentó con agitación a 80 °C durante 4 horas. Después la solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y, a continuación, el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución solo con acetato de etilo y concentración de una fracción objetivo proporcionó 42,0 mg (rendimiento del 45 %) del compuesto 145B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,73 (3H, s), 2,92 (3H, s), 4,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,96-4,97 (1H, m), 5,15 (1H, s), 5,21-5,21 (1H, m), 5,37 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,82 (1H, s), 7,15-7,21 (5H, m), 7,27-7,47 (6H, m), 7,54 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,64-7,69 (2H, m).

Tercera etapa

A una solución en THF (2 ml) del compuesto 145B (40 mg, 0,081 mmol) se le añadió Pd al 10 %-C (8 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se lavó con éter para obtener 6,8 mg (rendimiento del 21 %) del compuesto 145.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,629 (3H, d, J = 6,9 Hz), 0,900 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,87-3,00 (1H, m), 2,94 (3H, s), 4,37 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,21 (1H, s), 6,69 (1H, s), 7,21 (5H, s), 7,35-7,47 (3H, m), 7,57 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 146

[Fórmula química 197]



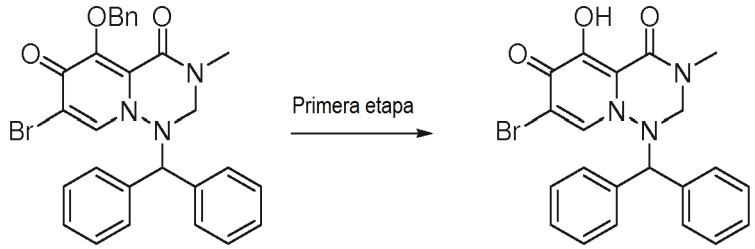
146

De acuerdo con el ejemplo de referencia 145, el compuesto 146 se sintetizó por el mismo procedimiento.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,738 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,05-1,18 (2H, m), 2,01-2,18 (2H, m), 2,94 (3H, s), 4,35 (1H. d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,22 (1H, s), 6,71 (1H, s), 7,20 (5H, s), 7,35-7,47 (3H, m), 7,55 (2H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo de referencia 147

[Fórmula química 198]



145A **147**

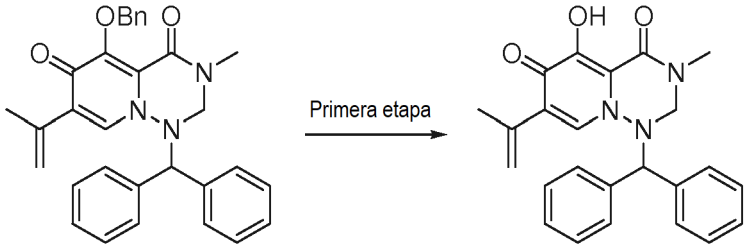
Primera etapa

El compuesto 145A (60 mg, 0,113 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 30 mg (rendimiento del 60 %) del compuesto 147.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,97 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,21 (1H, s), 7,14 (1H, s), 7,17-7,25 (5H, m), 7,36-7,48 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 148

[Fórmula química 199]



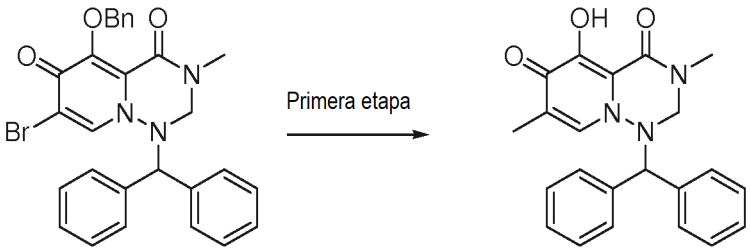
145B **148**

El compuesto 145B (41 mg, 0,083 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 12 mg (rendimiento del 36 %) del compuesto 148.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,70 (3H, s), 2,95 (3H, s), 4,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,96-4,98 (1H, m), 5,23 (1H, s), 5,32-5,33 (1H, m), 6,86 (1H, s), 7,21 (5H, s), 7,35-7,48 (3H, m), 7,56 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 149

[Fórmula química 200]



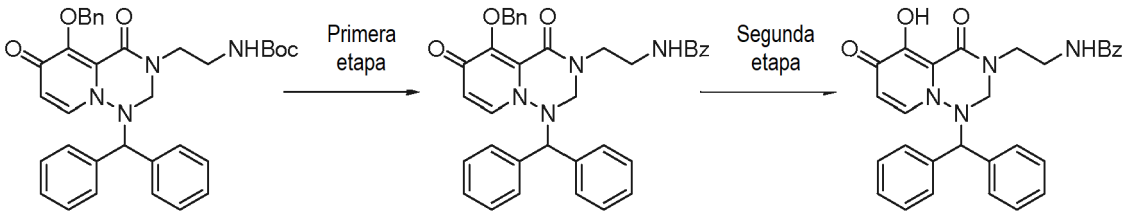
145A **149**

A una solución en THF (2 ml) del compuesto 145A (100 mg, 0,189 mg) se le añadió una solución 2 N en THF de cloruro de metilcinc (0,377 ml, 0,754 mmol) y tetraquistrifenilfosfinapaladio (10,9 mg, 0,0945 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó con agitación a 60 °C durante 4 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por una columna de cromatografía en capa fina de fase inversa con activación por EM para obtener 9,6 mg (rendimiento del 14 %) del compuesto 149.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,63 (3H, s), 2,95 (3H, s), 4,34 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,21 (1H, s), 6,70 (1H, s), 7,18 (5H, s), 7,37-7,47 (3H, m), 7,54 (2H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo de referencia 150

[Fórmula química 201]



150A **150B** **150**

Primera etapa

El compuesto de referencia 150A (465 mg, 0,801 mmol) sintetizado de acuerdo con las etapas primera a cuarta del ejemplo de referencia 135 se disolvió en una solución 4 N en dioxano de ácido clorhídrico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y se disolvieron 100 mg del aceite resultante en diclorometano (2 ml). A la solución en diclorometano se le añadió trietilamina (63,2 mg, 0,624 mmol) y cloruro de benzoílo (31,9 mg, 0,312 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se lavó con éter dietílico para obtener 68 mg (rendimiento del 56 %) del compuesto 150B.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,05-3,12 (1H, m), 3,38-3,45 (1H, m), 3,64-3,70 (1H, m), 3,93-3,99 (1H, m), 4,22 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,04 (1H, s), 5,07 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,22 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,31 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,98 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,08-7,19 (4H, m), 7,29-7,46 (5H, m), 7,49-7,53 (2H, m), 7,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,06 (1H, s a).

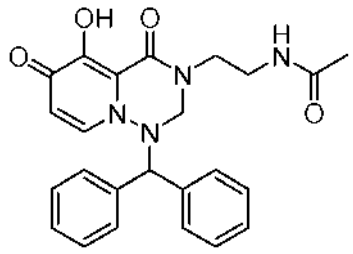
Segunda etapa

El compuesto 150B (30 mg, 0,051 mg) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente

por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 15 mg (rendimiento del 59 %) del compuesto 150.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,91-2,98 (1H, m), 3,54-3,66 (1H, m), 3,76-3,84 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,11 (1H, s), 5,43 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,45 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10-7,18 (4H, m), 7,35-7,47 (8H, m), 7,89 (2H, d, J = 7,2 Hz), 8,41 (1H, s).

Ejemplo de referencia 151

[Fórmula química 202]

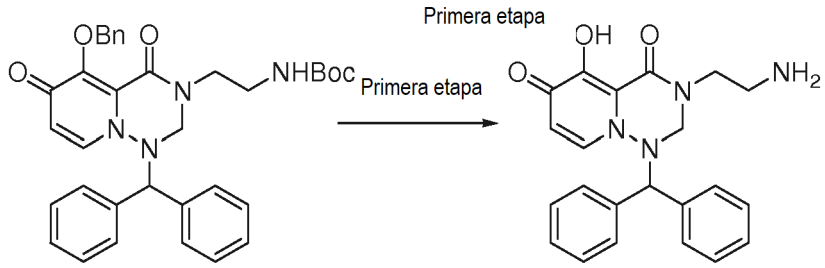


151

De acuerdo con el ejemplo de referencia 150, el compuesto 151 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, s), 2,69 (1H, a t, J = 10,8 Hz), 3,40-3,49 (1H, m), 3,06-3,74 (1H, m), 4,12-4,22 (1H, m), 4,20 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,08 (1H, s) , 5,47 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,50 (1H, d, J = 12,9 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12-7,21 (5H, m), 7,28-7,46 (5H, m), 8,31 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 152

[Fórmula química 203]



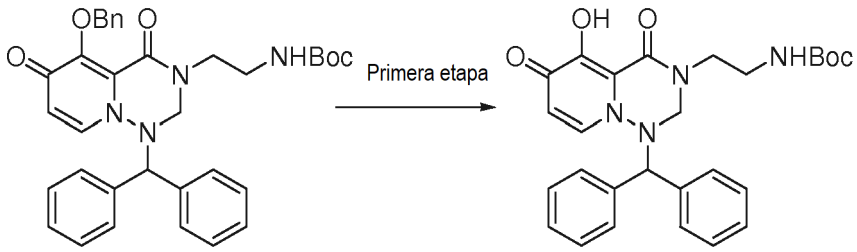
150A **152**

Primera etapa

El compuesto 150A (50 mg, 0,801 mmol) se disolvió en una solución 4 N en dioxano de ácido clorhídrico (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado y se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y se disolvieron 50 mg del aceite resultante en metanol (2 ml). A la solución de metanol se le añadió Pd al 10 %-C (10 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 10 mg (rendimiento del 25 %) del compuesto 152.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,74-2,78 (2H, m), 3,00-3,07 (1H, m), 3,78-3,85 (1H, m), 4,34 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,13 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,48-5,54 (1H, m), 5,10 (1H, s), 7,20-7,47 (9H, m), 7,63-7,71 (2H, m).

Ejemplo de referencia 153

[Fórmula química 204]

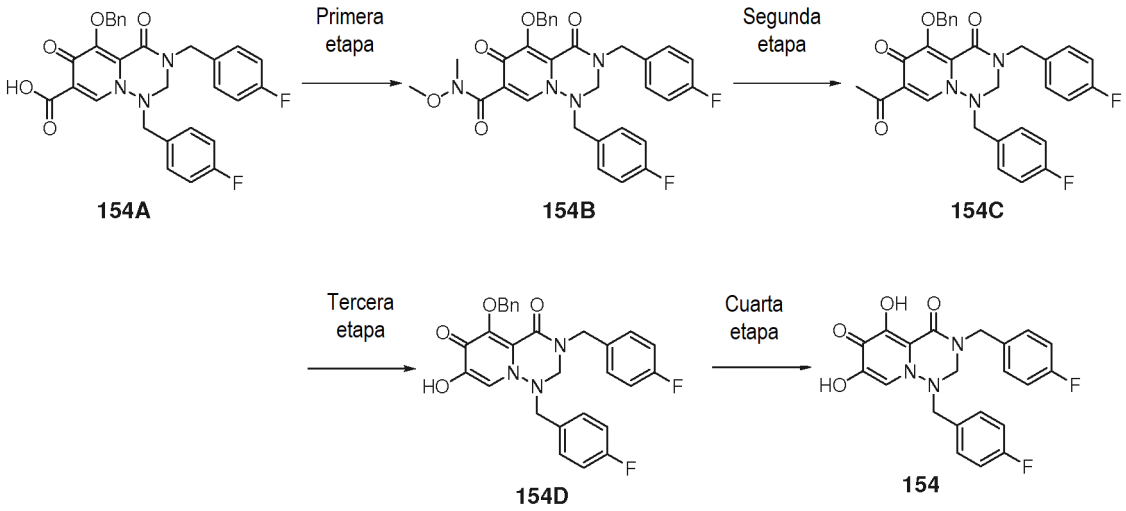


Primera etapa

A una solución en THF (3 ml) del compuesto 150A (30 mg, 0,052 mmol) se le añadió Pd al 10 %-C (10 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 20 mg (rendimiento del 79 %) del compuesto 153.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,34 (9H, s), 2,84-2,91 (1H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 4,03-4,11 (1H, m), 4,35 (1H, d, J- = 13,2 Hz), 5,20 (1H, s), 5,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,49 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,16-7,20 (5H, m), 7,32-7,46 (3H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 154

[Fórmula química 205]



Primera etapa

A una solución en DMF (10 ml) del compuesto 154A (539 mg, 1,01 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo de referencia 65 se le añadió trietilamina (615,7 mg, 6,08 mmol) y clorocarbonato de etilo (328,8 mg, 3,03 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió clorhidrato de O,N-dimetilhidroxilamina (295,0 mg, 3,03 mmol) y DMAP (12,3 mg, 0,101 mmol), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas, se añadió agua y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto tres veces con agua y secarlo con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (7 : 3, v/v) y, después, solo con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 445,4 mg (rendimiento del 76 %) del compuesto 154B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,09 (3H, s), 3,52 (3H, s), 3,94 (2H, s), 4,40 (1H, s a), 4,64 (2H, s), 4,96 (1H, s a), 5,15 (2H, s), 7,06-7,15 (4H, m), 7,21 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,28-7,38 (3H, m), 7,43 (2H, dd, J = 5,7 Hz, 8,4 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, s).

Segunda etapa

Una solución en THF (5 ml) del compuesto 154B (250 mg, 0,435 mmol) se enfrió a -78 °C, se añadió una solución en THF 0,97 M de bromuro de metilmagnesio (0,673 ml, 0,653 mmol) y la temperatura se elevó hasta -20 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de secar el extracto con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero solo con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (7 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 117,0 mg (rendimiento del 51 %) del compuesto 154C en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,68 (3H, s), 3,80 (2H, s a), 4,29 (2H, s a), 4,71 (2H, s a), 5,45 (2H, s a), 6,83 (2H, m), 6,92-6,98 (2H, m), 7,03-7,10 (2H, m), 7,28-7,39 (5H, m), 7,90 (1H, s).

Tercera etapa

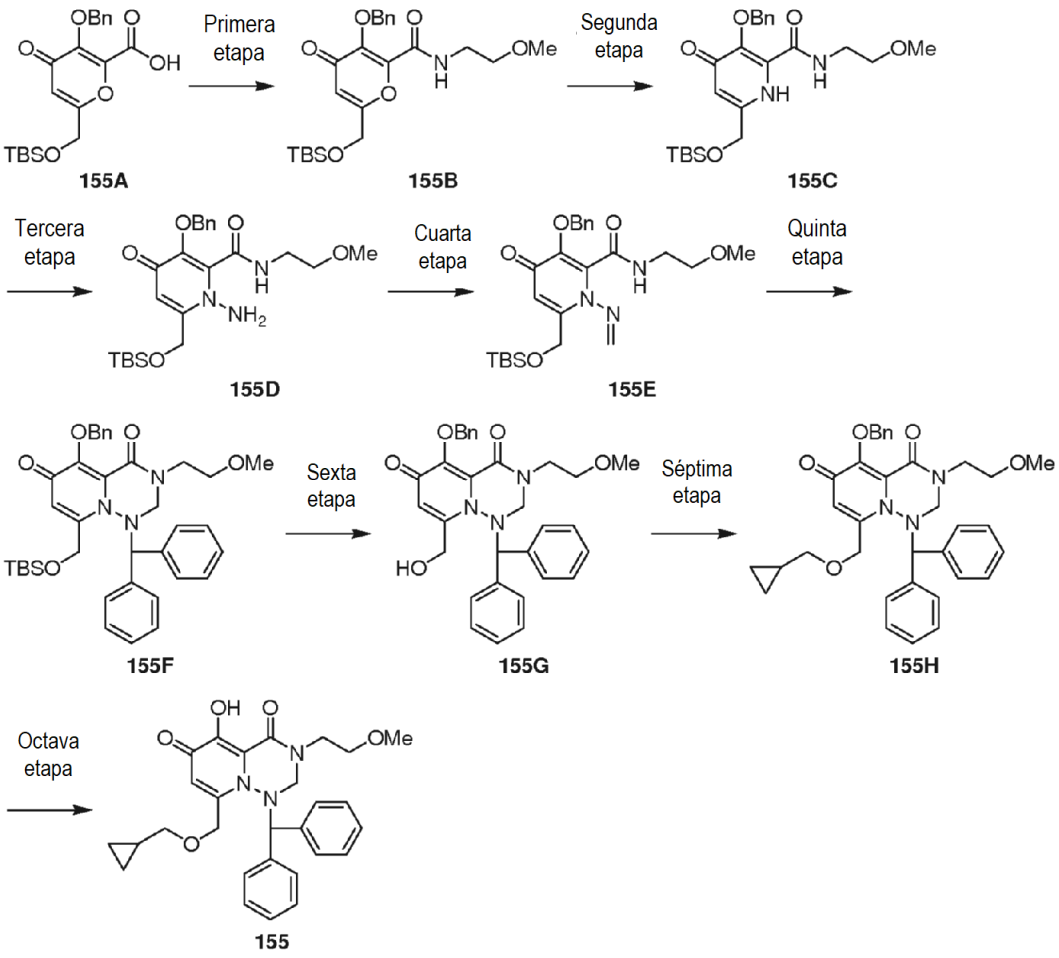
A una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto 154C (117 mg, 0,221 mmol) se le añadió mCPBA (52,7 mg, 0,332 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de tiosulfato sódico y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después del extracto se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado dos veces y se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación, el aceite resultante se disolvió en etanol (2 ml) y la solución se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido precipitado se lavó con éter diisopropílico para obtener 54 mg (rendimiento del 49 %) del compuesto 154D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,74 (1H, s a), 3,85 (1H, s a), 4,20 (2H, s a), 4,61 (1H, s a), 4,93 (1H, s a), 5,41 (2H, s a), 6,79-6,86 (2H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,15-7,16 (1H, m), 7,26-7,34 (5H, m), 7,56-7,65 (2H, m).

Cuarta etapa

A una solución en THF (3 ml) del compuesto 154D (54 mg, 0,107 mmol) se le añadió Pd al 10 %-C (20 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. Al residuo resultante se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 21 mg (rendimiento del 47 %) del compuesto 154.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,90 (2H, s a), 3,95 (2H, s), 4,66 (2H, s a), 7,07-7,12 (4H, m), 7,22 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,43-7,47 (2H, m).

Ejemplo de referencia 155

[Fórmula química 206]



Primera etapa

A una solución en tolueno (150 ml) del compuesto 155A (WO 2006/066414, 15,0 g, 38,4 mmol) se le añadieron secuencialmente N,N-diisopropiletilamina (16,1 ml, 92,0 mmol), 1-metilimidazol (3,70 ml, 46,4 mmol) y 2-metoxietilamina (4,05 ml, 46,4 mmol) con enfriamiento en hielo y, a continuación, adicionalmente se añadió gota a gota clorofosfato de difenilo (9,60 ml, 46,1 mmol) durante 10 minutos. Después la solución de reacción se agitó durante 20 minutos con enfriamiento en hielo, se añadió acetonitrilo (50 ml) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido acético (10 %, 100 ml) con enfriamiento en hielo y, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó secuencialmente con agua (100 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y a continuación, se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 25 % → 50 %) para obtener el compuesto 155B (7,86 g, 46 %) en forma de un aceite incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,10 (6H, s), 0,93 (9H, s), 3,29 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,47 (2H, m), 4,56 (2H, d, J = 1,2 Hz), 5,41 (2H, s), 6,60 (1H, s), 7,35 - 7,42 (5H, m), 8,11 (1H, a t).

Segunda etapa

A una solución en etanol (80 ml) del compuesto 155B (7,70 g, 17,2 mmol) se le añadió amoniaco acuoso (40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75 % → 100 %) para obtener el compuesto 155C (7,15 g, 93 %) en forma de un aceite incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,14 (6H, s), 0,97 (9H, s), 3,28 (3H, s), 3,38 (2H, m), 3,49 (2H, m), 4,64 (2H, s), 5,53 (2H, s), 6,31 (1H, s), 7,34 - 7,49 (5H, m), 8,61 (1H, s a), 9,94 (1H, s a).

Tercera etapa

A una solución en DMF (125 ml) del compuesto 155C (7,15 g, 16,0 mmol) y carbonato potásico (6,64 g, 48,0 mmol) se le añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (7,97 g, 40,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. A la solución de reacción se le añadió agua (250 ml) con enfriamiento en hielo y a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (300 ml x 2). Después de lavar el extracto secuencialmente con agua (300 ml), bicarbonato sódico acuoso saturado (300 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (150 ml), la mezcla se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 % → 10 %) para obtener el compuesto 155D (6,47 g, 88 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,11 (6H, s), 0,94 (9H, s), 3,26 (3H, s), 3,35 (4H, m), 4,66 (2H, s), 5,16 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,43 (1H, s), 7,31 - 7,40 (5H, m), 7,59 (1H, s a).

Cuarta etapa

A una solución en tolueno (100 ml) del compuesto 155D (6,47 g, 14,0 mmol) y ácido acético (0,080 ml, 1,4 mmol) se le añadió paraformaldehído (0,422 g, 14,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 155E se utilizó en una etapa posterior sin purificación.

Quinta etapa

A una solución en DMF (100 ml) del producto en bruto del compuesto 155E obtenido en la cuarta etapa se le añadió carbonato de cesio (22,7 g, 69,8 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora. Con enfriamiento en hielo, se añadió bromodifenilmetano (5,20 g, 21,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (200 ml) con enfriamiento en hielo y a continuación la mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 3). El extracto se lavó secuencialmente con agua (200 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (100 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 155F se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 640 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

A una solución en metanol (100 ml) del producto en bruto del compuesto 155F obtenido en la quinta etapa se le añadió hidrógeno cloruro (solución 4 N en acetato de etilo, 40 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 N, 75 ml) para realizar la neutralización (pH = 6) con enfriamiento en hielo y la mezcla se extrajo con cloroformo (200 ml x 3). El extracto se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 5 % → 40 %) para obtener el compuesto 155G (5,18 g, 3 etapas 70 %) en forma de un aceite de color naranja.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,16 (3H, s), 3,18 - 3,43 (3H, m), 3,60 - 3,74 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,19 (1H, s a), 4,58 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,24 (1H, s), 5,27 (2H, s), 5,96 (1H, s), 6,78 (2H, m), 6,98 - 7,10 (3H, m), 7,30 - 7,42 (8H, m), 7,72 (2H, m).

Séptima etapa

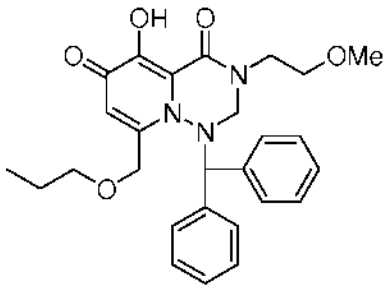
A una solución en THF (2 ml) del compuesto 155G (100 mg, 0,190 mmol), (bromometil)ciclopropano (0,110 ml, 1,12 mmol) y yoduro sódico (5,0 mg, 0,033 mmol) se le añadió *terc*-butóxido potásico (78,0 mg, 0,695 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y a continuación la mezcla se agitó a 100 °C durante 10 minutos con irradiación por microondas. A la solución de reacción se le añadió agua y ácido clorhídrico (2 N) (pH = 1), la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 155H se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 580 $[M+H]^+$.

Octava etapa

A una solución en DMF (2 ml) del producto en bruto del compuesto 155H obtenido en la séptima etapa se le añadió cloruro de litio (35,0 mg, 0,826 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 minutos con irradiación por microondas. La solución de reacción se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 155 (4,3 mg, 2 etapas 5 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,16 (2H, m), 0,52 (2H, m), 0,98 (1H, m), 3,08 (3H, m), 3,20 (3H, s), 3,46 (2H, m), 3,68 (1H, dd, J = 0,6, 14,1 Hz), 3,90 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,38 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,11 - 7,48 (8H, m).
EM: m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 156

[Fórmula química 207]

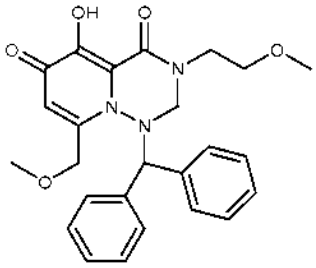


156

De acuerdo con el ejemplo de referencia 155, el compuesto 156 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,88 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,51 (2H, m), 3,15-3,23 (6H, m), 3,46 (2H, m), 3,69 (1H, dd, J = 0,6, 14,1 Hz), 3,88 (1H, m), 4,54 (2H, d, J = 14,1 Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,39 (1H, s), 6,12 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,12 - 7,47 (8H, m).
EM: m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 157

[Fórmula química 208]

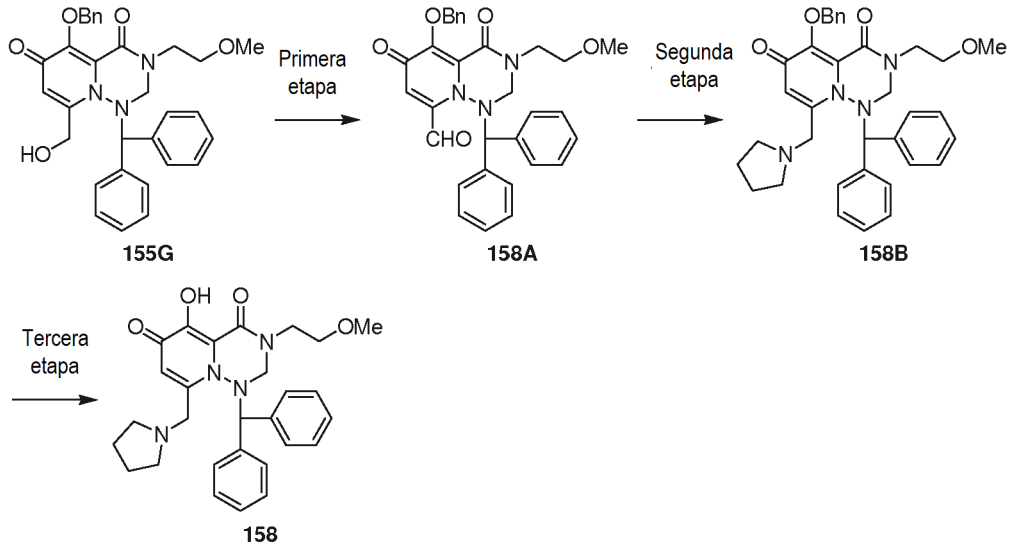


157

De acuerdo con el ejemplo de referencia 155, el compuesto 157 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,13-3,22 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,41-3,51 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,89 (1H, ddd, J = 3,3 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,38 (1H, s), 5,98 (1H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,11-7,22 (3H, m), 7,36-7,48 (5H, m).

Ejemplo de referencia 158

[Fórmula química 209]



Primera etapa

A una solución en THF (100 ml) del compuesto 155G (960 mg, 1,83 mmol) se le añadió dióxido de manganeso (2,06 g, 92,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. Después de filtrar la solución de reacción, el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 60 % → 100 %) para obtener el compuesto 158A (554 mg, 58 %) en forma de una espuma de color amarillo pálida.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,96 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,44 (2H, m), 4,18 (1H, m), 4,56 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,98 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,28 (1H, s), 5,54 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,64 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,35 (1H, s), 6,85 (2H, m), 7,03 (2H, m), 7,18 (1H, m), 7,26 - 7,48 (8H, m), 7,64 (2H, m), 10,10 (1H, s).

Segunda etapa

A una solución en cloruro de metileno (4 ml) del compuesto 158A (83,0 mg, 0,159 mmol), pirrolidina (0,0400 ml, 0,484 mmol) y ácido acético (0,100 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (136 mg, 0,642 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 28 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 158B se utilizó en una etapa posterior sin purificación.

EM: m/z = 579 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

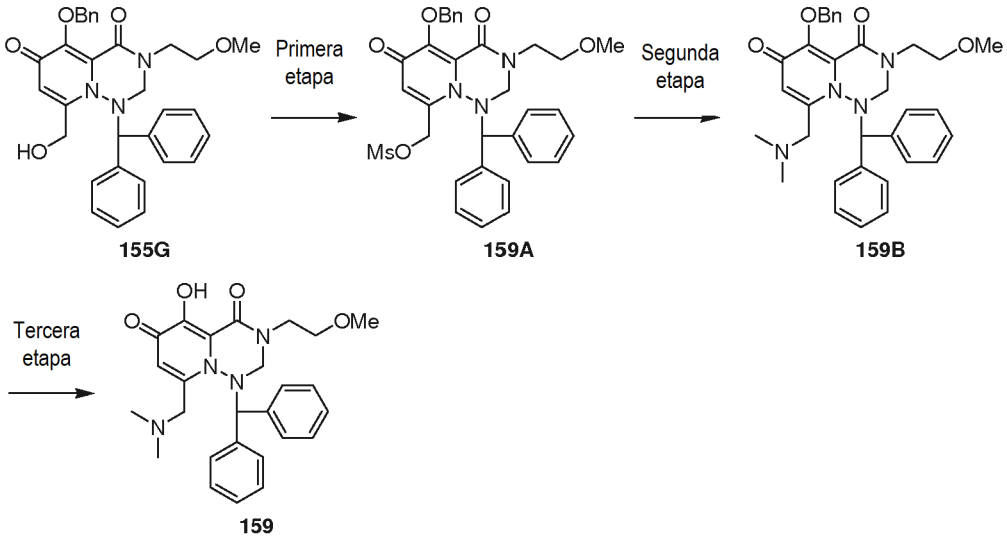
A una solución en DMF (2 ml) del producto en bruto del compuesto 158B obtenido en la segunda etapa se le añadió cloruro de litio (39,2 mg, 0,925 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 15 minutos con irradiación por microondas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 158 (8,8 mg, 2 etapas 11 %) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,84 (4H, m), 2,70-2,85 (5H, m), 3,19 (3H, s), 3,20 - 3,47 (3H, m), 3,80 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,57 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,39 (1H, s), 6,06 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,12 - 7,54 (8H, m), 8,29 (1H, s).

EM: m/z = 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 159

[Fórmula química 210]



Primera etapa

A una solución de cloruro de metileno (20 ml) del compuesto 155G (950 mg, 1,81 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,380 ml, 2,18 mmol) se le añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (0,148 ml, 1,90 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 90 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua (20 ml), la mezcla se extrajo con cloroformo (50 ml) y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante (1,06 g) del compuesto 159A se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 604 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

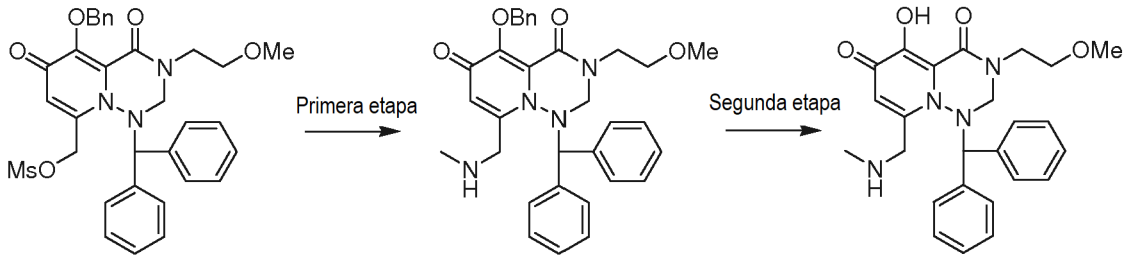
Al producto en bruto (161 mg) del compuesto 159A obtenido en la primera etapa se le añadió dimetilamina (2 M solución en THF, 2,00 ml, 4,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico (2 ml), la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 159B se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 553 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una solución en DMF (2 ml) del producto en bruto del compuesto 159B obtenido en la segunda etapa se le añadió cloruro de litio (56,0 mg, 1,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 150 °C durante 30 minutos con irradiación por microondas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 159 (33,6 mg, 3 etapas 27 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,37 (6H, s), 2,69 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,19 (3H, s), 3,30 - 3,46 (3H, m), 3,76 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 14,4 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,20 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,40 (1H, s), 6,01 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,11 - 7,42 (8H, m).
EM: m/z = 463 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 160

[Fórmula química 211]



Primera etapa

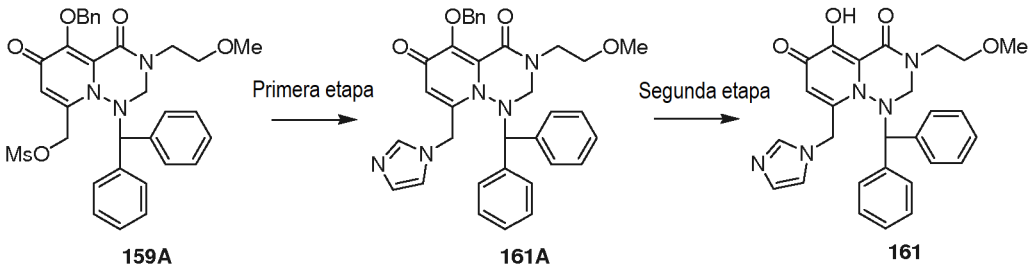
A un producto en bruto (95,8 mg) del compuesto 159A se le añadió solución de metilamina (solución en THF 2 M, 2,00 ml, 4,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. La solución de reacción se filtró, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 160A se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 539 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una suspensión en acetonitrilo (3 ml) del producto en bruto del compuesto 160A y yoduro sódico (100 mg, 0,667 mmol) se le añadió clorotrimetilsilano (0,0850 ml, 0,665 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (1 ml), el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 160 (59,8 mg, 3 etapas 84 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,75 (3H, s), 3,08 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,24 (3H, s), 3,30 - 3,40 (3H, m), 3,75 (1H, m), 4,32 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,66 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,33 (1H, s), 5,58 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,40 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,12 - 7,25 (3H, m), 7,40 - 7,51 (2H, m), 7,60 (2H, m).
EM: m/z = 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 161

[Fórmula química 212]



Primera etapa

Después de agitar una suspensión en DMF (2 ml) de un producto en bruto (156 mg) del compuesto 159A, imidazol (19,5 mg, 0,286 mmol) y carbonato potásico (37,7 mg, 0,273 mmol) a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió hidruro sódico (60 %, 11,7 mg, 0,293 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de ácido acético (10 %), la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 161A se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 576 $[M+H]^+$.

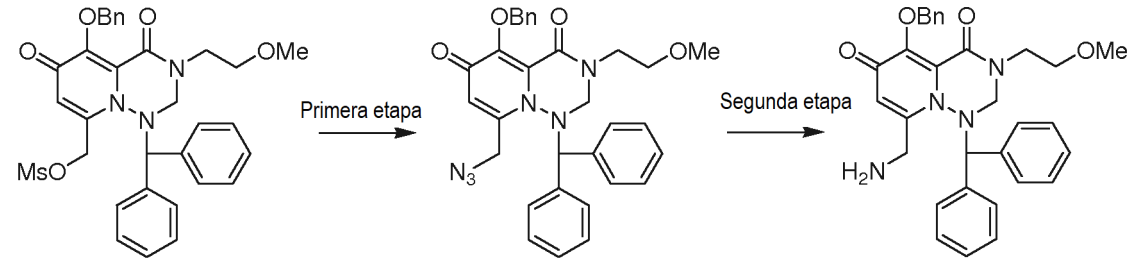
Segunda etapa

Al producto en bruto del compuesto 161A se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas y a continuación la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. La solución de

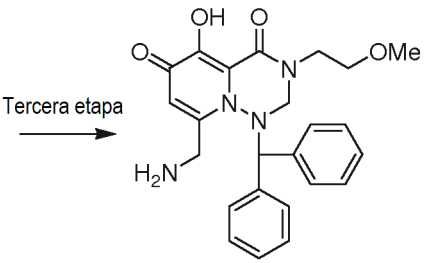
reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 161 (19,8 mg, 3 etapas 16 %) en forma de una sustancia amorfa de color naranja claro. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,17 - 3,25 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,38 - 3,47 (2H, m), 3,82 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,54 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,09 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,40 (1H, s), 6,65 (1H, s a), 7,03 (2H, m), 7,15 - 7,49 (8H, m), 8,08 (1H, s a).
EM: m/z = 486 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 162

[Fórmula química 213]



159A 162A 162B



162

Primera etapa

A una solución en DMF (2 ml) de un producto en bruto (192 mg) del compuesto 159A se le añadió azida sódica (24,2 mg, 0,372 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 162A se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 551 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

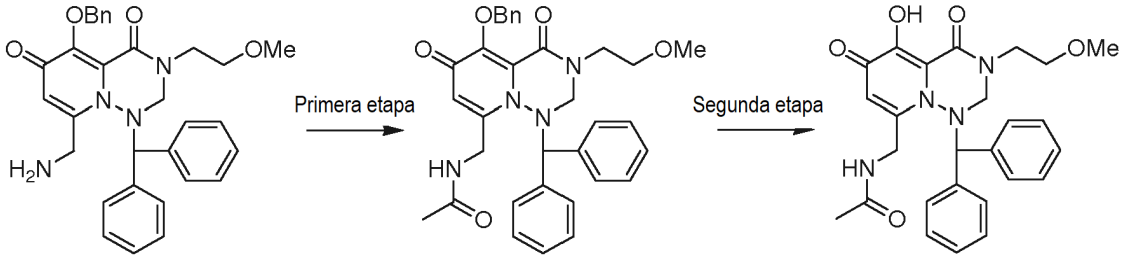
A una solución en THF (4 ml) del producto en bruto del compuesto 162A se le añadieron secuencialmente agua (0,200 ml) y trifenilfosfina (83,0 mg, 0,316 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 162B (110 mg, 3 etapas 66 %) en forma de un aceite incoloro.
EM: m/z = 525 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una suspensión en acetonitrilo (1 ml) del compuesto 162B (50,0 mg, 0,0950 mmol) y yoduro sódico (56,2 mg, 0,375 mmol) se le añadió clorotrimetilsilano (0,0490 ml, 0,381 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (0,5 ml), el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 162 (25,9 mg, 63 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,12 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,27 (3H, s), 3,35 - 3,48 (3H, m), 3,81 (1H, m), 4,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,31 (1H, s), 5,59 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,40 (1H, s), 6,98 (2H, m), 7,19 (3H, m), 7,40 (1H, m), 7,50 (2H, m), 7,62 (2H, m), 8,11 (1H, s).
EM: m/z = 435 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 163

[Fórmula química 214]



162B **163A** **163**

Primera etapa

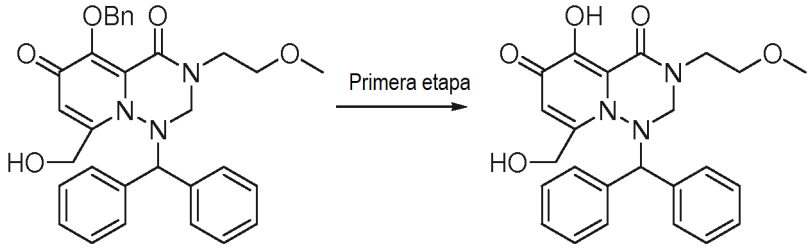
A una solución en acetonitrilo (3 ml) del compuesto 162B (50,0 mg, 0,0950 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,0366 ml, 0,210 mmol) se le añadió anhídrido acético (0,0100 ml, 0,106 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 163A se utilizó en una etapa posterior sin purificación.
EM: m/z = 567 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una suspensión en acetonitrilo (5 ml) del producto en bruto del compuesto 163 A y yoduro sódico (59,2 mg, 0,395 mmol) se le añadió clorotrimetilsilano (0,0487 ml, 0,381 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (0,5 ml), el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 163 (28,1 mg, 2 etapas 62 %) en forma de una espuma naranja pálida.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,07 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,27 - 3,52 (4H, m), 3,67 (1H, m), 4,54 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 6,5, 14,9 Hz), 5,17 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,28 (1H, s), 5,61 (1H, s), 7,01 (2H, m), 7,01 - 7,58 (9H, m).
EM: m/z = 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 164

[Fórmula química 215]



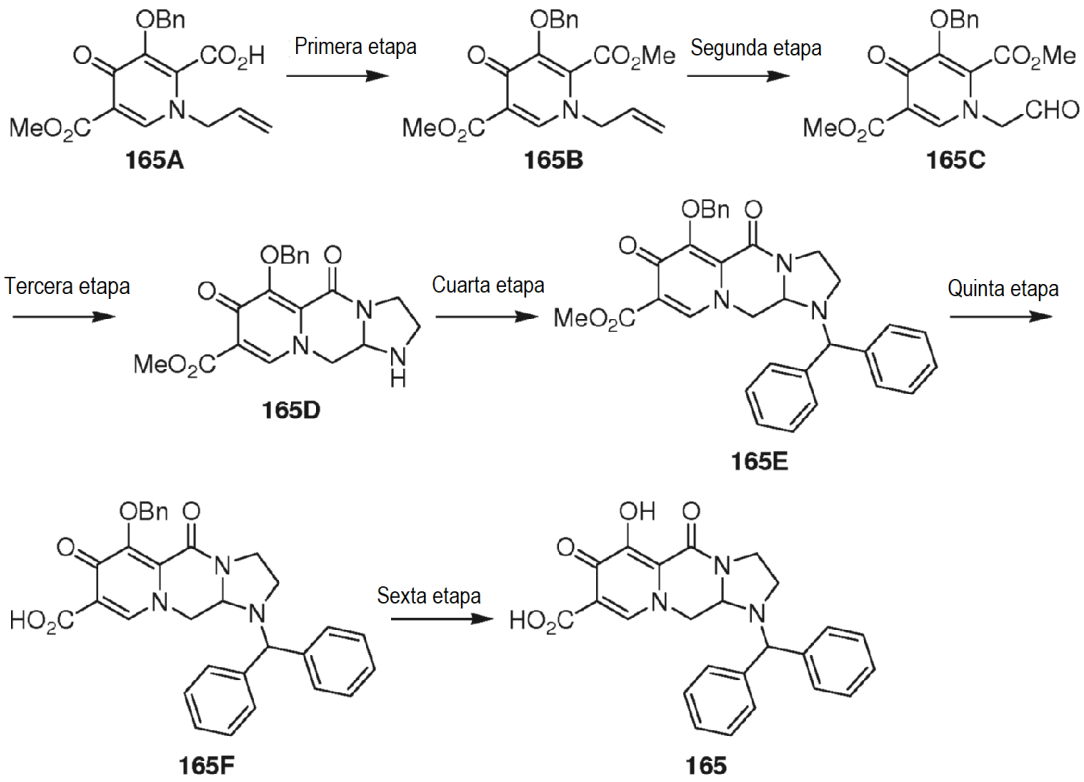
155G **164**

Primera etapa

El compuesto 155G (43,3 mg, 0,221 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 22 mg (rendimiento del 61 %) del compuesto 164.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (6H, d, J = 6,0 Hz), 3,18-3,77 (7H, m), 3,26 (3H, s), 4,49 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,76 (1H, d, J = 12,3 Hz), 5,27 (2H, s a), 5,89 (1H, s), 6,90 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,98-7,14 (3H, m), 7,315-7,50 (5H, m).

Ejemplo de referencia 165

[Fórmula química 216]



Primera etapa

A una solución en DMF (370 ml) del compuesto 165A (WO 2006/088173, 37,0 g, 108 mmol) se le añadieron secuencialmente carbonato potásico (17,9 g, 129 mmol) y yoduro de metilo (8,03 ml, 129 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se añadió a una solución de cloruro de amonio (20,8 g, 390 mmol) en agua (1110 ml) con enfriamiento en hielo y el sólido precipitado se filtró y se lavó con agua para obtener un producto en bruto (33 g). Además, la capa acuosa se eliminó con cloruro sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se obtuvo un producto en bruto (9 g) a partir del residuo resultante. Los productos en bruto se combinaron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 % → 100 %) para obtener el compuesto 165B (36,5 g, 95 %) en forma de un sólido de color blanco.

Segunda etapa

A una solución en 1,4-dioxano (548 ml) del compuesto 165B (36,5 g, 102 mmol) se le añadieron secuencialmente osmiato potásico dihidrato (1,13 g, 3,06 mmol), peryodato sódico (87,3 g, 408 mmol) y agua (365 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 horas. La solución de reacción se extrajo con cloruro de metileno y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 % → 100 %) para obtener el compuesto 165C (33,0 g, 90 %) en forma de una espuma de color bronce.

Tercera etapa

A una suspensión de tolueno (25 ml) del compuesto 165C (1,38 g, 3,66 mmol) se añadieron secuencialmente etilendiamina (0,247 ml, 3,66 mmol) y ácido acético (0,0210 ml, 0,366 mmol) a temperatura ambiente y a continuación la mezcla se agitó durante 1 hora y se volvió a agitar a 50 °C durante 17 horas. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter para obtener el compuesto 165D (1,11 g, 100 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,05 (2H, m), 3,26 (1H, m), 3,63 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,87 (1H, m), 4,52 (1H, dd, J = 3,3, 12,6 Hz), 4,69 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,15 (1H, d, J = 10,4 Hz), 7,35 (3H, m), 7,54 (2H, m), 8,41 (1H, s).

Cuarta etapa

A una suspensión en acetonitrilo (30 ml) del compuesto 165D (2,77 g, 7,50 mmol), carbonato potásico (2,23 g, 16,1 mmol) y yoduro sódico (102 mg, 0,680 mmol) se le añadió bromodifenilmetano (2,26 g, 9,14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 90 °C durante 7 horas. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico (2 N, 10 ml) y hielo (20 g), la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml x 2) y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 0 % → 5 %) para obtener el compuesto 165E (2,72 g, 68 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

Quinta etapa

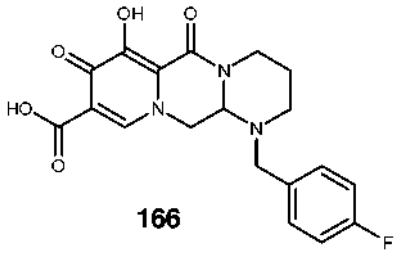
A una solución en etanol (30 ml) del compuesto 165E (2,72 g, 5,08 mmol) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico acuoso (2 N, 10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico (1 N, 20 ml) (pH = 1) a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con cloroformo (100 ml x 2) y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo/metanol = 0 % → 10 %) para obtener el compuesto 165F (1,77 g, 67 %) en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,63 (1H, m), 3,16 (1H, m), 3,49 (1H, m), 3,73 (1H, m), 4,12 (2H, m), 4,56 (1H, m), 5,04 (1H, s), 5,09 (1H, d, J = 10,7 Hz), 5,19 (1H, d, J = 10,7 Hz), 7,28 - 7,53 (15H, m), 8,32 (1H, s), 8,39 (1H, s).

Sexta etapa

Una solución en N,N'-dimetilimidazolidinona (20 ml) del compuesto 165F (1,77 g, 3,39 mmol) y cloruro de litio (0,515 g, 12,2 mmol) se agitó a 90 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadieron secuencialmente agua (10 ml), ácido clorhídrico (2 N, 10 ml) y agua (10 ml) a temperatura ambiente. El sólido precipitado se filtró y se lavó con éter, se añadieron DMF-agua y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto 165 (599 mg, 41 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,60 (1H, m), 3,20 (1H, m), 3,64 (2H, m), 4,00 (2H, m), 4,55 (1H, m), 5,01 (1H, s), 7,28 - 7,47 (10H, m), 8,16 (1H, s), 11,97 (1H, s a).
EM: m/z = 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 166

[Fórmula química 217]

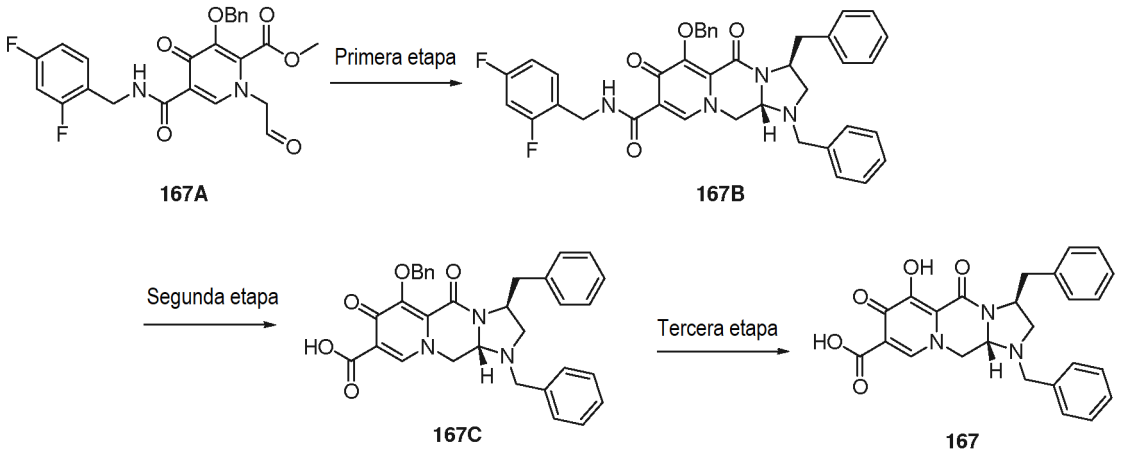


166

De acuerdo con el ejemplo de referencia 165, el siguiente compuesto 166 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,54 (1H, d, J = 12,6 H), 1,66-1,78 (1H, m), 2,60 (1H, t, J = 9,9 Hz), 2,83 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,01 (1H, t, J = 11,7 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,94 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,44-4,59 (3H, m), 4,82(1H, d, J = 14,7 Hz), 7,06 (2H, t, J = 8,7 Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 8,27 (1H, s), 12,84 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 167

[Fórmula química 218]



Primera etapa

A una solución en xileno (30 ml) del compuesto 167A (WO 2006/11674, 3,58 g, 7,61 mmol) se le añadió (S)-N1-bencil-3-fenilpropan-1,2-diamina (Journal of the American Chemical Society; English; 127; 30; 2005; 10504, 1,83 g, 7,61 mmol) y ácido acético (0,5 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (9:1, v/v) y, después, con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 349 mg (rendimiento del 7 %) del compuesto 167B en forma de un aceite.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,54 (1H, t, J = 9,6 Hz), 2,77 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 13,2 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 6,9 Hz, 9,6 Hz), 3,43-3,78 (5H, m), 4,04-4,15 (1H, m), 4,42-4,48 (1H, m), 4,62 (2H, d, J = 6,0 Hz), 5,29 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,43 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 7,19-7,39 (14H, m), 7,60 (2H, d, J = 6,3 Hz), 8,05 (1H, s).

Segunda etapa

A una solución en MeCN (10 ml) del compuesto 167B (968 mg, 1,47 mmol) se le añadió Boc2O (3 ml) y DMAP (180 mg, 1,47 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico para detener la reacción, la solución de reacción se neutralizó usando ácido clorhídrico 2 N y a continuación la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Después de lavar el extracto con una solución acuosa saturada de cloruro sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano-acetato de etilo (6 : 4, v/v) y, después, solo con acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 349 mg (rendimiento del 45 %) del compuesto 167C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,54 (1H, t = 9,0 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 16,5 Hz), 3,31 (1H, dd, J = 6,9 Hz, 9,6 Hz), 3,45 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 12,6 Hz), 3,51-3,78 (4H, m), 4,04-4,13 (1H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,61 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,79 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,29 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,43 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,76-7,39 (11H, m), 7,60 (2H, d, J = 6,6 Hz), 8,05 (1H, s), 10,42 (1H, t, J = 5,7 Hz).

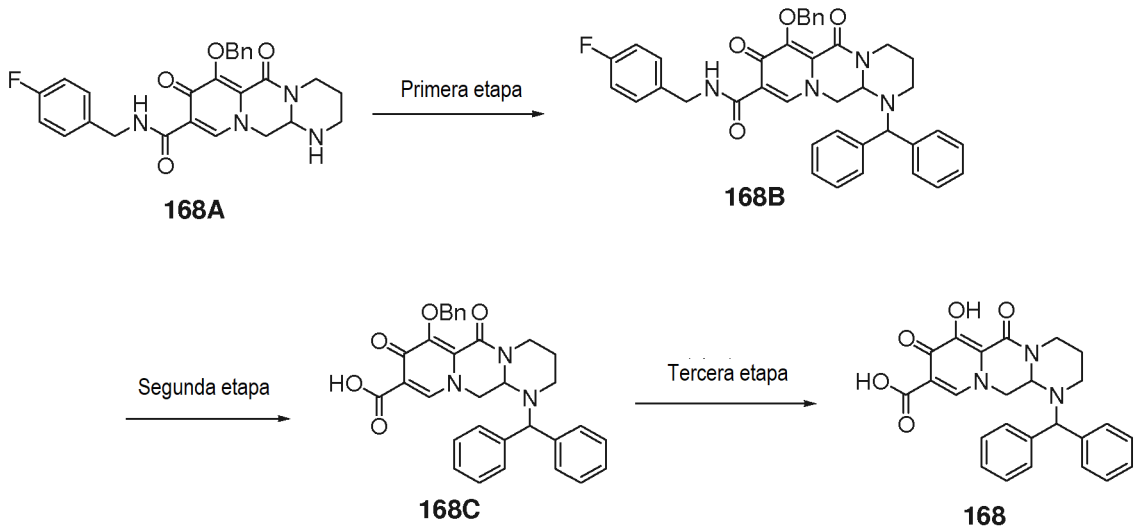
Tercera etapa

El compuesto 167C (150 mg, 0,280 mmol) se disolvió en ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, el residuo se disolvió en diclorometano (2 ml) y la solución se neutralizó con bicarbonato sódico acuoso saturado. La solución resultante se acidificó con una solución acuosa de ácido cítrico y la capa orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y se secaron con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 71 mg (rendimiento del 57 %) del compuesto 167.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,65 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 9,6 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 9 Hz, 13,5 Hz), 3,43 (1J, dd, J = 7,2 Hz, 9,6 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 13,2 Hz), 3,61-3,80 (4H, m), 4,15 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 9,9 Hz), 4,51-4,60 (1H, m), 7,15-7,18 (2H, m), 7,28-7,38 (8H, m), 8,02 (1H, s), 12,04 (1H, s).

Ejemplo de referencia 168

[Fórmula química 219]



Primera etapa

A una solución en DMF (3 ml) del compuesto 168A (WO 2006/116764, 400 mg, 0,840 mmol) se le añadió carbonato de cesio (821 mg, 2,52 mmol) y, a continuación, bromometilenodibenceno (311 mg, 1,26 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 100 mg del compuesto 168B en forma de un aceite de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,79-1,84 (2H, m), 2,67-2,77 (1H, m), 2,84-3,05 (2H, m), 4,03 (1H, dd, J = 13,0, 4,2 Hz), 4,28 (1H, dd, J = 13,6, 6,5 Hz), 4,49 (1H, dd, J = 6,4, 3,8 Hz), 4,57 (2H, d, J = 5,7 Hz), 4,78 (1H, dd, J = 13,4, 5,7 Hz), 4,93 (1H, s), 5,27 (2H, s), 7,00 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,15-7,37 (14H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,76 (1H, s), 10,44 (1H, t, J = 5,9 Hz).
EM: m/z = 643,20 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

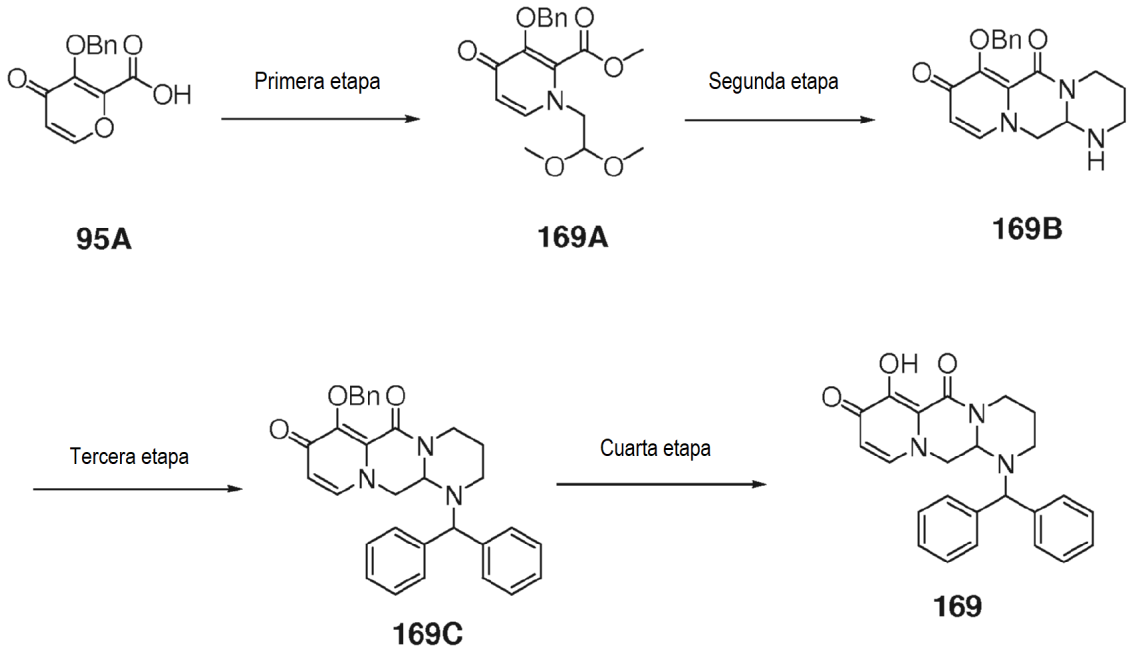
El compuesto 168B (100 mg, 0,156 mmol) se disolvió en acetonitrilo (3 ml), Boc2O (4,0 ml, 17,3 mmol) y, a continuación, se añadió DMAP (84 mg, 0,69 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 6 horas. La solución de reacción se dejó enfriar, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (8 ml) y, a continuación, etanol (3 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-metanol y concentración de una fracción objetivo proporcionó 84 mg del compuesto 168C.
EM: m/z = 536,25 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una solución en DMI (2 ml) del compuesto 168C (80 mg, 0,15 mmol) se le añadió cloruro de litio (19 mg, 0,45 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico, el sólido precipitado se filtró y el sólido resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, se añadió éter isopropílico al residuo y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter isopropílico y secado proporcionó 12 mg del compuesto 168.
EM: m/z = 446,05 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 169

[Fórmula química 220]



Primera etapa

A una solución en etanol (5 ml) del compuesto 95A (WO 2006/116764, 500 mg, 2,03 mmol) se le añadió 2,2-dimetoxietanamina (0,49 ml, 4,47 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. Después la solución de reacción se dejó enfriar, se añadió ácido acético (0,27 ml, 4,69 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se concentró a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron DBU (0,66 ml, 4,4 mmol) y a continuación, yoduro de metilo (1,02 ml, 16,2 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico, la mezcla se filtró y se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con cloroformo-metanol (9:1) y la concentración de una fracción objetivo proporcionó 258 mg del compuesto 169A en forma de un aceite de color pardo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,37 (6H, s), 3,80 (3H, s), 3,87 (2H, d, J = 4,8 Hz), 4,46 (1H, t, J = 4,8 Hz), 5,30 (2H, s), 6,75 (1H, d, J = 6,0 Hz), 7,30-7,41 (6H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 169A (1,00 g, 2,88 mmol) se le añadió ácido fórmico (31 ml) y, a continuación, agua (5 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 6,5 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Después se lavaron los extractos combinados con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se añadió sulfato sódico, después la mezcla se filtró y se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-metanol y la concentración de una fracción objetivo proporcionó una mezcla de aldehído hidruro y metilacetal en forma de un aceite transparente incoloro. El aceite resultante se disolvió en diclorometano (5 ml), se añadieron diclorhidrato de 1,3-diaminopropano (354 mg, 2,41 mmol) y, a continuación, ácido acético (0,069 ml, 1,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se diluyó con diclorometano, los insolubles se filtraron y a continuación la mezcla se concentró a presión reducida para obtener un producto purificado en bruto del compuesto 169B.
EM: m/z = 326,20 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una solución en acetonitrilo (4 ml) del compuesto 169B (391 mg, 1,20 mmol) se le añadió carbonato potásico (498 mg, 3,61 mmol) y, a continuación, bromometilenodibenceno (890 mg, 3,61 mmol). Después de agitar la solución de

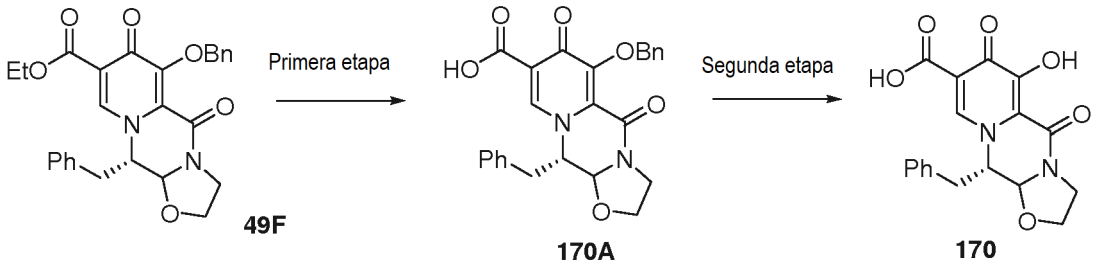
reacción a 90 °C durante 2 horas, a la solución de reacción se le añadió agua, acetato de etilo y salmuera, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Después los extractos combinados se secaron con sulfato de magnesio, después la mezcla se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con acetato de etilo-metanol y la concentración de una fracción objetivo proporcionó 106 mg del compuesto 169C en forma de un sólido de color naranja.
EM: m/z = 492,15 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

A una solución en DMI (2 ml) del compuesto 169C (105 mg, 0,214 mmol) se le añadió cloruro de litio (27,2 mg, 0,641 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 3 horas. Además, se añadió cloruro de litio (27,2 mg, 0,641 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM. El disolvente eluido se eliminó por destilación, al residuo se le añadió éter dietílico y el sólido precipitado se filtró. El lavado con éter dietílico y el secado proporcionó 27 mg del compuesto 169.
RMN ^{1}H (CD_3 OD) δ: 1,63 (1H, dd, J = 13,4, 2,8 Hz), 1,84 (1H, s a), 2,55-2,64 (1H, m), 2,90-3,10 (2H, m), 4,30 (1H, dd, J = 14,5, 4,0 Hz), 4,52 (4H, dd, J = 14,5, 3,8 Hz), 4,63-4,75 (4H, m), 5,16 (1H, s), 6,16 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,16-7,32 (10H, m).
EM: m/z = 402,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 170

[Fórmula química 221]



Primera etapa

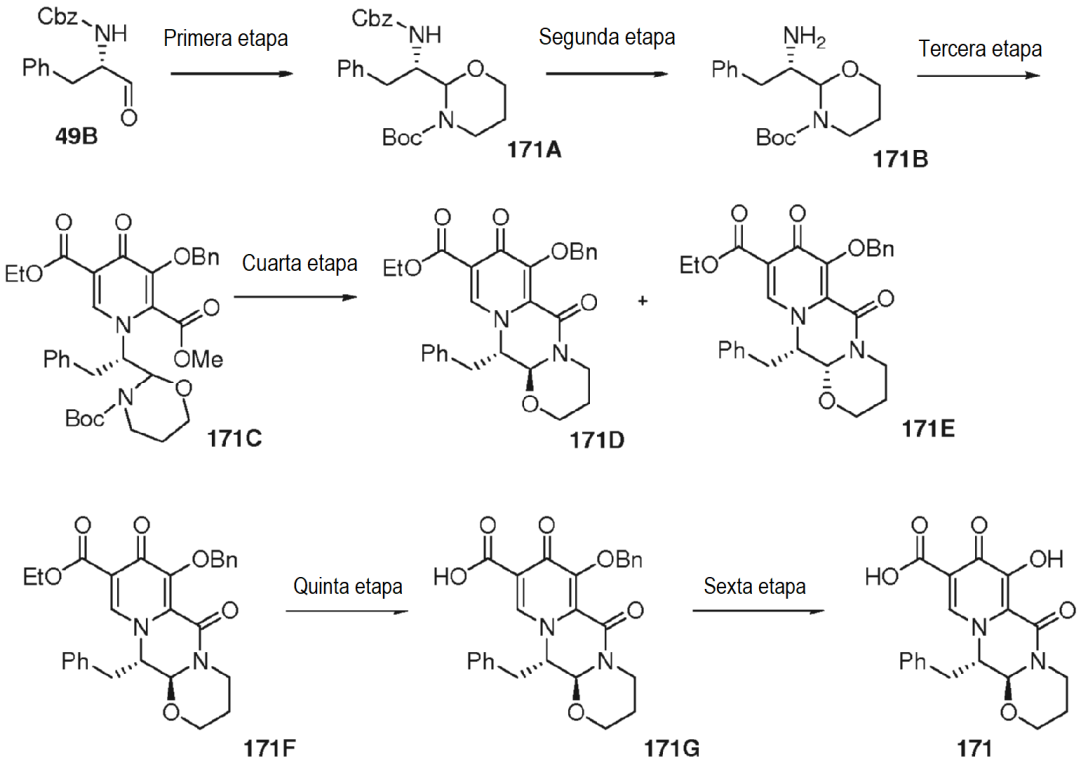
El compuesto 49F (87 mg, 0,19 mmol) se disolvió en etanol (1 ml) y THF (1 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,47 ml, 0,95 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol 95 : 5 → 90 : 10, v/v) para obtener 60 mg del compuesto 170A.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,48 (1H, dd, J = 13,8, 11,8 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 14,2, 3,4 Hz), 3,73-3,80 (1H, m), 3,92 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,45 (2H, m), 5,34 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,47 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,52 (1H, d, J = 10,7 Hz), 6,73 (2H, d, J = 6,9 Hz), 7,18-7,42 (7H, m), 7,60 (2H, d, J = 6,9 Hz), 14,63 (1H, s).

Segunda etapa

Al compuesto 170A (57 mg, 0,13 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 19 mg del compuesto 170 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,74 (1H, t, J = 12,1 Hz), 3,10-3,22 (1H, m), 3,76 (2H, m), 4,12 (1H, c, J = 8,0 Hz), 4,44 (1H, m), 5,35 (1H, m), 5,49 (1H, d, J = 3,4 Hz), 7,05 (5H, m), 7,77 (1H, s), 12,05 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 171

[Fórmula química 222]



Primera etapa

El compuesto 49B (950 mg, 3,35 mmol), 3-aminopropan-1-ol (277 mg, 3,69 mmol) y sulfato sódico (1,91 g, 13,4 mmol) se añadieron a tolueno (25 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc2O (0,856 ml, 3,69 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Además, se añadió Boc2O (0,400 ml, 1,72 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 60 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-etilacetato, 1:1, v/v) para obtener 1,02 g del compuesto 171A en forma de una sustancia gomosa incolora.

Segunda etapa

El compuesto 171A (1,01 g, 2,29 mmol) y paladio-carbono activo (10 % de humedad, 200 mg) se añadieron a etanol (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 755 mg de una sustancia oleosa incolora 171B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,42 (5H, s), 1,49 (4H, s), 1,56-1,92 (2H, m), 2,49 (0,4H, dd, J = 13,6, 9,8 Hz), 2,62 (0,6H, dd, J = 13,6, 8,5 Hz), 2,81 (0,4H, dd, J = 13,5, 3,6 Hz), 3,16 (1,6H, m), 3,60-4,14 (4H, m), 5,13 (0,6H, d, J = 8,8 Hz), 5,19 (0,4H, d, J = 8,5 Hz), 7,22-7,37 (5H, m).

Tercera etapa

3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (660 mg, 1,99 mmol) y el compuesto 171B (609 mg, 1,99 mmol) se añadieron a tolueno (8 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 1,5 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 99 : 1, v/v) para obtener 1,02 g del compuesto 171C en forma de una sustancia gomosa de color amarillo claro.

Cuarta etapa

Al compuesto 171C (991 mg, 1,60 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 12 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida.

Posteriormente, se añadieron tolueno (12 ml) y 3-aminopropan-1-ol (0,244 ml, 3,19 mmol), la mezcla se agitó a 80 °C durante 10 minutos. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 99 : 1 → 95 : 5 → 90 : 10, v/v) para obtener 341 mg del compuesto 171D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo y 338 mg del compuesto 171E en forma de un sólido incoloro.
171D: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51 (1H, d, J = 13,7 Hz), 1,97 (1H, m), 2,91 (1H, dd, J = 13,8, 9,8 Hz), 2,99-3,10 (2H, m), 3,90 (1H, td, J = 12,1, 2,5 Hz), 4,12 (2H, m), 4,25 (2H, m), 4,83 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 10,1 Hz), 5,51 (1H, d, J = 10,1 Hz), 6,88 (2H, m), 7,23-7,40 (7H, m), 7,68 (2H, m)
171E: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,82-1,99 (2H, m), 2,73 (1H, dd, J = 14,0, 11,3 Hz), 3,13 (1H, m), 3,35 (1H, dd, J = 14,0, 3,4 Hz), 3,63 (1H, m), 3,90-4,26 (4H, m), 4,43 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,27 (1H, t, J = 3,5 Hz), 5,31 (2H, s), 6,78 (2H, dd, J = 6,3, 3,2 Hz), 7,01 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,18 (3H, t, J = 3,1 Hz), 7,28-7,39 (3H, m), 7,67 (2H, m).

Quinta etapa

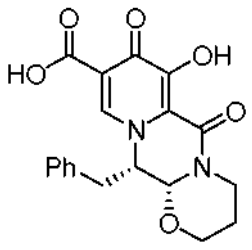
El compuesto 171D (329 mg, 0,673 mmol) se disolvió en etanol (2 ml) y THF (4 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1,69 ml, 3,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 215 mg del compuesto 171F en forma de un sólido incoloro.
EM: m/z = 461 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

Al compuesto 171F (50 mg, 0,11 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 24 mg del compuesto 171 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,63 (1H, d, J = 12,6 Hz), 1,83 (1H, m), 2,96-3,29 (3H, m), 4,05 (2H, m), 4,55 (1H, dd, J = 13,2, 4,4 Hz), 5,08 (1H, dd, J = 9,2, 5,4 Hz), 5,30 (1H, s), 7,19 (5H, m), 8,09 (1H, s), 12,84 (1H, s a).
EM: m/z = 371 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 172

[Fórmula química 223]

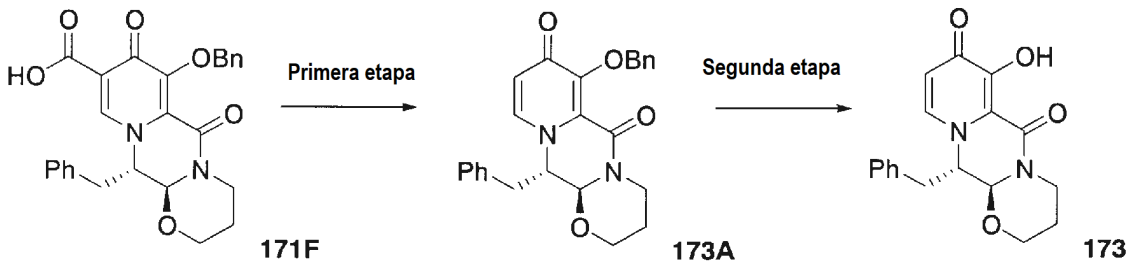


172

De acuerdo con el ejemplo de referencia 171, usando el compuesto 171E, el compuesto 172 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,91 (2H, m), 2,94 (1H, dd, J = 14,0, 10,8 Hz), 3,11-3,21 (3H, m), 3,71 (1H, m), 4,19 (1H, m), 4,29-4,35 (1H, m), 5,08-5,14 (1H, m), 5,47 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,92-7,22 (5H, m), 7,71 (1H, s), 12,80 (1H, s a), 15,06 (1H, s a).
EM: m/z = 371 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 173

[Fórmula química 224]



Primera etapa

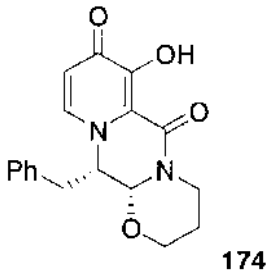
El compuesto 171F (159 mg, 0,345 mmol) se añadió a éter de difenilo (2,5 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora con irradiación por microondas. La solución de reacción se vertió en n-hexano y el sólido precipitado se filtró. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 95 : 5 → 90 : 10, v/v) para obtener el compuesto 173A.

Segunda etapa

Al compuesto 173A obtenido en la primera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 10 mg del compuesto 173 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,55-1,86 (2H, m), 2,84-3,26 (3H, m), 3,92-4,09 (2H, m), 4,55 (2H, m), 5,15 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,17 (6H, m), 12,11 (1H, s a)
EM: m/z = 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 174

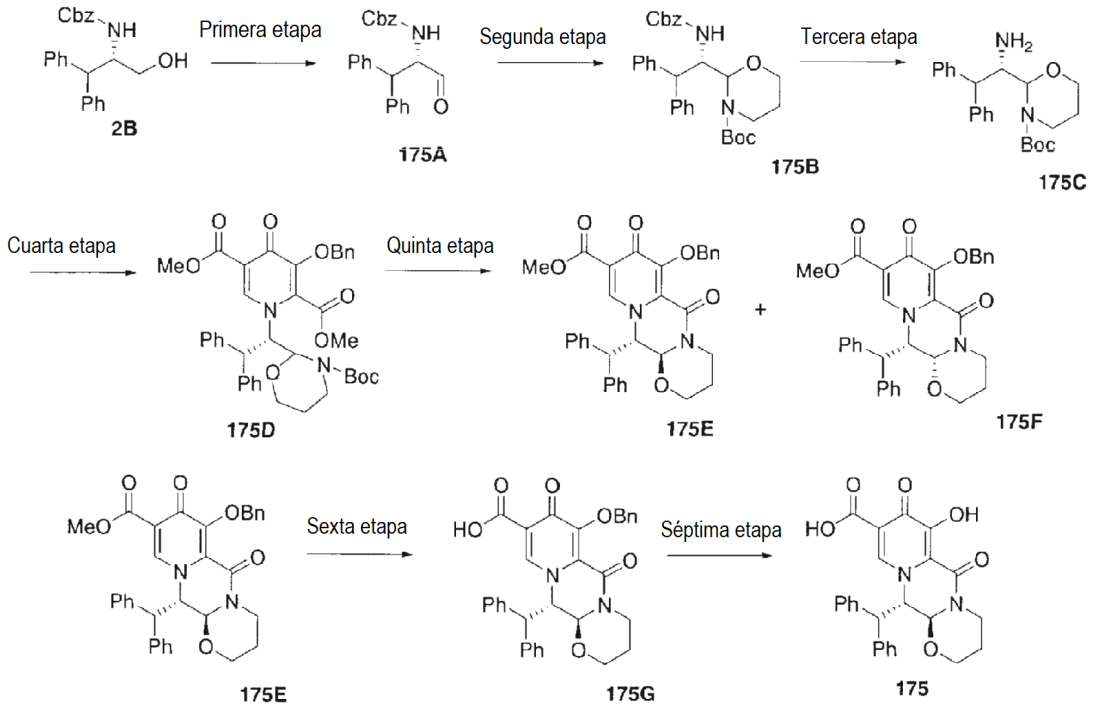
[Fórmula química 225]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 173, el compuesto 174 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,86 (2H, m), 2,87 (1H, t, J = 12,3 Hz), 3,18 (2H, m), 3,68 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,16 (1H, d, J = 10,1 Hz), 4,29 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,71 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,37 (1H, d, J = 3,5 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,00 (6H, m), 12,51 (1H, s a).
EM: m/z = 327 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 175

[Fórmula química 226]



Primera etapa

A peryodinano de Dess-Martin (0,3 M, solución en cloruro de metileno, 25,0 ml, 7,50 mmol) se le añadió gota a gota una solución en cloruro de metileno (10 ml) del compuesto 2B (1,98 g, 5,48 mmol) a 0 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla de reacción se vertió en una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y la mezcla se extrajo con éter etílico. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato de magnesio. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se realizó purificación por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 2:1, v/v) para obtener 1,73 g del compuesto 175A en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,55 (1H, d, J = 7,3 Hz), 5,09 (2H, s), 5,14 (2H, m), 7,22-7,35 (15H, m), 9,62 (1H, s).

Segunda etapa

El compuesto 175A (1,30 g, 4,59 mmol), 3-aminopropan-1-ol (379 mg, 5,05 mmol) y sulfato sódico (3,26 g, 22,4 mmol) se añadieron a tolueno (40 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió Boc2O (1,17 ml, 5,05 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadieron Boc2O (1,17 ml, 5,05 mmol) y sulfato sódico (3,26 g, 22,4 mmol) y la mezcla se agitó durante 60 horas. La solución de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 635 mg del compuesto 175B en forma de un sólido incoloro.

Tercera etapa

El compuesto 175B (632 mg, 1,22 mmol) y paladio-carbono activo (10 % de humedad, 100 mg) se añadieron a etanol (10 ml) y THF (5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de la filtración con celite, el disolvente se concentró a presión reducida para obtener 502 mg de una sustancia oleosa incolora 175C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,45 (9H, s), 1,77 (2H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 4,04 (4H, m), 4,92 (1H, d, J = 4,7 Hz), 7,28 (10H, m).

Cuarta etapa

3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (390 mg, 1,22 mmol) y el compuesto 175C (468 mg, 1,22 mmol) se añadieron a tolueno (5 ml) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Después de eliminar el

disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo, 1:1, v/v) para obtener 391 mg del compuesto 175D en forma de una sustancia gomosa de color amarillo claro.

Quinta etapa

Al compuesto 175D (388 mg, 0,568 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en acetato de etilo, 4 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Posteriormente, se añadieron tolueno (4 ml) y 3-aminopropan-1-ol (0,0870 ml, 1,14 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 98 : 2, v/v) para obtener 57 mg del compuesto 175E en forma de una sustancia gomosa de color amarillo y 44 mg del compuesto 175F en forma de una sustancia gomosa de color pardo.
175E: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,91-2,00 (2H, m), 2,87 (1H, m), 3,78 (3H, s), 3,87-4,15 (3H, m), 4,61 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,78 (2H, m), 5,33 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,63 (1H, d, J = 10,2 Hz), 6,95 (2H, m), 7,13-7,53 (12H, m), 7,76 (2H, m)
175F: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,83-1,97 (2H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,50 (1H, m), 3,85 (3H, s), 3,90 (1H, m), 4,34-4,40 (1H, m), 4,74 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,84-4,89 (1H, m), 5,09 (1H, d, J = 3,3 Hz), 5,15 (1H, d, J = 9,9 Hz), 5,26 (1H, d, J = 9,6 Hz), 7,08-7,50 (13H, m), 7,65-7,77 (3H, m).

Sexta etapa

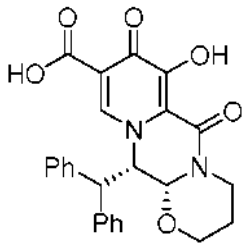
El compuesto 175E (57 mg, 0,10 mmol) se disolvió en THF (0,5 ml) y etanol (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,25 ml, 0,50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de añadir ácido clorhídrico 1 N y extraer la mezcla con cloroformo, el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 98 : 2, v/v) para obtener el compuesto 175G.

Séptima etapa

Al compuesto 175G obtenido en la sexta etapa se le añadió ácido trifluoroacético (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 3 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N y la mezcla se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloroformo-metanol-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 11 mg del compuesto 175 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,50 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,79 (1H, m), 3,17 (1H, m), 3,86 (1H, t, J = 11,0 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 10,8, 4,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 12,7, 4,2 Hz), 4,84 (1H, s), 5,85 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,22 (7H, m), 7,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 7,65 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,14 (1H, s), 12,75 (1H, s), 15,33 (1H, s a).
EM: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 176

[Fórmula química 227]

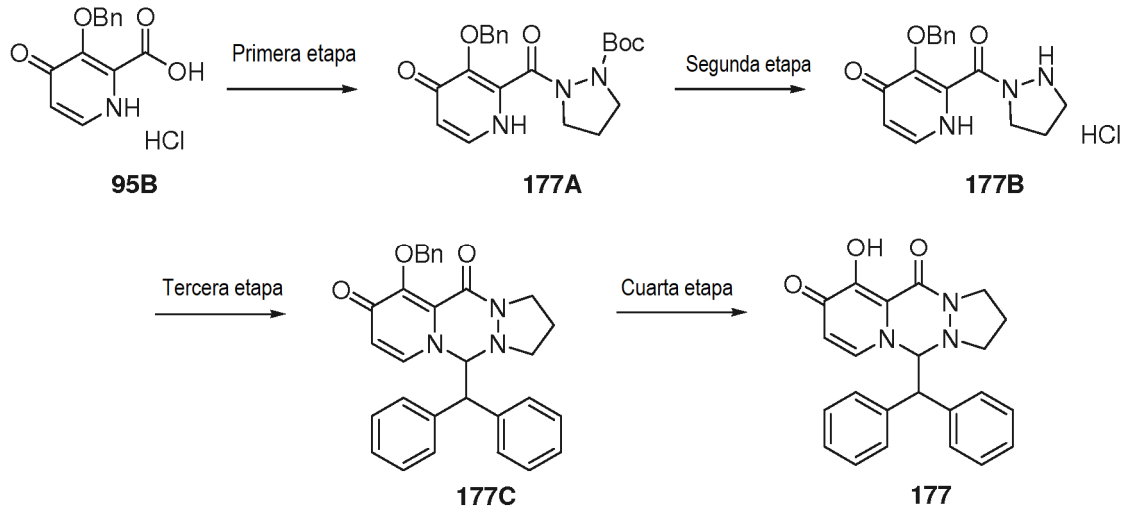


176

De acuerdo con el ejemplo de referencia 175, usando el compuesto 175F, el compuesto 176 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,75 (2H, m), 3,17 (2H, m), 3,43 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,31 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 5,52 (1H, d, J = 3,4 Hz), 5,87 (1H, dd, J = 9,9, 3,4 Hz), 7,10 (7H, m), 7,29 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,58 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,37 (1H, s), 12,65 (1H, s a).
EM: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 177

[Fórmula química 228]



95B **177A** **177B** **177C** **177**

Primera etapa

Pirazolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (275 mg, 1,60 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de la referencia (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1975, pág. 1712) y el compuesto 95B (409 mg, 1,45 mmol) se disolvieron en piridina (5 ml), se añadió HATU (607 mg, 1,60 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5, v/v) para obtener 529 mg del compuesto 177A en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,35 (9H, s), 1,88-2,10 (2H, m), 3,04 (1H, s), 3,31 (1H, s), 3,86 (2H, m), 4,96 (1H, d, J = 9,3 Hz), 5,45 (1H, d, J = 11,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 6,7 Hz), 7,29-7,43 (6H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 177A (525 mg, 1,31 mmol) se le añadió HCl 4 N (solución en dioxano, 6 ml). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 1,5 horas, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 413 mg del compuesto 177B en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,95-2,05 (2H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,41-3,54 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,38 (5H, m), 7,46 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,36 (1H, d, J = 6,7 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 177B (100 mg, 0,298 mmol) se añadió a etanol (2 ml), se añadieron 2,2-difenilacetaldehído (58 mg, 0,30 mmol), trietilamina (0,083 ml, 0,596 mmol) y ácido acético (0,051 ml, 0,89 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol, 97 : 3 → 95 : 5 → 93 : 7 → 90 : 10, v/v) para obtener 106 mg del compuesto 177C en forma de una sustancia gomosa de color amarillo.
EM: m/z = 478 $[M+H]^+$.

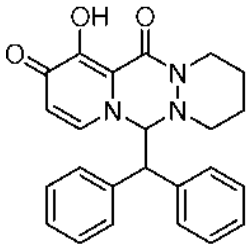
Cuarta etapa

Al compuesto 177C obtenido en la tercera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de concentración a presión reducida, el pH se ajustó a 6 con bicarbonato sódico acuoso y ácido clorhídrico 2 N, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. Después de eliminar el disolvente por destilación a presión reducida, se añadió cloruro de metileno-éter etílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 7 mg del compuesto 177 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,95 (2H, m), 2,76 (1H, m), 2,96-3,17 (2H, m), 4,04 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 10,4 Hz), 5,66 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,56 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,17 (6H, m), 7,34 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,55 (2H, d, J = 7,5 Hz).

EM: m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 178

[Fórmula química 229]

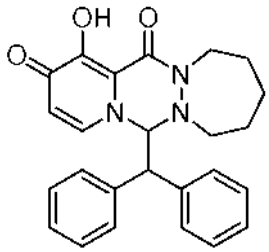


178

De acuerdo con el ejemplo de referencia 177, el compuesto 178 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,55 (4H, m), 2,35-7,49 (1H, m), 2,39 (1H, t, J = 12,6 Hz), 2,77 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,09 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,55 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,71 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,17 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,13-7,40 (8H, m), 7,48 (2H, d, J = 7,3 Hz).
EM: m/z = 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 179

[Fórmula química 230]

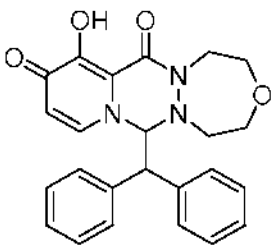


179

De acuerdo con el ejemplo de referencia 177, el compuesto 179 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,31 (6H, m), 2,68 (2H, m), 3,21 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,40 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,77 (1H, t, J = 5,2 Hz), 6,26 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,78 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,27 (8H, m), 7,53 (2H, d, J = 7,2 Hz).
EM: m/z = 416 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 180

[Fórmula química 231]



180

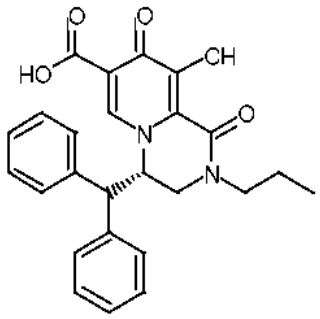
De acuerdo con el ejemplo de referencia 177, el compuesto 180 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 2,78-3,74 (7H, m), 4,17 (1H, m), 4,49 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,32 (1H, d, J = 10,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,28 (8H, m), 7,55 (2H, d, J = 7,6 Hz).

EM: m/z = 418 $[M+H]^+$.

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias y haluros que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 12, se sintetizaron los ejemplos de referencia 181 a 187.

Ejemplo de referencia 181

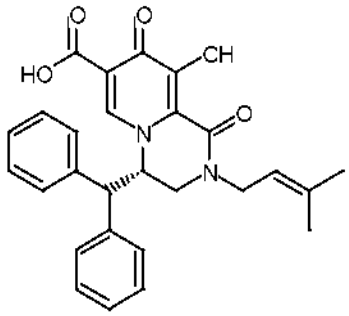
[Fórmula química 232]



EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 182

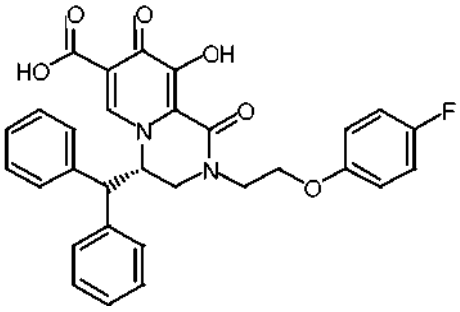
[Fórmula química 233]



EM: m/z = 459 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 183

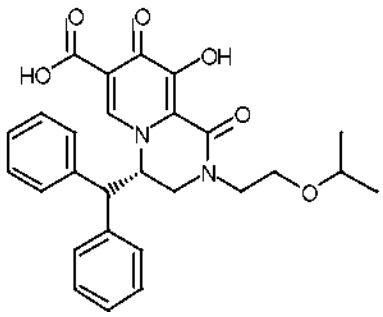
[Fórmula química 234]



EM: m/z = 529 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 184

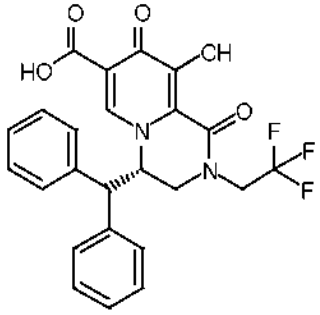
[Fórmula química 235]



EM: m/z = 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 185

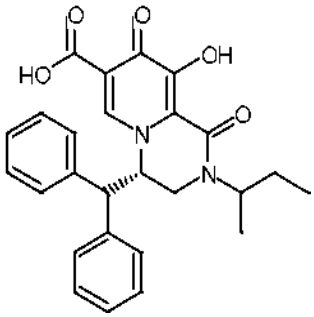
[Fórmula química 236]



EM: m/z = 473 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 186

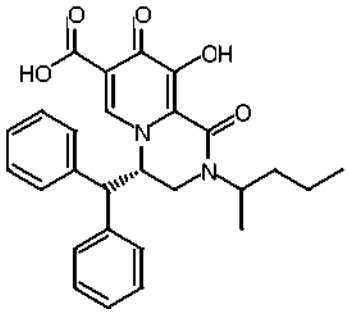
[Fórmula química 237]



EM: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 187

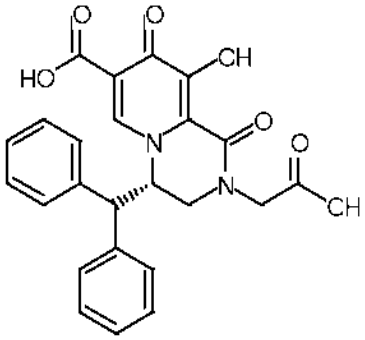
[Fórmula química 238]



EM: m/z = 461 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 188

[Fórmula química 239]

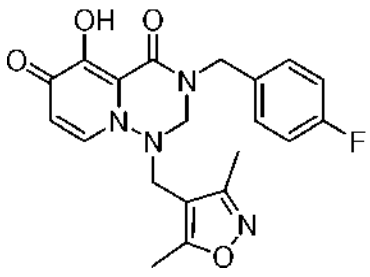


De acuerdo con el ejemplo de referencia 12 y el ejemplo de referencia 129, el compuesto 188 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 449 $[M+H]^+$.

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias y haluros que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el ejemplo de referencia 95, los compuestos 189-229 se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo de referencia 189

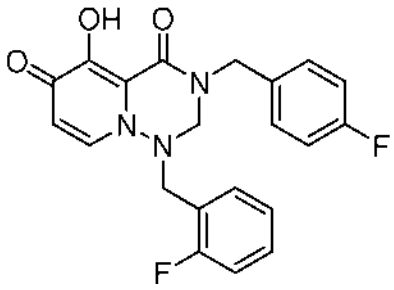
[Fórmula química 240]



EM: m/z = 399 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 190

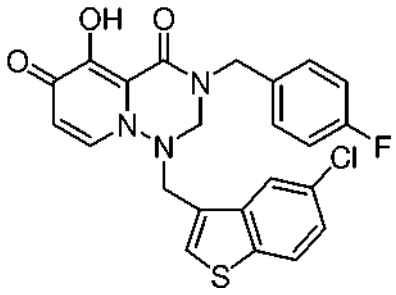
[Fórmula química 241]



EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 191

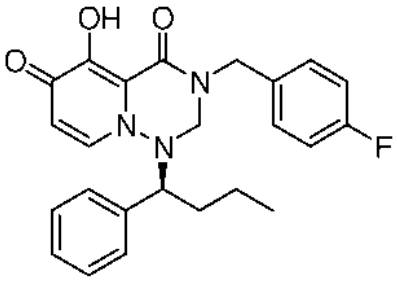
[Fórmula química 242]



EM: m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 192

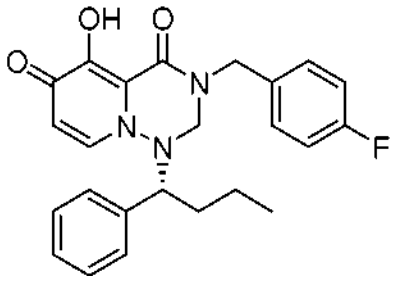
[Fórmula química 243]



EM: m/z = 422 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 193

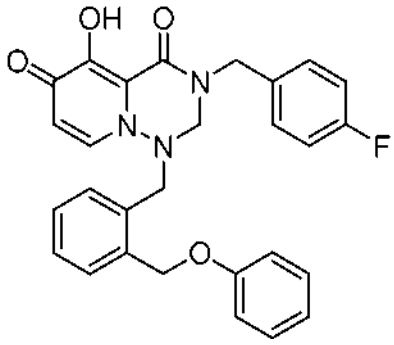
[Fórmula química 244]



EM: m/z = 422 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 194

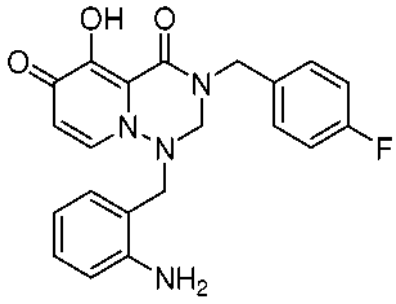
[Fórmula química 245]



EM: m/z = 486 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 195

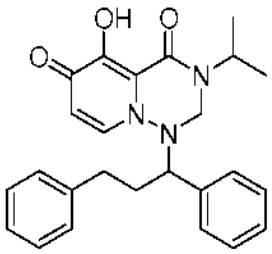
[Fórmula química 246]



EM: m/z = 365 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 196

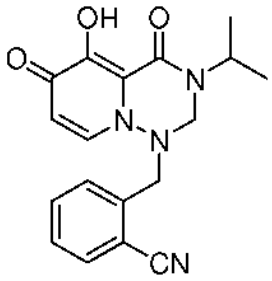
[Fórmula química 247]



EM: m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 197

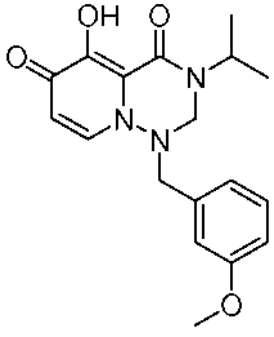
[Fórmula química 248]



EM: m/z = 339 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 198

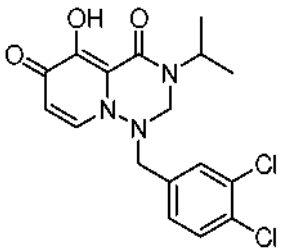
[Fórmula química 249]



EM: m/z = 344 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 199

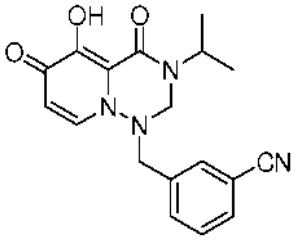
[Fórmula química 250]



EM: m/z = 383 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 200

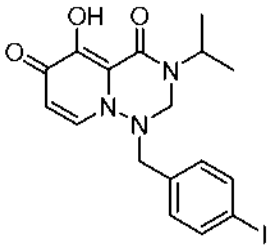
[Fórmula química 251]



EM: m/z = 339 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 201

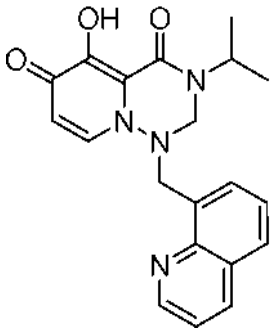
[Fórmula química 252]



EM: m/z = 440 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 202

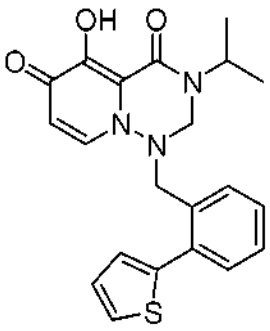
[Fórmula química 253]



EM: m/z = 365 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 203

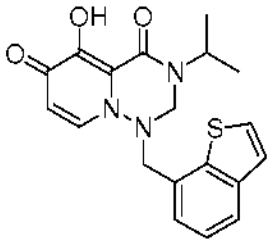
[Fórmula química 254]



EM: m/z = 396 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 204

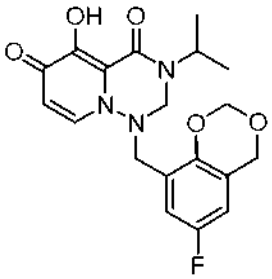
[Fórmula química 255]



EM: m/z = 370 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 205

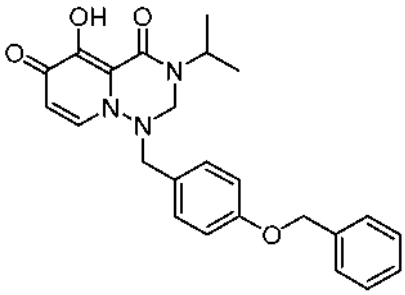
[Fórmula química 256]



EM: m/z = 390 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 206

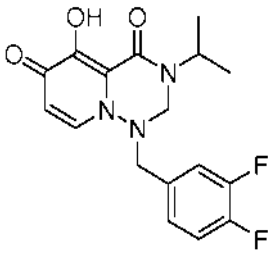
[Fórmula química 257]



EM: m/z = 420 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 207

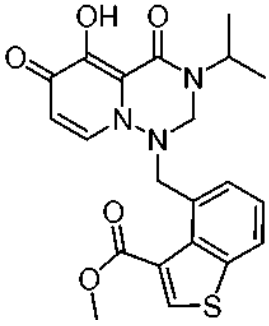
[Fórmula química 258]



EM: m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 208

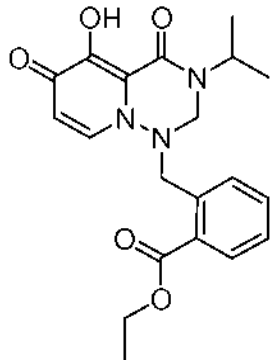
[Fórmula química 259]



EM: m/z = 428 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 209

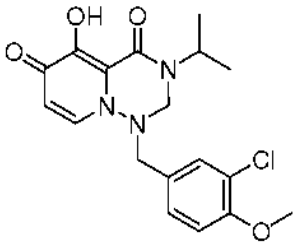
[Fórmula química 260]



EM: m/z = 386 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 210

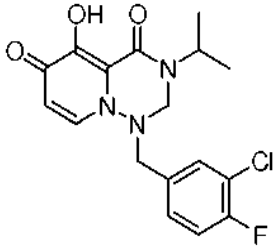
[Fórmula química 261]



EM: m/z = 378 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 211

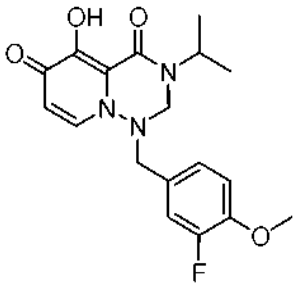
[Fórmula química 262]



EM: m/z = 366 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 212

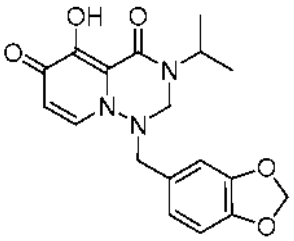
[Fórmula química 263]



EM: m/z = 362 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 213

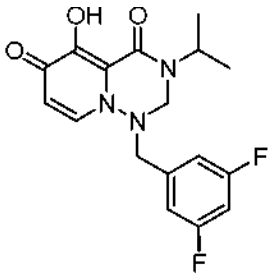
[Fórmula química 264]



EM: m/z = 358 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 214

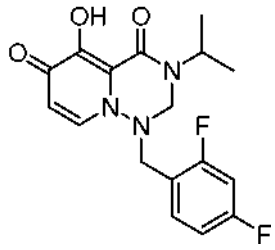
[Fórmula química 265]



EM: m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 215

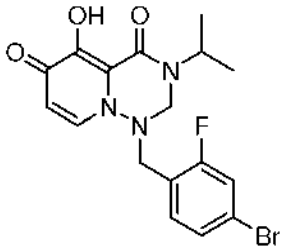
[Fórmula química 266]



EM: m/z = 350 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 216

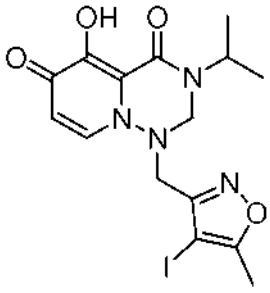
[Fórmula química 267]



EM: m/z = 411 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 217

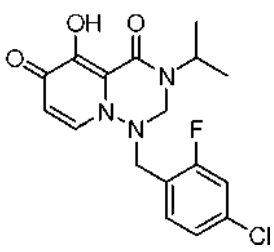
[Fórmula química 268]



EM: m/z = 445 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 218

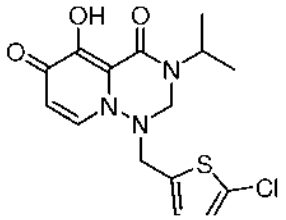
[Fórmula química 269]



EM: m/z = 366 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 219

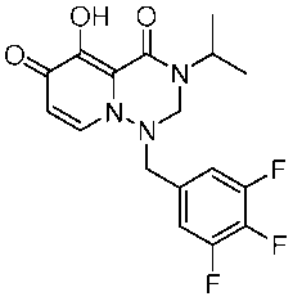
[Fórmula química 270]



EM: m/z = 354 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 220

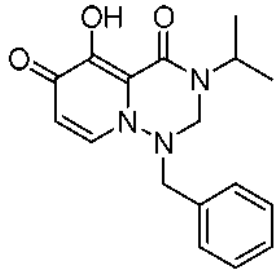
[Fórmula química 271]



EM: m/z = 368 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 221

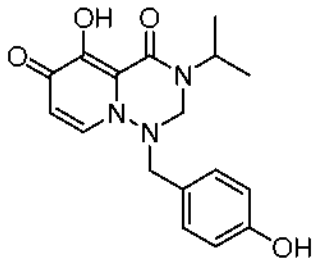
[Fórmula química 272]



EM: m/z = 314 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 222

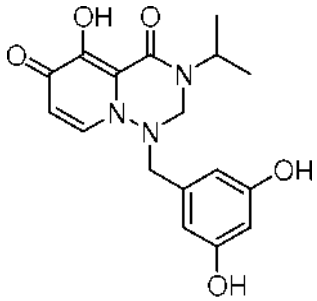
[Fórmula química 273]



EM: m/z = 330 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 223

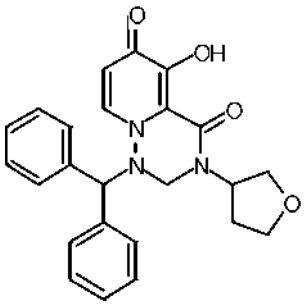
[Fórmula química 274]



EM: m/z = 346 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 224

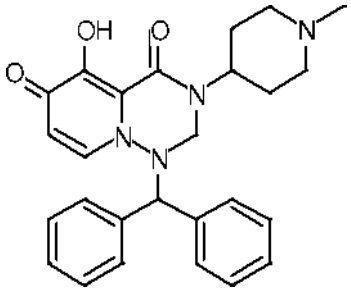
[Fórmula química 275]



EM: m/z = 418 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 225

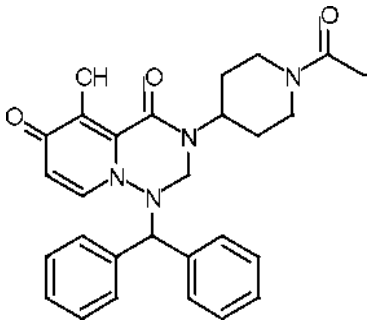
[Fórmula química 276]



EM: m/z = 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 226

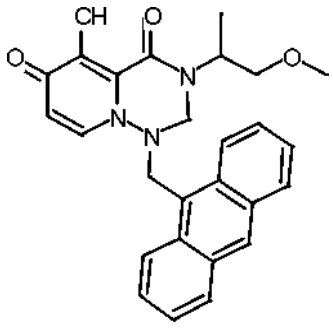
[Fórmula química 277]



EM: m/z = 473 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 227

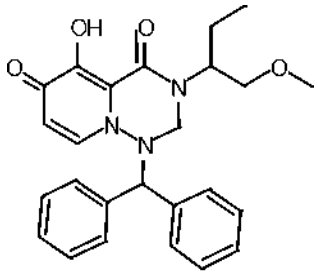
[Fórmula química 278]



EM: m/z = 444 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 228

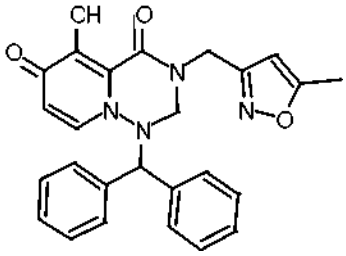
[Fórmula química 279]



EM: m/z = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 229

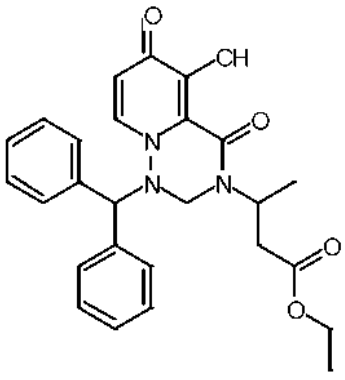
[Fórmula química 280]



EM: m/z = 443 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 230

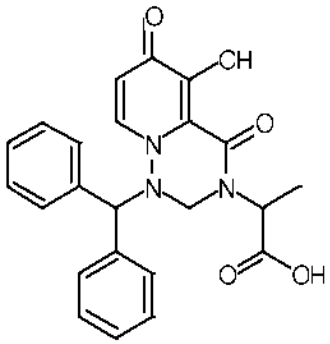
[Fórmula química 281]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 128, el compuesto 230 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 461 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 231

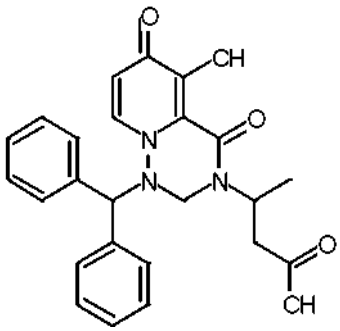
[Fórmula química 282]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 129, el compuesto 231 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 232

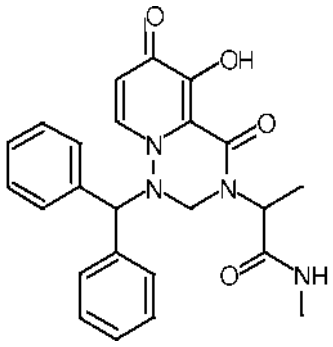
[Fórmula química 283]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 129, el compuesto 232 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 233

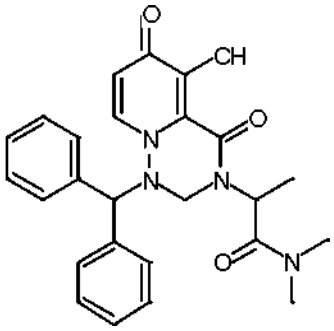
[Fórmula química 284]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 233 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 234

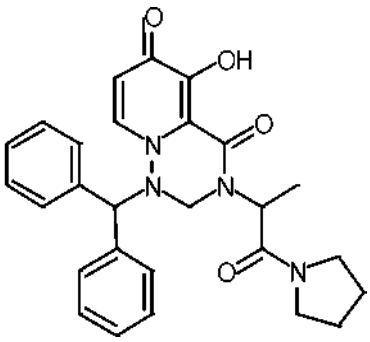
[Fórmula química 285]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 234 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 235

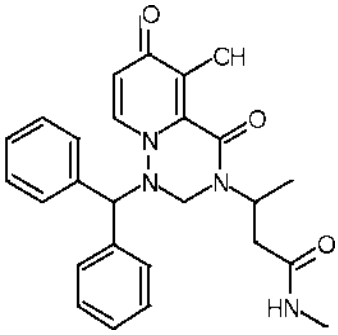
[Fórmula química 286]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 235 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 473 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 236

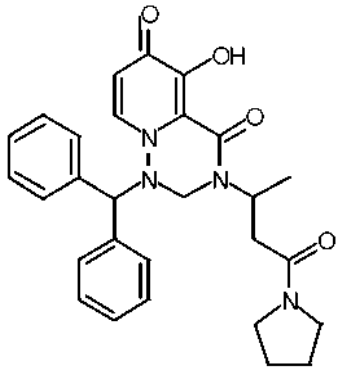
[Fórmula química 287]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 236 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 447 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 237

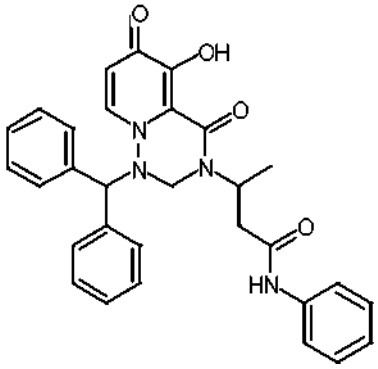
[Fórmula química 288]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 237 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 487 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 238

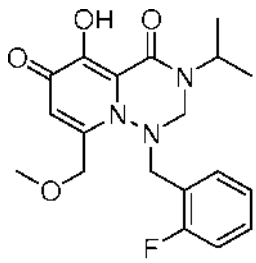
[Fórmula química 289]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 130, el compuesto 238 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 509 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 239

[Fórmula química 290]



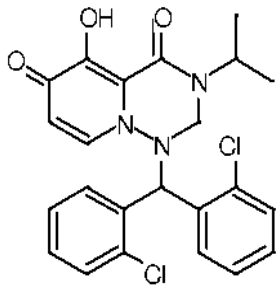
EM: m/z = 376 $[M+H]^+$

De acuerdo con el ejemplo de referencia 157, el compuesto 239 se sintetizó por el mismo procedimiento.

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias y alcoholes que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 107, se sintetizaron los ejemplos 240 a 245.

Ejemplo de referencia 240

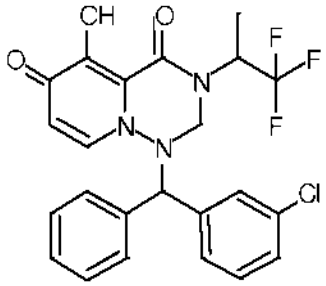
[Fórmula química 291]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,05 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,04-1,14 (4H, m), 4,49 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,83 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,91-4,99 (1H. m), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,50 (1H, s), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,12-7,30 (4H, m), 7,33-7,43 (2H, m), 7,46-7,54 (1H, m), 8,06 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 241

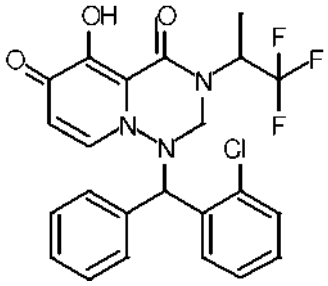
[Fórmula química 292]



EM: m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 242

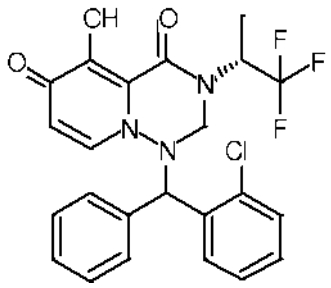
[Fórmula química 293]



EM: m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 243

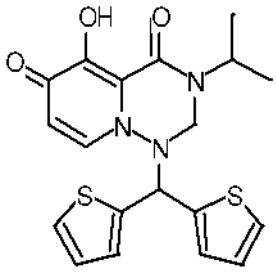
[Fórmula química 294]



EM: m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 244

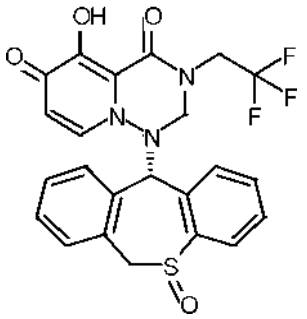
[Fórmula química 295]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (6H, d, J = 6,9 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,81-4,91 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,82 (1H, s), 6,71 (1H, s a), 6,78 (1H, s a), 6,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05 (1H, s a), 7,16 (1H, s a), 7,25 (1H, s a), 7,41 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 245

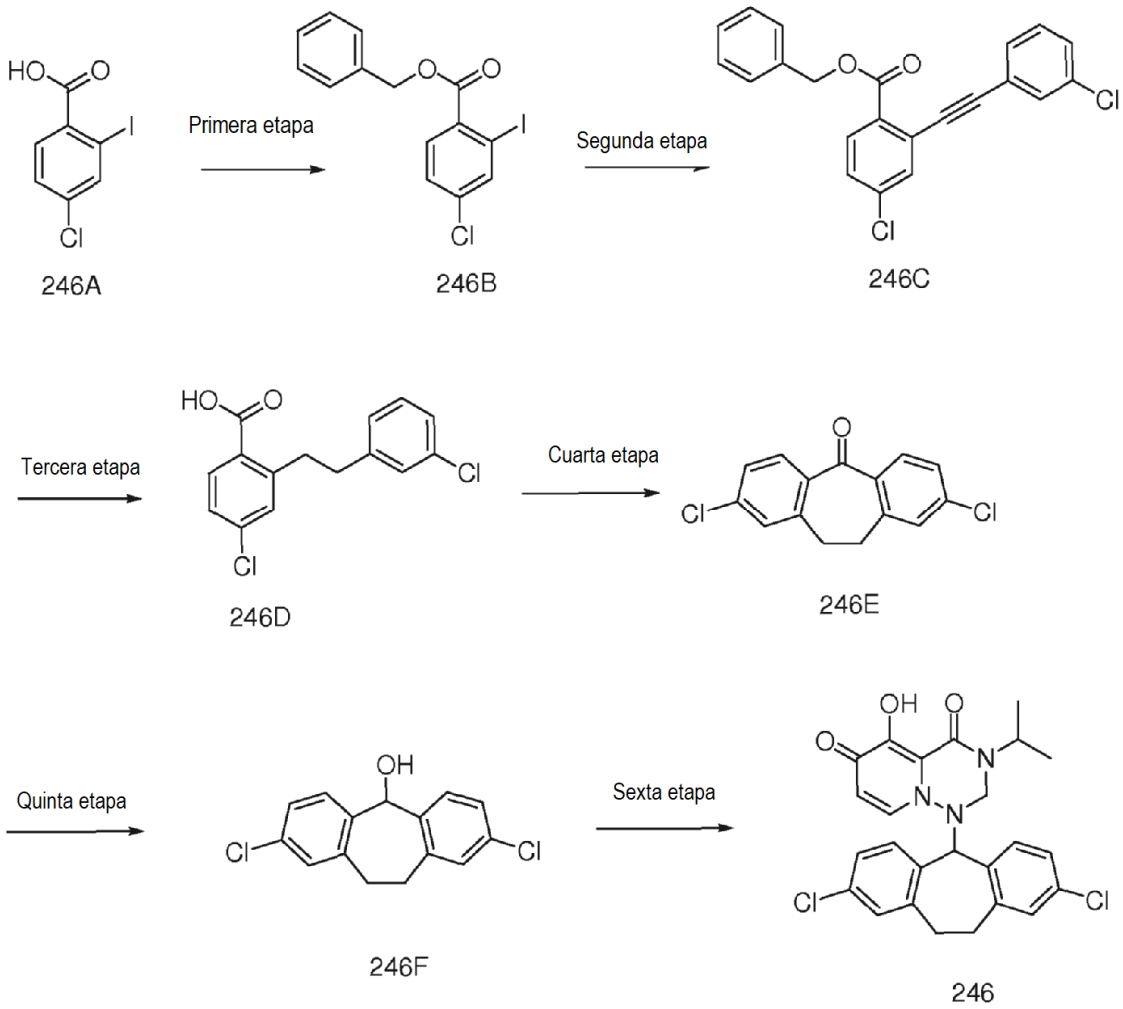
[Fórmula química 296]



EM: m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 246

[Fórmula química 297]



Primera etapa

A una solución en dimetilformamida (20 ml) del compuesto 246A (5,30 g, 18,76 mmol) y carbonato potásico (5,19 g, 27,53 mmol) se le añadió bromuro de bencilo (3,21 g, 18,76 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo (80 ml), los insolubles se retiraron por filtración y se añadió ácido clorhídrico 1 N. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua una vez y, adicionalmente, se lavó una vez con bicarbonato sódico acuoso y una vez con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La solución resultante se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación para obtener 6,98 g del compuesto 246B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,36 (2H, s), 7,35-7,47 (6H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Segunda etapa

A una solución en dimetilformamida (15 ml) del compuesto 246B (3 g, 8,05 mmol) y 1-cloro-3-etinilbenceno (1,32 g, 9,66 mmol) y trietilamina (4,07 g, 40,25 mmol) se le añadió cloruro de cobre (76,6 mg, 0,403 mmol) y diclorobis(trifenilfosfina)paladio (282,5 mg, 0,403 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua y se secaron con sulfato sódico, después el disolvente se eliminó por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con hexano y después con hexano-acetato de etilo (7 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 3,10 g del compuesto 246C en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,39 (2H, s), 7,21-7,46 (9H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,98 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Tercera etapa

A una solución en metanol (30 ml) del compuesto 246C (3,10 g, 8,05 mmol) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (620 mg, 20 % en peso) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno a 101,325 kPa. La solución de reacción se filtró con celite, el disolvente se eliminó por destilación, al producto en bruto resultante se le añadió acetato de etilo-éter diisopropílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 618 mg del compuesto 246D en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,90 (2H, dd, J = 7,8 Hz, 10,8 Hz), 3,29 (2H, dd, J = 7,5 Hz, 10,5 Hz), 7,06-7,09 (1H, m), 7,18-7,25 (4H, m), 7,31 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,7 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Cuarta etapa

Al compuesto 246D (2,20 g, 7,45 mmol) se le añadió ácido polifosfórico (20 g) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con bicarbonato sódico acuoso saturado y se secaron con sulfato sódico y a continuación el disolvente se eliminó por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con hexano y después, con hexano-acetato de etilo (7 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,05 g del compuesto 246E en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,17 (4H, s), 7,24 (2H, d, J = 2,1 Hz), 7,32 (2H, dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz, 8,00 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Quinta etapa

Una suspensión en metanol (10 ml) de borohidruro sódico (409 mg, 10,82 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y el compuesto 246E (1,0 g, 3,61 mmol) se añadió mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua. El sólido precipitado se filtró para obtener 968 mg del compuesto 246F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 3,05-3,16 (2H, m), 3,27-3,38 (2H, m), 5,95 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,14-7,17 (4H, m), 7,39 (2H, d, J = 8,1 Hz).

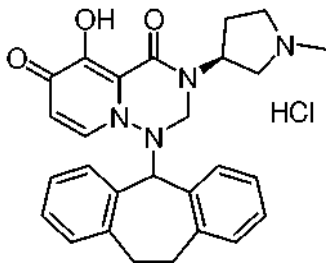
Sexta etapa

De acuerdo con el ejemplo de referencia 107, el compuesto 246 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,50 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz), 17,7 Hz), 4,21-4,33 (1H, m), 4,23 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,62-4,74 (2H, m), 5,04 (1H, s), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,65-6,72 (2H, m), 6,89-6,92 (1H, m), 7,11-7,30 (4H, m).

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias e intermedios que corresponden a del compuesto 246A al compuesto 246F que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 246, se sintetizaron los compuestos 247 a 284.

Ejemplo de referencia 247

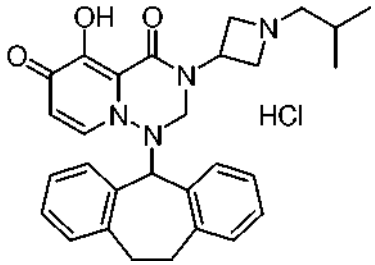
[Fórmula química 298]



EM: m/z = 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 248

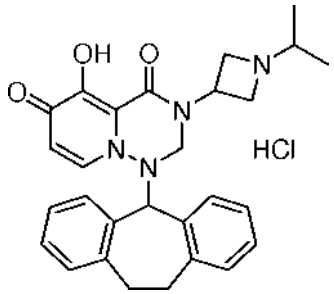
[Fórmula química 299]



EM: m/z = 485 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 249

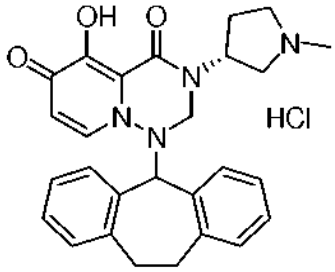
[Fórmula química 300]



EM: m/z = 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 250

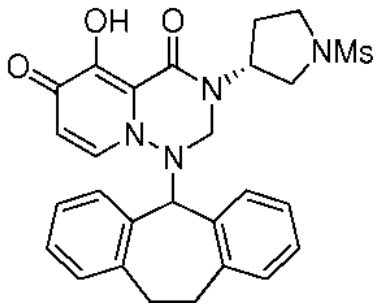
[Fórmula química 301]



EM: m/z = 457 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 251

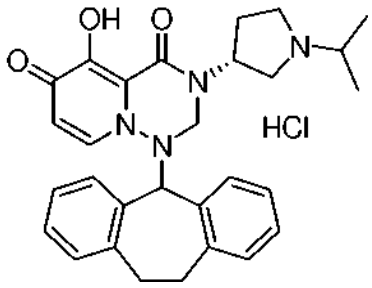
[Fórmula química 302]



EM: m/z = 521 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 252

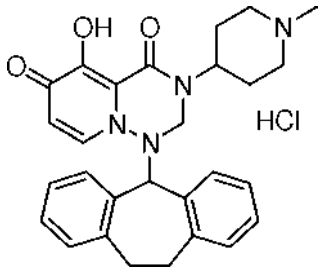
[Fórmula química 303]



EM: m/z = 485 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 253

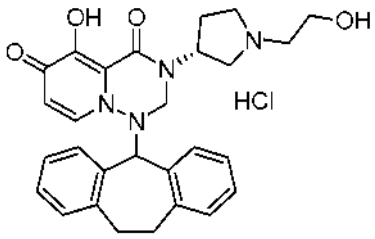
[Fórmula química 304]



EM: m/z = 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 254

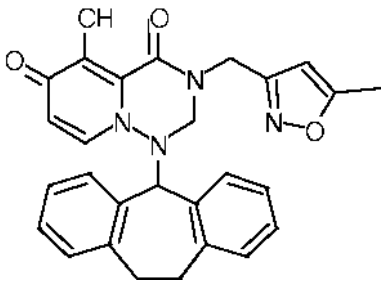
[Fórmula química 305]



EM: m/z = 487 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 255

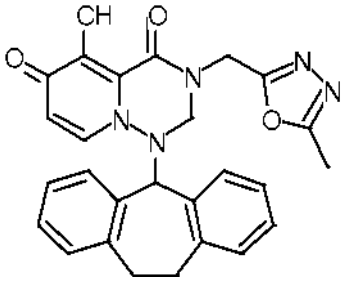
[Fórmula química 306]



EM: m/z = 469 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 256

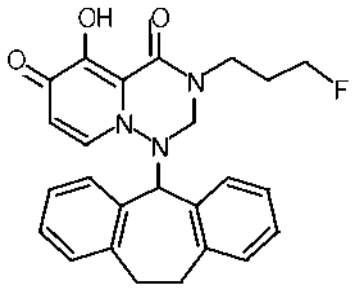
[Fórmula química 307]



EM: m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 257

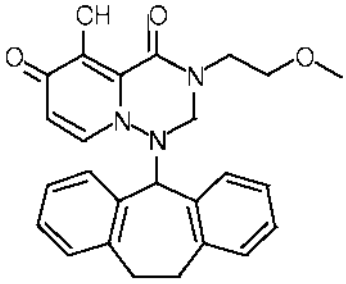
[Fórmula química 308]



EM: m/z = 434 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 258

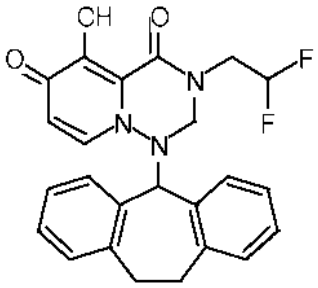
[Fórmula química 309]



RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 2,88 (3H, m), 3,43 (2H, m), 3,69 (1H, dt, J = 16,9, 5,1 Hz), 4,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,07-4,17 (2H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,24 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,85-6,94 (2H, m), 7,14-7,41 (6H, m), 11,73 (1H, s).
EM: m/z = 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 259

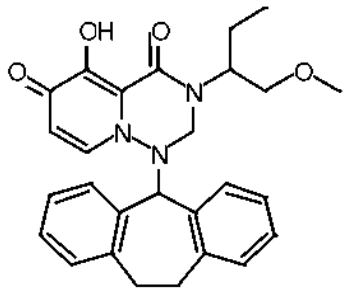
[Fórmula química 310]



RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 2,80 (1H, td, J = 9,6, 4,5 Hz), 2,86-2,99 (1H, m), 3,00-3,18 (1H, m), 3,67 (1H, dt, J = 17,1, 5,0 Hz), 4,03-4,19 (2H, m), 4,32-4,52 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,26 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,17 (1H, tt, J = 55,0, 3,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,87-6,94 (2H, m), 7,12-7,27 (3H, m), 7,30-7,43 (3H, m).
EM: m/z = 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 260

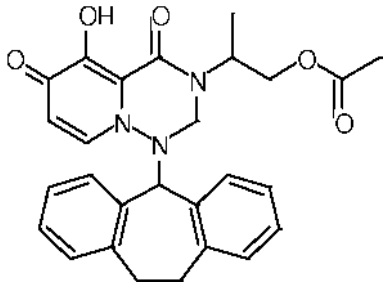
[Fórmula química 311]



EM: m/z = 460 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 261

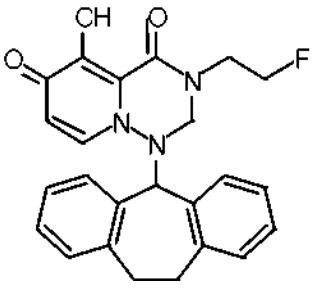
[Fórmula química 312]



EM: m/z = 474 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 262

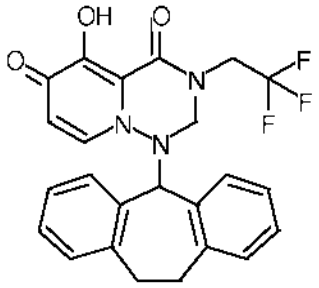
[Fórmula química 313]



RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 2,80 (1H, dt, J = 14,2, 5,1 Hz), 2,86-2,99 (1H, m), 3,00-3,18 (1H, m), 3,68 (1H, dt, J = 16,9, 5,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,07-4,32 (2H, m), 4,37-4,52 (1H, m), 4,53-4,67 (1H, m), 5,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,26 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-6,94 (2H, m), 7,12-7,27 (3H, m), 7,30-7,43 (3H, m).
EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 263

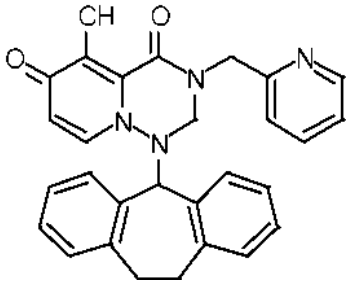
[Fórmula química 314]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,76-3,00 (2H, m), 3,46-3,73 (2H, m), 4,06-4,22 (2H, m), 4,77-4,91 (1H, m), 5,15 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,24 (1H, s), 5,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,88-6,95 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,09-7,41 (7H, m).
EM: m/z = 456 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 264

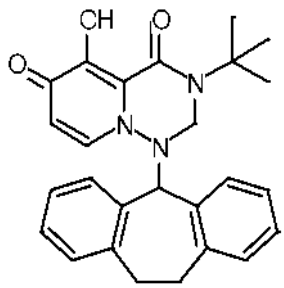
[Fórmula química 315]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,74-2,99 (2H, m), 3,62-3,73 (1H, m), 4,01-4,20 (3H, m), 5,12 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,15 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,34 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,78 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89-6,96 (2H, m), 7,10-7,23 (5H, m), 7,27-7,35 (3H, m), 7,43 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,79 (1H, td, J = 7,6, 1,8 Hz), 8,45-8,50 (1H, **m).**
EM: m/z = 465 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 265

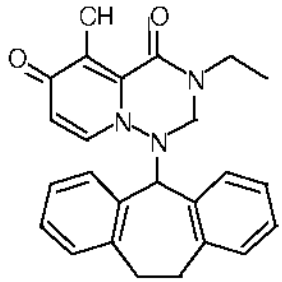
[Fórmula química 316]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,32 (9H, s), 2,76-2,86 (1H, m), 2,87-3,01 (1H, m), 3,59-3,70 (1H, m), 4,12-4,25 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,20 (1H, s), 5,49 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,12-7,21 (2H, m), 7,22-7,30 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,4 Hz).
EM: m/z = 430 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 266

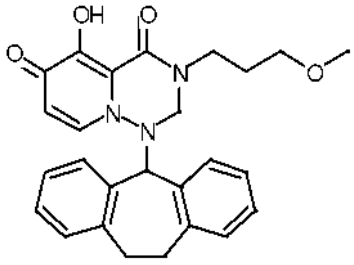
[Fórmula química 317]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,05 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,80 (1H, dt, J = 14,4, 5,1 Hz), 2,85-2,99 (2H, m), 3,68 (1H, dt, J = 16,8, 5,0 Hz), 3,74-3,87 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,06-4,19 (1H, m), 4,98 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,22 (1H, s), 5,48 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,83-6,94 (2H, m), 7,12-7,40 (6H, m).
EM: m/z = 402 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 267

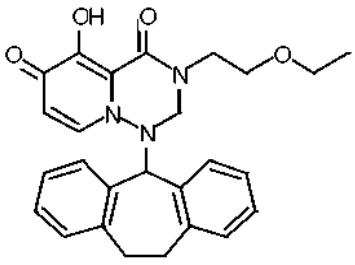
[Fórmula química 318]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,74-1,86 (2H, m), 2,71-2,82 (1H, m), 2,83-2,93 (1H, m), 2,98-3,11 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,39 (2H, t, J = 5,4 Hz), 3,62-3,74 (1H, m), 4,02-4,14 (2H, m), 4,16-4,28 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,03 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,89-6,97 (1H, m), 7,12-7,39 (6H, m).
EM: m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 268

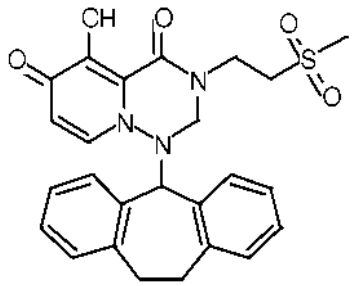
[Fórmula química 319]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,65-2,77 (1H, m), 2,83-2,94 (1H, m), 2,97-3,10 (1H, m), 3,40 (2H, c, J = 7,0 Hz), 3,45-3,52 (1H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,65-3,76 (1H, m), 4,00-4,15 (2H, m), 4,36-4,45 (1H, m), 4,90 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,02 (1H, s), 5,79 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,90-6,97 (1H, m), 7,13-7,39 (6H, m).
EM: m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 269

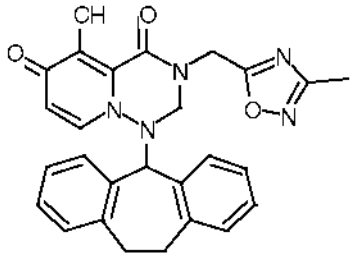
[Fórmula química 320]



EM: m/z = 480 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 270

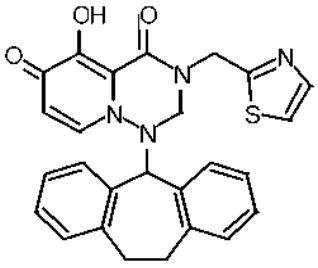
[Fórmula química 321]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,33 (3H, s), 2,85 (2H, m), 3,68 (1H, m), 4,16 (1H, m), 4,29 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,45 (1H, d, J = 17,1 Hz), 5,12 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,26 (1H, d, J = 17,4 Hz), 5,36 (1H, s), 5,55 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89-7,38 (8H, m).
EM: m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 271

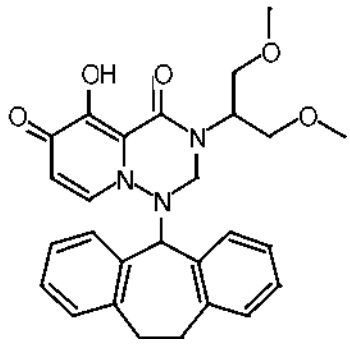
[Fórmula química 322]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,87 (2H, m), 3,61-3,69 (1H, m), 4,15 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,51 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, s), 5,22 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89-7,32 (8H, m), 7,76 (2H, s).
EM: m/z = 471 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 272

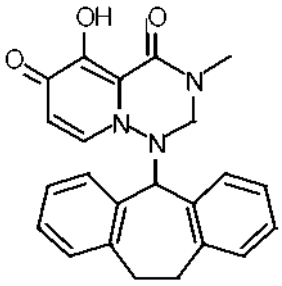
[Fórmula química 323]



EM: m/z = 476 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 273

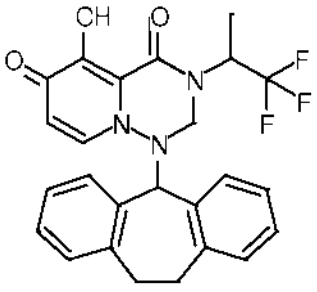
[Fórmula química 324]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,84-2,93 (1H, m), 2,98 (3H, s), 2,98-3,09 (1H, m), 3,66-3,75 (1H. m), 3,99-4,15 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,80 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,03 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,14-7,37 (6H, m).

Ejemplo de referencia 274

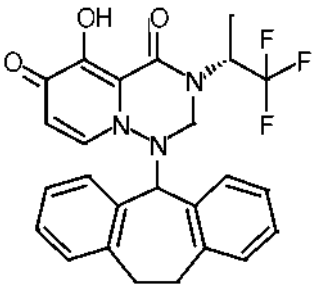
[Fórmula química 325]



EM: m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 275

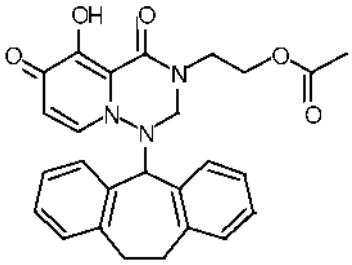
[Fórmula química 326]



EM: m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 276

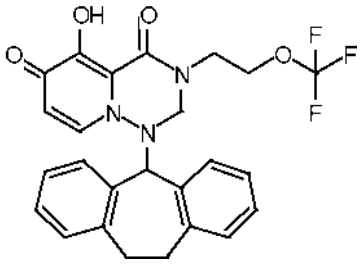
[Fórmula química 327]



EM: m/z = 460 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 277

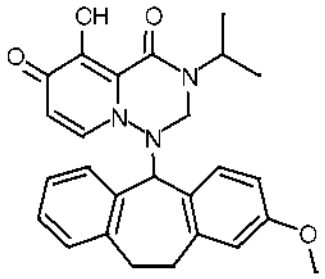
[Fórmula química 328]



EM: m/z = 486 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 278

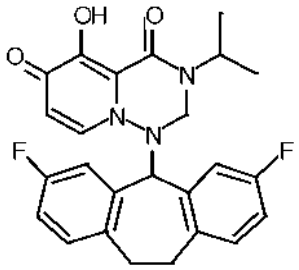
[Fórmula química 329]



EM: m/z = 446 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 279

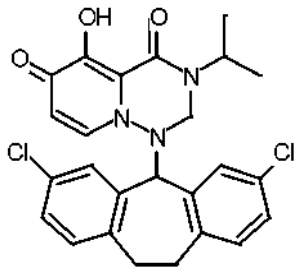
[Fórmula química 330]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,08-1,21 (6H, m), 2,84 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,4 Hz), 2,97-3,08 (1H, m), 3,54 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 6,6 Hz, 17,1 Hz), 4,09-4,26 (1H, m), 4,24 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,64-4,74 (m, 1H), 4,70 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,94 (1H, s), 5,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89-7,12 (4H, m), 7,19-7,36 (1H, m).

Ejemplo de referencia 280

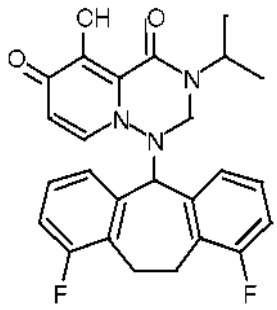
[Fórmula química 331]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,84 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 5,1 Hz, 14,4 Hz), 2,96-3,07 (1H, m), 3,55 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 5,1 Hz, 17,4 Hz), 4,11-4,23 (1H, m), 4,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,65-4,74 (1H, m), 4,70 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,95 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,69 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,4 Hz), 7,23-7,26 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,1 Hz).

Ejemplo de referencia 281

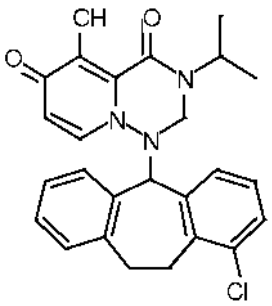
[Fórmula química 332]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,90-3,32 (1H, m), 3,36 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,6 Hz), 3,42-3,51 (1H, m), 3,95-4,02 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,64-4,75 (1H, m), 1,89 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,15 (1H, s), 5,80 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,46-6,49 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-7,00 (2H, m), 7,03-7,06 (1H, m), 7,11-7,22 (2H, m).

Ejemplo de referencia 282

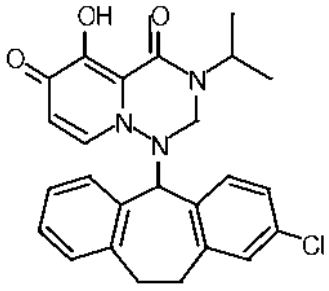
[Fórmula química 333]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09-1,19 (6H, m), 2,80-3,10 (2H, m), 3,40-3,60 (1H, m), 4,16-4,41 (2H, m), 4,61-4,47 (2H, m), 5,06-5,10 (1H, m), 5,71 (0,45 H, d, J = 7,5 Hz), 5,74 (0,55H, d, J = 7,8 Hz), 6,60-6,72 (2H, m), 6,86-6,94 (1H, m), 7,10-7,46 (6H, m).

Ejemplo de referencia 283

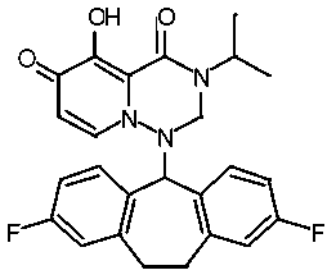
[Fórmula química 334]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10-1,21 (6H, m), 2,75-2,86 (1H, m), 2,99-3,14 (1H, m), 4,23-4,37 (2H, m), 4,59-4,74 (2H, m), 5,04 (1H, s), 5,67-5,80 (1H, m), 6,58-6,67 (2H, m), 6,88-7,08 (1H, m), 7,11-7,38 (5H, m).

Ejemplo de referencia 284

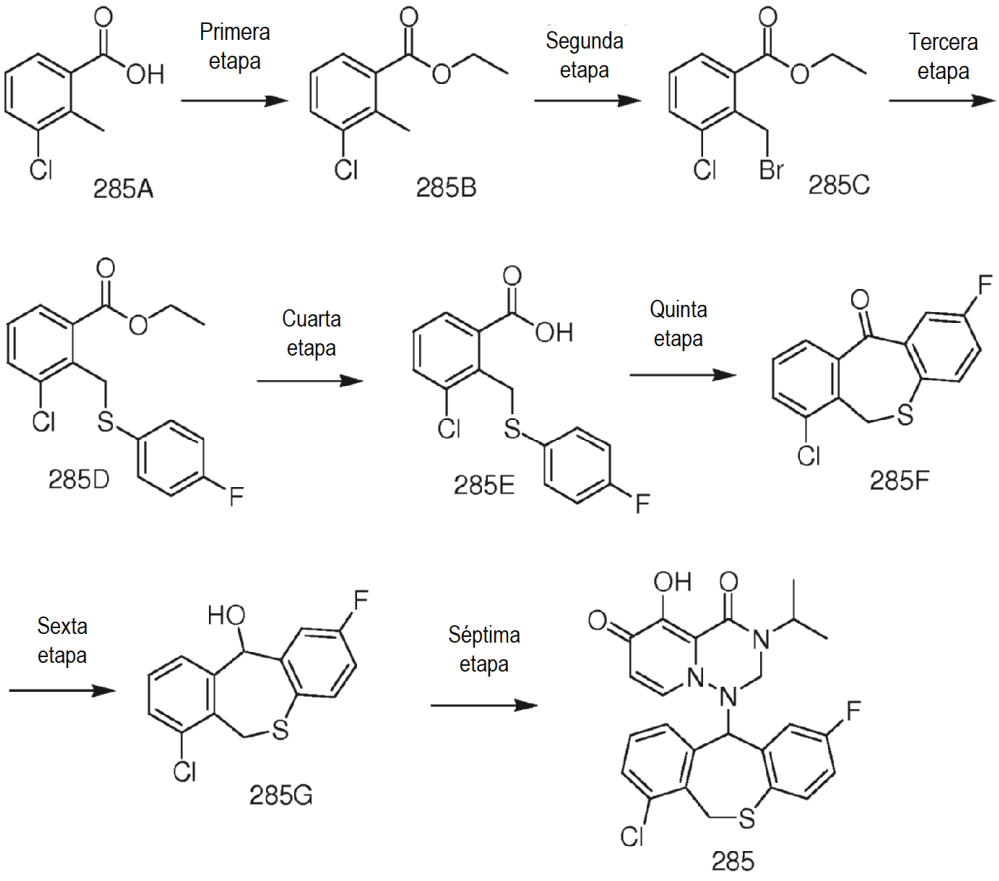
[Fórmula química 335]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,9 Hz), 3,07 (1H, t, J = 3,9 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,50 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 18,0 Hz), 4,24 (1H, 6,9 Hz), 4,34 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,63-4,74 (2H, m), 5,06 (1H, s), 5,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,57-6,64 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,90 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 9,0 Hz), 7,19-7,26 (2H, m).

Ejemplo de referencia 285

[Fórmula química 336]



Primera etapa

El compuesto 285A (5,00 g, 29,3 mmol) se disolvió en dimetilformamida (150 ml), se añadieron carbonato potásico (14,2 mmol) y yodoetano (7,11 ml, 88,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió hexano y la mezcla se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida

para obtener una sustancia oleosa incolora 285B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,40 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,60 (3H, s), 4,37 (2H, c, J = 7,1 Hz), 7,17 (1H, td, J = 7,9, 0,6 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 8,0, 1,4, 0,4 Hz), 7,68 (1H, ddd, J = 7,8, 1,4, 0,3 Hz).

Segunda etapa

El compuesto 285B (5,63 g, 28,3 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en tetracloruro de carbono (150 ml), se añadió N-bromosuccinimida (5,55 g, 31,2 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 8,08 g de una sustancia oleosa de color naranja 285C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,43 (3H, t, J = 7,6 Hz), 4,42 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,10 (2H, s), 7,31 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,84 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Tercera etapa

El compuesto 285C (2,17 g, 7,8 mmol) obtenido en la segunda etapa se disolvió en acetona (25 ml), se añadieron 4-fluorobencenotiol (1,00 g, 7,80 mmol) y carbonato potásico (1,62 g, 11,7 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo, el extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para obtener 2,20 g de una sustancia oleosa incolora 285D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,25 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,65 (2H, s), 6,91 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,19-7,31 (3H, m), 7,48 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,6, 1,5 Hz).

Cuarta etapa

El compuesto 285D (2,20 g, 6,77 mmol) obtenido en la tercera etapa se disolvió en etanol (20 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (16,9 ml, 33,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico diluido y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,81 g de un sólido de color blanco 285E.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,74 (2H, s), 6,95 (2H, t, J = 8,8 Hz), 7,34 (3H, m), 7,59 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz).

Quinta etapa

Al compuesto 285E (1,81 g, 6,10 mmol) obtenido en la cuarta etapa se le añadió ácido polifosfórico (10,0 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se le añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se concentró a presión reducida, al compuesto resultante se le añadió n-hexano-acetato de etilo y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,18 g de un sólido de color blanco 285F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,28 (2H, s), 7,18 (1H, ddd, J = 9,3, 6,6, 2,3 Hz), 7,33 (2H, m), 7,46 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,91 (1H, dd, J = 10,1, 2,9 Hz).

Sexta etapa

Al compuesto 285F (1,17 g, 4,20 mmol) se le añadió metanol (15 ml), se añadió borohidruro sódico (191 mg, 5,04 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 945 mg de un sólido de color blanco 285G.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,58 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,46 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,58 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,33 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,82 (1H, td, J = 8,3, 2,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,5, 5,4 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,33 (2H, m), 7,44 (1H, d, J = 6,9 Hz).

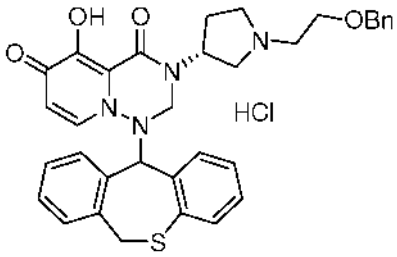
Séptima etapa

De acuerdo con el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 107, se sintetizó el compuesto 285.
EM: m/z = 486 $[M+H]^+$

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias e intermedios que corresponden a del compuesto 285A al compuesto 285G que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 285, se sintetizaron los compuestos del 286 al compuesto 359.

Ejemplo de referencia 286

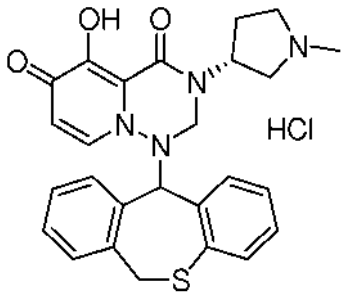
[Fórmula química 337]



EM: m/z = 595 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 287

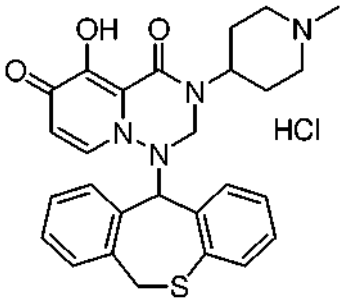
[Fórmula química 338]



EM: m/z = 475 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 288

[Fórmula química 339]

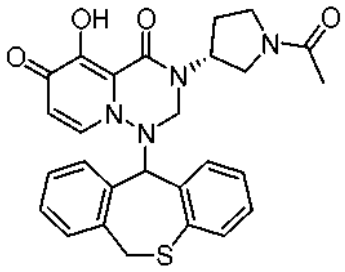


RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,57 (1H, s a), 1,84-1,99 (2H, m), 2,68 (3H, d, J = 4,6 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,39 (3H, s a), 3,89 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,16 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,54 (1H, s a), 5,10 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,50 (1H, s), 5,63 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-7,94 (9H, m).

EM: m/z = 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 289

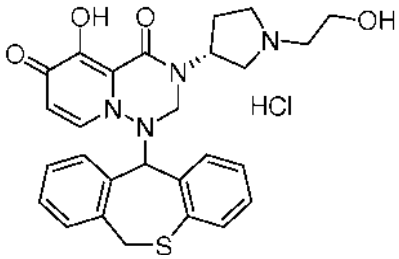
[Fórmula química 340]



EM: m/z = 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 290

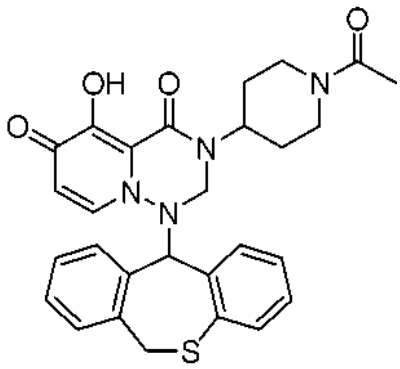
[Fórmula química 341]



EM: m/z = 505 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 291

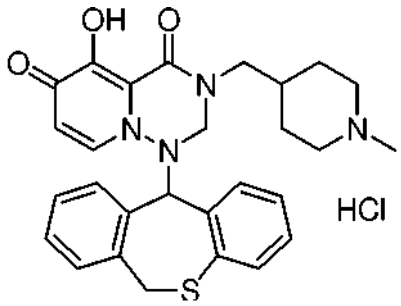
[Fórmula química 342]



EM: m/z = 517 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 292

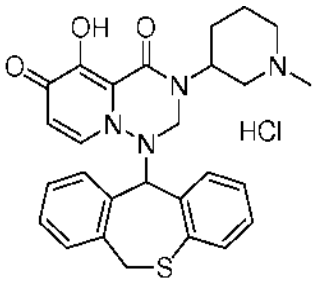
[Fórmula química 343]



EM: m/z = 503 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 293

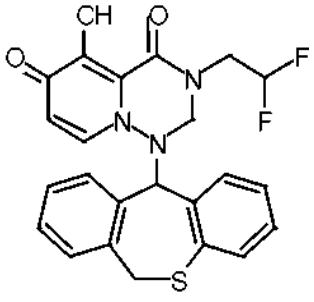
[Fórmula química 344]



EM: m/z = 489 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 294

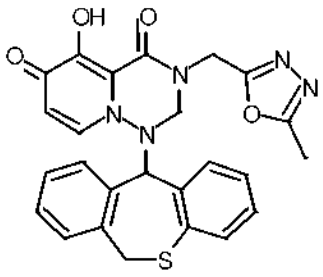
[Fórmula química 345]



EM: m/z = 456 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 295

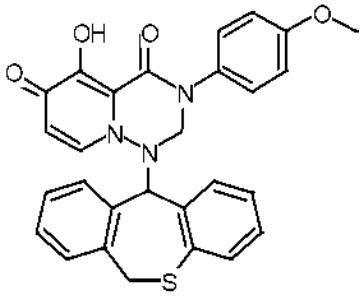
[Fórmula química 346]



EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 296

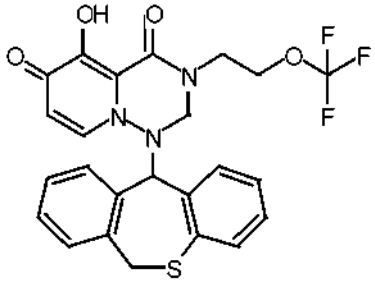
[Fórmula química 347]



EM: m/z = 498 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 297

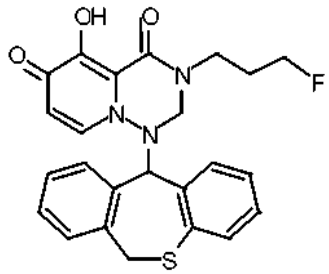
[Fórmula química 348]



RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 3,21 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,08-4,18 (3H, m), 4,28 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,45 (1H, s), 5,57-5,64 (2H, m), 6,82-7,50 (10H, m).
EM: m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 298

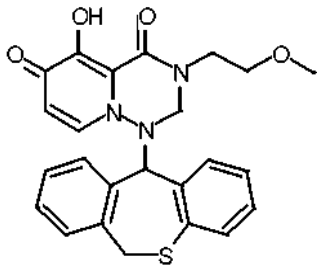
[Fórmula química 349]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 107, el compuesto 298 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 452 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 299

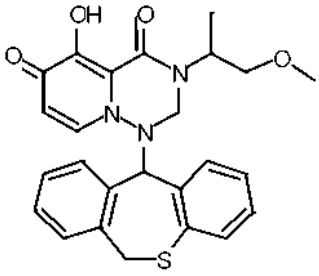
[Fórmula química 350]



EM: m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 300

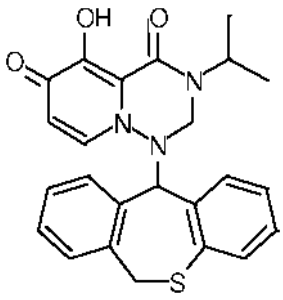
[Fórmula química 351]



EM: m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 301

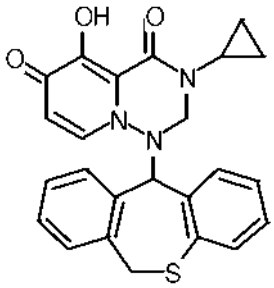
[Fórmula química 352]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,00(3H, d, J = 6,9 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,67 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,43 (1H, s), 5,59 (2H, m), 6,84-7,45 (9H, m), 11,90 (1H, s a).
EM: m/z = 434 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 302

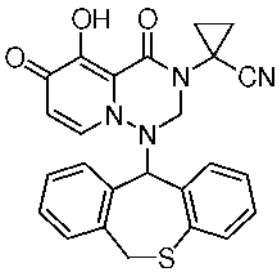
[Fórmula química 353]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,11 (1H, m), 0,54-0,92 (3H, m), 2,71 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,06 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,35 (1H, s), 5,57 (2H, m), 7,15 (9H, m), 11,66 (1H, s a).
EM: m/z = 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 303

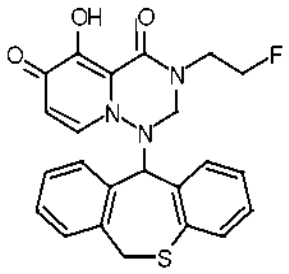
[Fórmula química 354]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (1H, m), 1,54 (2H, m), 1,67 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,02 (1H, s), 5,07 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,60 (1H, d. J = 13,5 Hz), 5,77 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,07 - 7,13 (3H, m), 7,25 - 7,44 (4H, m).
EM: m/z = 457,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 304

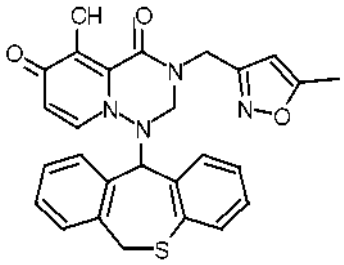
[Fórmula química 355]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,33-3,42 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,90-4,10 (1H, m), 4,24 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,35-4,66 (2H, m), 5,13 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,43 (1H, s), 5,54-5,64 (2H, m), 6,80-6,95 (2H, m), 7,04-7,50 (8H, m).
EM: m/z = 438 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 305

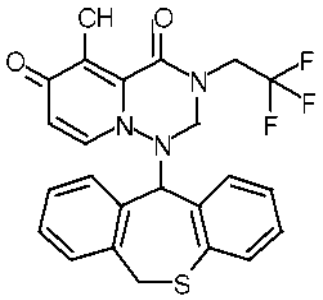
[Fórmula química 356]



EM: m/z = 487 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 306

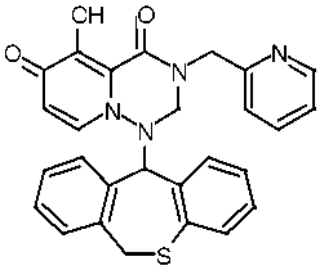
[Fórmula química 357]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,69-3,82 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,40 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,60-4,77 (1H, m), 5,27 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,43 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,84-6,95 (1H, m), 7,08-7,55 (9H, m).
EM: m/z = 474 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 307

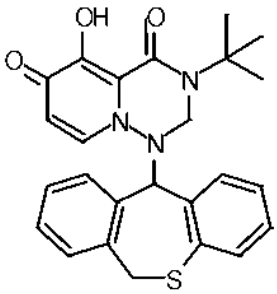
[Fórmula química 358]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,81 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,29 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,33 (1H, d, J = 16,2 Hz), 4,96 (1H, d, J = 16,2 Hz), 5,23 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,49 (1H, s), 5,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,82-6,97 (2H, m), 7,05-7,41 (10H, m), 7,80 (1H, td, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,47 (1H, d, J = 4,9 Hz).
EM: m/z = 483 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 308

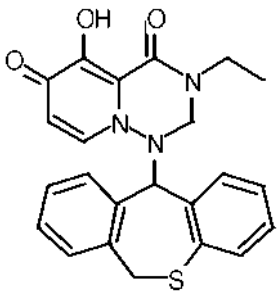
[Fórmula química 359]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,28 (9H, s), 3,86 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,99 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,32 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,60 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,81-7,63 (10H, m).
EM: m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 309

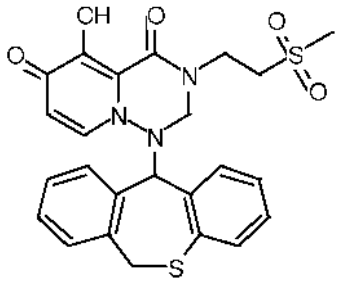
[Fórmula química 360]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,03 (3H, t, J = 7,4 Hz), 3,12-3,26 (1H, m), 3,43-3,58 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,40 (1H, s), 5,57 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,59 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,80-6,88 (1H, m), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,03-7,55 (8H, m).
EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 310

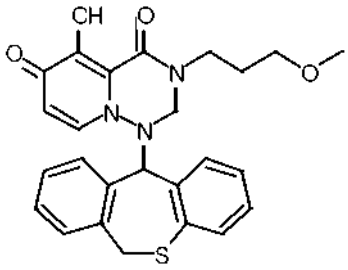
[Fórmula química 361]



EM: m/z = 498 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 311

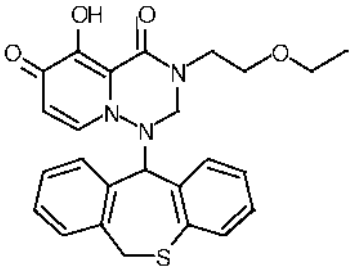
[Fórmula química 362]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,73-1,85 (2H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,27 (3H, s), 3,42 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,93-4,04 (1H, m), 4,25 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,13 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,78-6,86 (1H, m), 7,03-7,15 (3H, m), 7,17-7,47 (5H, m).
EM: m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 312

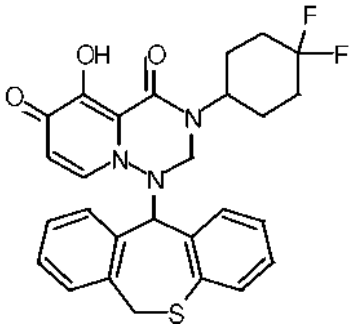
[Fórmula química 363]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,10 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,79-2,91 (1H, m), 3,41 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,46-3,69 (3H, m), 4,30 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,01 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,12 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,77-6,86 (1H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,16-7,46 (5H, m).
EM: m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 313

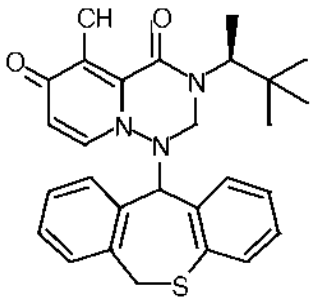
[Fórmula química 364]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,30-1,47 (1H, m), 1,49-1,67 (1H, m), 1,73-2,02 (4H, m), 2,09-2,23 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,45-4,64 (1H, m), 4,93 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,10 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,76-6,85 (1H, m), 7,08 (2H, d, J = 3,8 Hz), 7,16 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,23-7,31 (1H, m), 7,34-7,48 (2H, m).
EM: m/z = 510 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 314

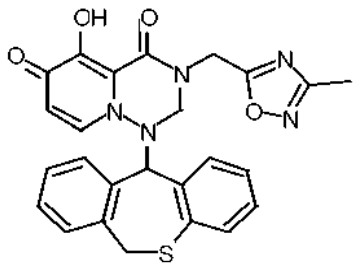
[Fórmula química 365]



EM: m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 315

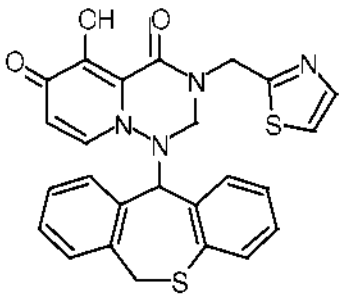
[Fórmula química 366]



EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 316

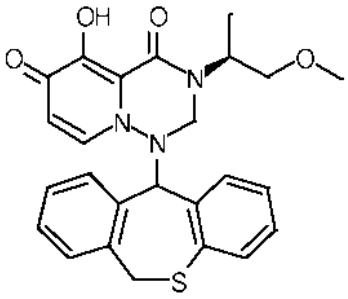
[Fórmula química 367]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,83 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,67 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,05 (1H, d, J = 15,9 Hz), 5,20 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,33 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (3H, m), 7,05-7,19 (4H, m), 7,35-7,44 (2H, m), 7,74 (1H, d, 3,3 Hz), 7,77 (1H, d, 3,3 Hz).

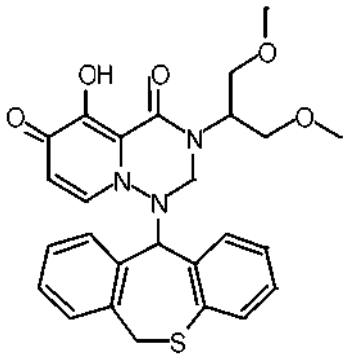
Ejemplo de referencia 317

[Fórmula química 368]



EM: m/z = 464 $[M+H]^+$ Ejemplo de referencia 318

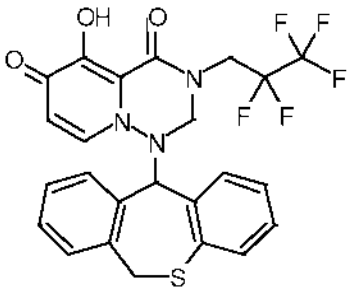
[Fórmula química 369]



EM: m/z = 494 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 319

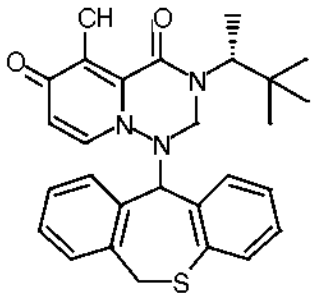
[Fórmula química 370]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,18-3,35 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,37 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,75-4,95 (1H, m), 5,07-5,15 (2H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,79-6,88 (1H, m), 7,09-7,14 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,29-7,36 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,42-7,50 (1H, m).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 320

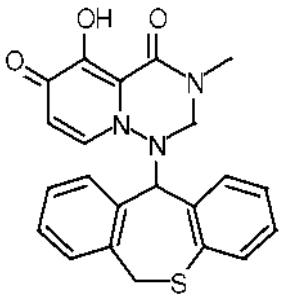
[Fórmula química 371]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,89 (9H, s), 0,97 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,84-4,92 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,79-6,85 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,16-7,24 (3H, m), 7,29-7,44 (2H, m).
EM: m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 321

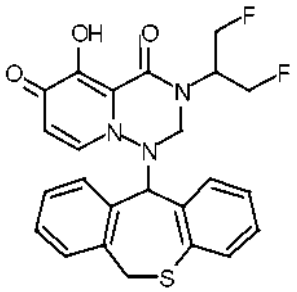
[Fórmula química 372]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,87 (0,75 H, s), 3,01 (2,25H, s), 3,55 (1,5H, d, J = 10,2 Hz), 3,62 (0,5H, 13,5 Hz), 4,17 (0,5H, d, J = 13,2 Hz), 4,22 (1,5 Hz, J = 12,9 Hz), 4,97 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,02 (0,25H, s), 5,11 (0,75H, s), 5,63 (0,75H, d, J = 13,5 Hz), 5,77-5,83 (1,25H, m), 6,64-6,68 (1H, m), 6,76-6,85 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,17-7,45 (3H, m).

Ejemplo de referencia 322

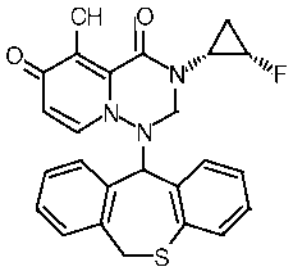
[Fórmula química 373]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,63 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,51-4,59 (2H, m), 4,68-4,98 (4H, m), 5,13 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,28 (1H, s), 5,71 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,33 (2H, d, J = 4,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,42-7,50 (1H, m).
EM: m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 323

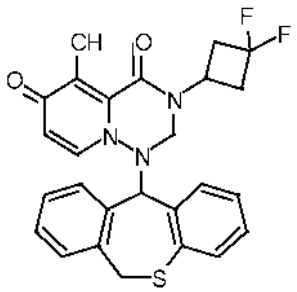
[Fórmula química 374]



EM: m/z = 450 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 324

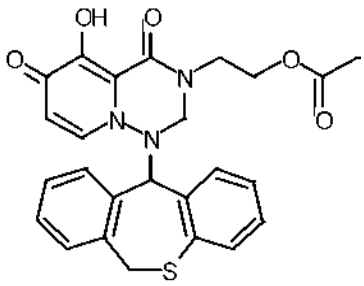
[Fórmula química 375]



EM: m/z = 482 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 325

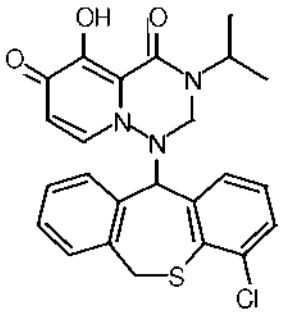
[Fórmula química 376]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,93 (3H, s), 3,13 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,06 (3H, m), 4,26 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,14 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,44 (1H, s), 5,60 (2H, m), 6,82-7,49 (10H, m).
EM: m/z = 478 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 326

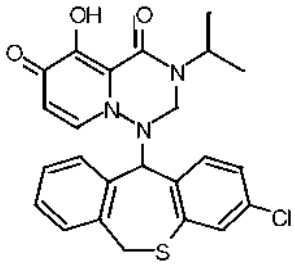
[Fórmula química 377]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,75-4,85 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,76 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,18-7,30 (3H, m), 7,35-7,46 (2H, m).

Ejemplo de referencia 327

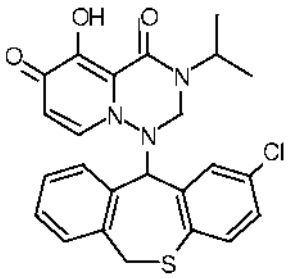
[Fórmula química 378]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,60 (H, d, J = 13,5 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,75-4,83 (2H, m), 5,10 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,1 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,33-7,36 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m).

Ejemplo de referencia 328

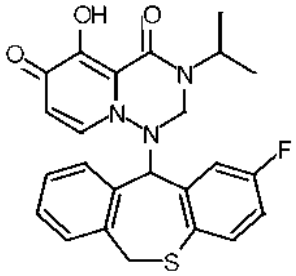
[Fórmula química 379]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,98 (0,4H, d, J = 7,2 Hz), 1,07 (2,6H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (2,6H, d, J = 6,9 Hz), 1,27 (0,4H, d, J = 0,6 Hz), 3,62 (0,9H, d, J = 13,2 Hz), 3,73 (0,1H, d, J = 13,8 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,77-4,88 (1H, m), 4,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,07 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,77 (0,1H, d, J = 7,5 Hz), 5,85 (0,9H, d, J = 7,8 Hz), 6,69-6,83 (1H, m), 6,98-7,07 (2H, m), 7,18 (2H, d, J = 7,8 Hz), 7,25-7,35 (2H, m), 7,40-7,45 (1H, m).

Ejemplo de referencia 329

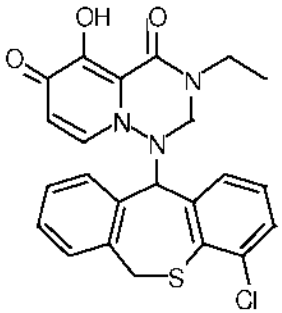
[Fórmula química 380]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,77-4,8 (1H, m), 4,82 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,06 (1H, s), 5,60 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 6,80-6,86 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 4,2 Hz, 9,0 Hz), 7,16-7,30 (3H, m), 7,35 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,40-7,45 (1H, m).

Ejemplo de referencia 330

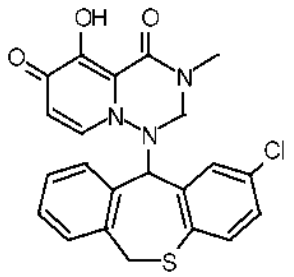
[Fórmula química 381]



RMN ^{1}H ($DMSO\text{-}d_6$) δ: 1,02 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,07-3,22 (1H, m), 3,44-3,59 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,47-5,76 (3H, m), 6,84-6,92 (1H, m), 6,92-6,99 (1H, m), 7,04 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,52 (6H, m).
EM: m/z = 454 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 331

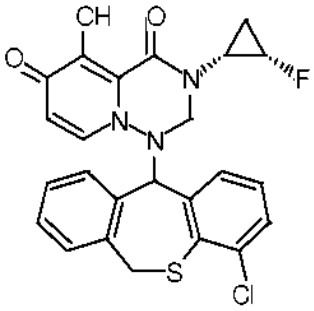
[Fórmula química 382]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,96 (0,79H, s), 3,00 (2,2H, s), 3,59 (0,75H, d, J = 13,2 Hz), 3,62 (0,25H, d, J = 13,8 Hz), 4,15 (0,25H, d, J = 13,2 Hz), 4,21 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 4,95-5,01 (2H, m), 5,07 (1H, s), 5,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,75-5,79 (1H, m), 5,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (0,36H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,83 (0,39H, d, J = 7,2 Hz), 7,01-7,46 (7,25H, m).

Ejemplo de referencia 332

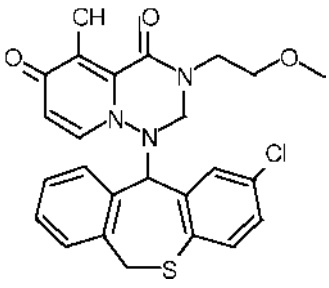
[Fórmula química 383]



EM: m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 333

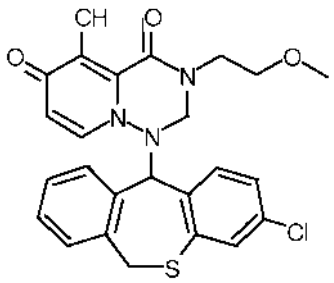
[Fórmula química 384]



EM: m/z = 484 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 334

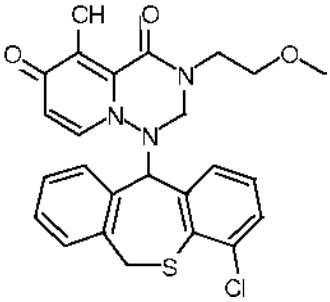
[Fórmula química 385]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,01-3,10 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,89 (2H, d, J = 13,4 Hz), 4,19 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,49 (1H, s), 5,58 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89-7,48 (8H, m), 11,36 (1H, s).

Ejemplo de referencia 335

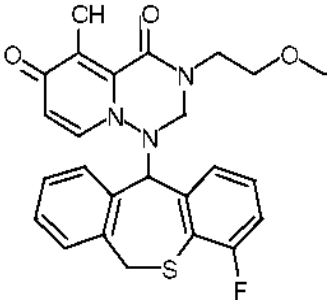
[Fórmula química 386]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,00-3,09 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,39 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,54 (1H, s), 5,65 (2H, m), 6,86-7,50 (8H, m), 11,54 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 336

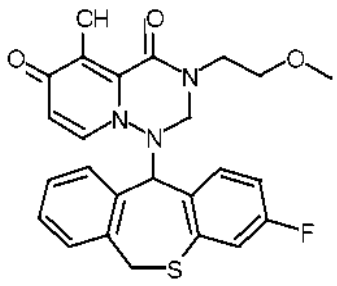
[Fórmula química 387]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,01-3,09 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,40 (2H, m), 3,87-3,94 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,54 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,78-7,50 (8H, m).
EM: m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 337

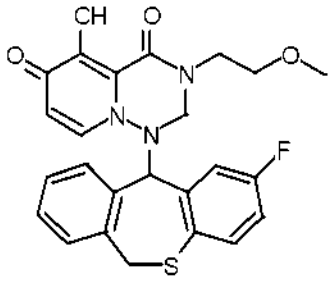
[Fórmula química 388]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,07 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,41 (2H, s), 3,89 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,91 (1H, m), 4,19 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,48 (1H, s), 5,61 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70-7,48 (9H, m).
EM: m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 338

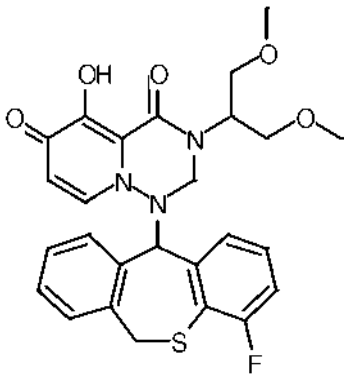
[Fórmula química 389]



EM: m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 339

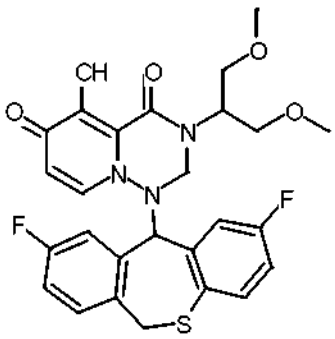
[Fórmula química 390]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,14 (3H, s), 3,18 (s, 3H), 3,50 (4H, m), 4,00 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,77 (1H, m), 4,95 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,56 (1H, s), 5,68 (2H, m), 7,14 (8H, m).
EM: m/z = 512 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 340

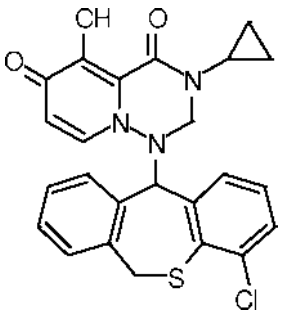
[Fórmula química 391]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,12 (3H, s), 3,20 (3H, s), 3,51 (4H, m), 3,96 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,75 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,50 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,54 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87-7,54 (8H, m).
EM: m/z = 530 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 341

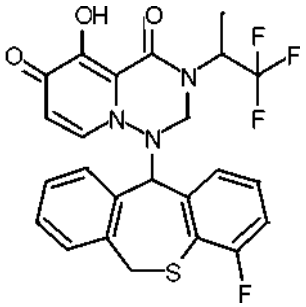
[Fórmula química 392]



EM: m/z = 466 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 342

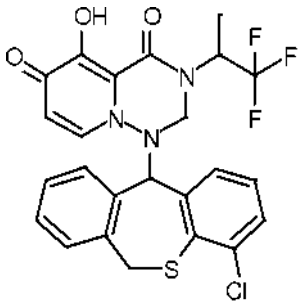
[Fórmula química 393]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 343

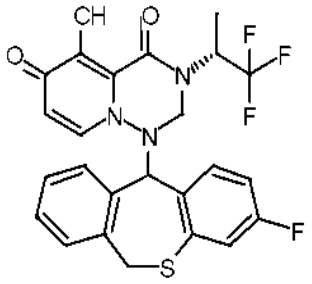
[Fórmula química 394]



EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 344

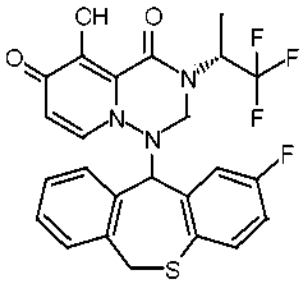
[Fórmula química 395]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 345

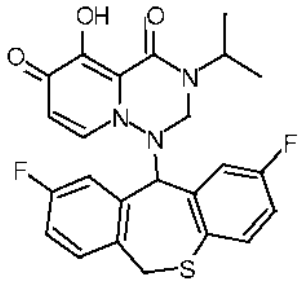
[Fórmula química 396]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 346

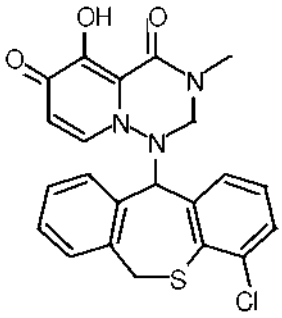
[Fórmula química 397]



EM: m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 347

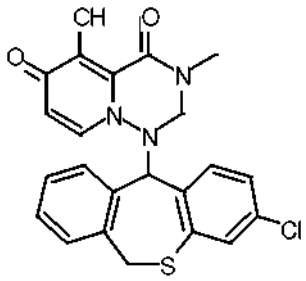
[Fórmula química 398]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,88 (0,60H, s), 2,99 (2,40H, s), 3,67 (0,80H, d, J = 13,8 Hz), 3,73 (0,20H, d, J = 14,1 Hz), 4,16 (0,20H, d, J = 11,1 Hz), 4,20 (0,80H, d, J = 12,9 Hz), 4,97 (0,80H, d, J = 12,9 Hz), 4,99 (0,20H, d, J = 15 Hz), 5,10 (0,20H, s), 5,18 (0,80H, s), 5,69 (0,80H, d, J = 13,5 Hz), 5,79 (0,20H, d, J = 7,8 Hz), 5,85 (0,80H, d, J = 7,5 Hz), 5,88 (0,20H, J = 13,5 Hz), 6,62-6,66 (1H, m), 6,75-6,85 (1H, m), 6,98 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,03-7,16 (0,5H, m), 7,19 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,24-7,39 (2,5H, m), 7,43-7,48 (1H, m).

Ejemplo de referencia 348

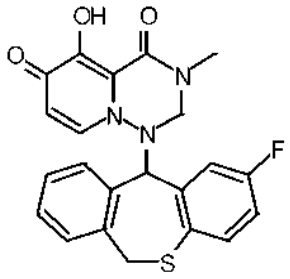
[Fórmula química 399]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,91 (0,75H, s), 2,99 (2,25H, s), 3,57 (0,75H, d, J = 13,8 Hz), 3,63 (0,25H, d, 13,8 Hz), 4,17 (0,25H, d, J = 12,9 Hz), 4,10 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 4,99 (0,75H, d, J = 12,9 Hz), 5,00 (0,25H, s), 5,01 (0,25H, d, J = 12,3 Hz), 5,10 (0,75H, s), 5,61 (0,75H, d, J = 13,5 Hz), 5,78 (0,25H, J = 7,5 Hz), 5,80 (0,25H, J = 15 Hz), 5,89 (0,75H, d, J = 7,5 Hz), 6,60 (0,75H, d, J = 8,4 Hz), 6,64 (0,25H, d, J = 7,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 2,1 Hz, 8,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04-7,21 (2H, m), 7,26-7,36 (2H, m), 7,41-7,47 (1H, m).

Ejemplo de referencia 349

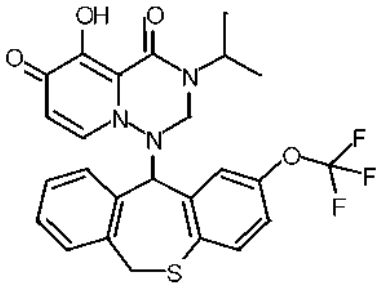
[Fórmula química 400]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,94 (0,66H, s), 3,00 (2,34H, s), 3,60 (0,78H, d, J = 13,5 Hz), 3,65 (0,22H, d, J = 3,8 Hz), 4,22 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,94-5,00 (1H, m), 5,06 (1H, s), 5,54 (0,78H, d, J = 13,2 Hz), 5,71 (0,22H, d, J = 13,8 Hz), 5,78 (0,22H, d, J = 7,5 Hz), 5,88 (0,78H, d, J = 7,8 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 9,0 Hz), 6,66 (0,22H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,88 (1H, m), 6,97-7,13 (2H, m), 7,16-7,21 (1H, m), 7,29-7,36 (2H, m), 7,41-7,46 (1H, m).

Ejemplo de referencia 350

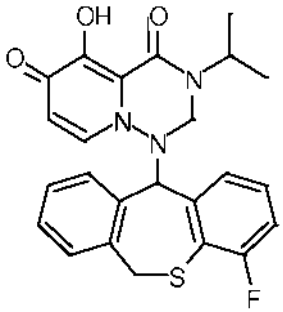
[Fórmula química 401]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,78-4,87 (1H, m), 5,10 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,08-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 13,5 Hz), 7,25-7,32 (1H, m), 7,35-7,37 (1H, m), 7,42-7,47 (1H, m).

Ejemplo de referencia 351

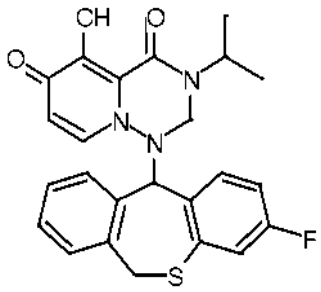
[Fórmula química 402]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,76-4,84 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,81 (1H, dd, J = 0,9 Hz, 7,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,76-6,83 (1H, m), 6,90 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07-7,11 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m).

Ejemplo de referencia 352

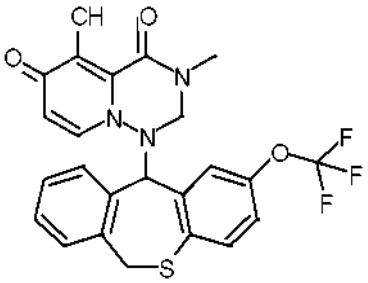
[Fórmula química 403]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,36 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,75-4,85 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48-6,55 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 5,4 Hz, 8,4 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 9,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 0,9 Hz), 7,5 Hz), 7,25-7,30 (1H, m), 7,32-7,36 (1H, m), 7,39-7,45 (1H, m).

Ejemplo de referencia 353

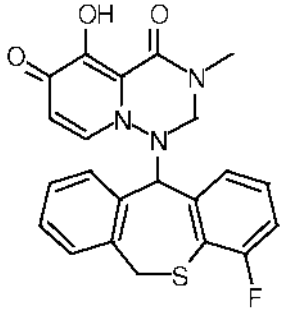
[Fórmula química 404]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,92 (0,66H, s), 3,01 (2,34H, s), 3,59 (0,78H, d, J = 13,5 Hz), 3,67 (0,22H, d, J = 13,8 Hz), 4,18 (0,22H, d, J = 13,2 Hz), 4,21 (0,78H, d, J = 12,9 Hz), 5,03 (1H, J = 12,9 Hz), 5,05 (0,22H, s), 5,10 (0,78H, s), 5,62 (0,78H, d, J = 13,5 Hz), 5,76-5,82 (0,44H, m), 5,87 (0,78H, d, J = 7,8 Hz), 6,62 (0,78H, s a), 6,68 (0,22H, d, J = 8,1 Hz), 6,85 (0,22H, d, J = 7,8 Hz), 6,98-7,04 (1,56H, m), 7,11-7,39 (3H, m), 7,44-7,49 (1H, m).

Ejemplo de referencia 354

[Fórmula química 405]

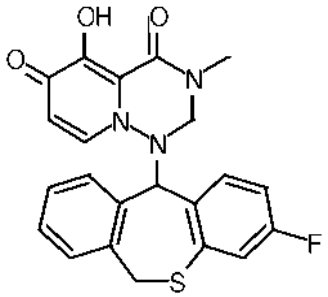


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,89 (0,48H, s), 3,00 (2,52H, s), 3,64 (0,84H, d, J = 13,5 Hz), 3,71 (0,16H, d, J = 13,8 Hz), 4,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,94 (0,84H, d, J = 12,9 Hz), 4,98 (0,16H, d, J = 12,9 Hz), 5,10 (0,16H, s), 5,19 (0,84H, s), 5,65 (0,84H, d, J = 7,5 Hz), 5,77-5,85 (1,32H, m), 6,52 (0,84H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (0,16H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-6,84 (1H,

m), 6,89-6,95 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,07-7,25 (1H, m), 7,29-7,38 (2H, m), 7,42-7,47 (1H, m).

Ejemplo de referencia 355

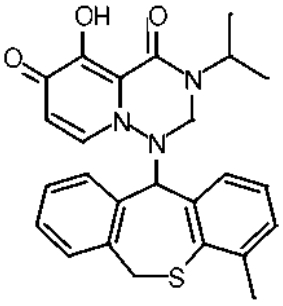
[Fórmula química 406]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,91 (0,48H, s), 3,00 (2,52H, s), 3,56 (d, J = 13,8 Hz), 3,62 (0,16H, d, J = 13,8 Hz), 4,18 (0,16H, d, J = 12,9 Hz), 4,20 (0,84H, d, J = 12,9 Hz), 4,96 (0,84H, d, J = 12,9 Hz), 4,98 (0,16H, d, J = 13,8 Hz), 5,03 (0,16H, s), 5,12 (0,84H, s), 5,64 (0,84H, d, J = 13,5 Hz), 5,78-5,87 (0,32H, m), 5,89 (0,84H, d, J = 7,8 Hz), 6,50-6,56 (0,84H, m), 6,63-6,69 (1,16H, m), 6,84 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 9,3 Hz),6,94-6,97 (0,16H, m), 7,02 (0,84H, d, J = 7,5 Hz), 7,13-7,23 (1H, m), 7,33-7,38 (2H, m), 7,42-7,47 (1H, m).

Ejemplo de referencia 356

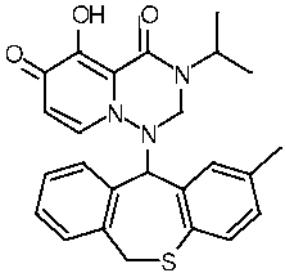
[Fórmula química 407]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,15 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,24 (3H, s), 3,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,38 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,76-4,85 (1H, m), 4,80 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,14 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,72 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,99 (1H, d, J = 6,9 Hz), 7,07 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17-7,27 (2H, m), 7,33-7,42 (2H, m).

Ejemplo de referencia 357

[Fórmula química 408]

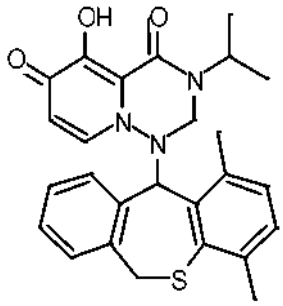


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,58 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,37 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,76-4,87 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,06 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,5 Hz),

6,54 (1H, s), 6,89 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 8,4 Hz), 6,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14-7,19 (1H, m), 7,22-7,28 (1H, m), 7,33-7,43 (2H, m).

Ejemplo de referencia 358

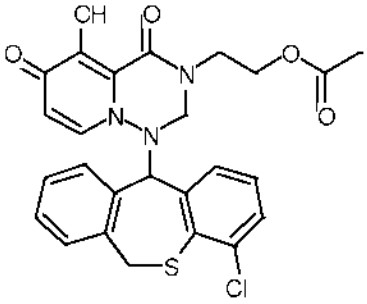
[Fórmula química 409]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,16 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,78-4,86 (1H, m), 4,88 (1H, 12,9 Hz), 5,49 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,83 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, J = 7,8 Hz), 7,16-7,40 (5H, m).

Ejemplo de referencia 359

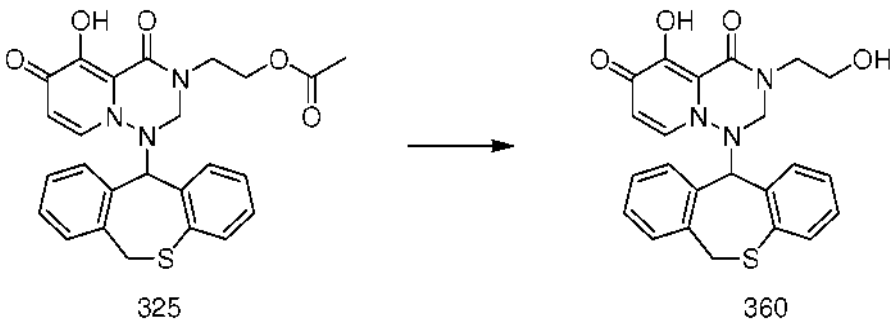
[Fórmula química 410]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,94 (3H, s), 3,07 (1H, m), 3,98-4,12 (4H, m), 4,25 (2H, d, J = 13,4 Hz), 5,13 (2H, d, J = 13,3 Hz), 5,56 (1H, s), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,68 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,87-7,51 (8H, m).

Ejemplo de referencia 360

[Fórmula química 411]



325 360

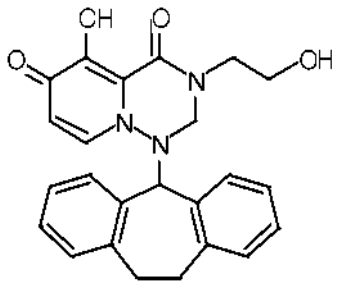
El compuesto 325 (46,0 mg, 0,0960 mmol) se disolvió en metanol (0,5 ml) y tetrahidrofurano (0,5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,241 ml, 0,482 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico diluido para acidificar la solución y la mezcla se extrajo con

cloroformo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al compuesto resultante 360 se le añadió n-hexano-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 33 mg de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,85-2,94 (1H, m), 3,52 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,98 (1H, td, J = 9,1, 4,5 Hz), 4,24 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,84 (1H, s a), 5,16 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,48 (1H, s), 5,65 (2H, m), 6,86-7,55 (9H, m).
EM: m/z = 436 $[M+H]^+$

Usando cuerpos de éster sintetizados de acuerdo con los ejemplos de referencia 107, 246 y 285 y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 320, se sintetizaron los compuestos 361 a 382.

Ejemplo de referencia 361

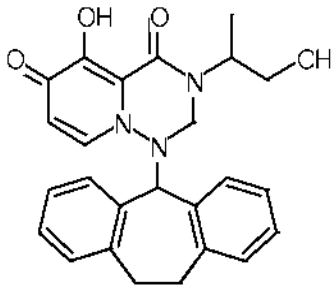
[Fórmula química 412]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,82 (3H, m), 3,49 (1H, s a), 3,71 (1H, dt, J = 16,7, 5,0 Hz), 4,03 (1H, t, J = 7,8 Hz), 4,08-4,15 (2H, m), 4,79 (1H, s a), 5,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,25 (1H, s), 5,51 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72-7,41 (9H, m).

Ejemplo de referencia 362

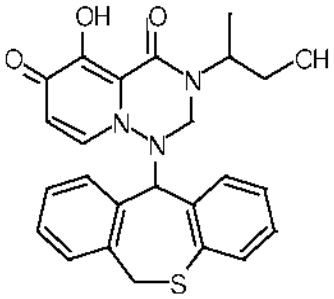
[Fórmula química 413]



EM: m/z = 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 363

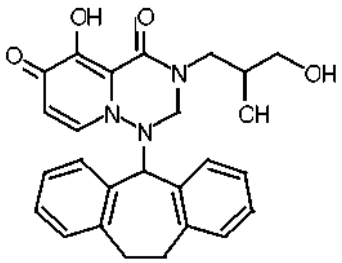
[Fórmula química 414]



EM: m/z = 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 364

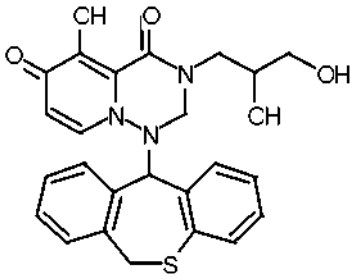
[Fórmula química 415]



EM: m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 365

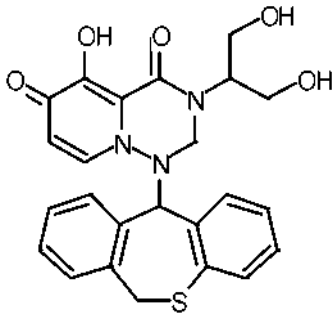
[Fórmula química 416]



EM: m/z = 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 366

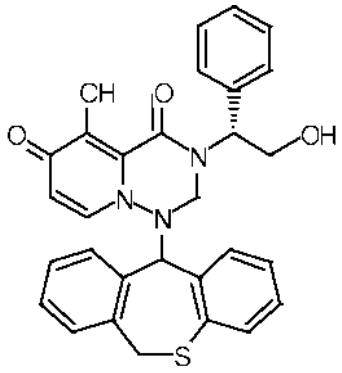
[Fórmula química 417]



EM: m/z = 466 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 367

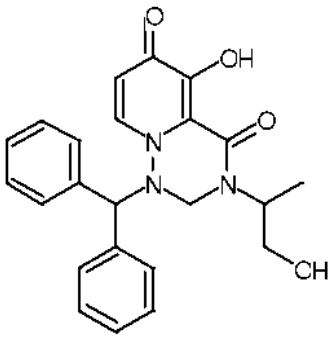
[Fórmula química 418]



EM: m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 368

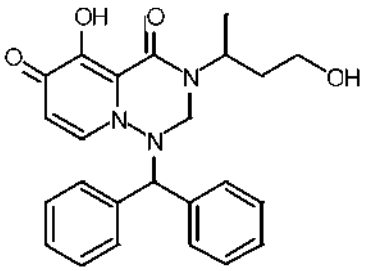
[Fórmula química 419]



EM: m/z = 406 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 369

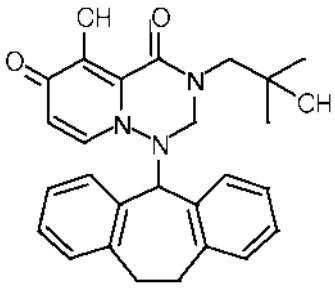
[Fórmula química 420]



EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 370

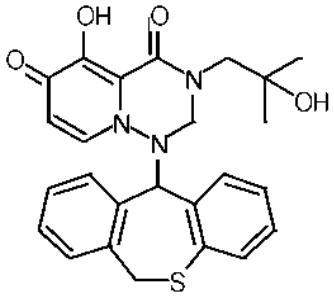
[Fórmula química 421]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, s), 1,24 (3H, s), 2,43 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,81-2,91 (1H, m), 2,96-3,10 (1H, m), 3,61-3,72 (1H, m), 4,02-4,14 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,42 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,95 (1H, s), 5,15 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,54-6,61 (2H, m), 6,86-6,94 (1H, m), 7,11-7,39 (8H, m). EM: m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 371

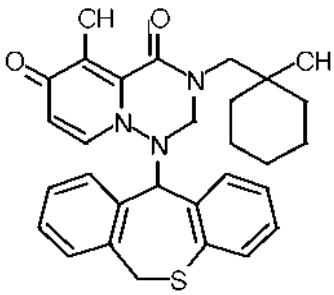
[Fórmula química 422]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, s), 1,26 (3H, s), 2,52 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,36 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,04 (1H, s), 5,23 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,76-6,84 (1H, m), 7,03-7,18 (5H, m), 7,27-7,47 (4H, m).
EM: m/z = 464 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 372

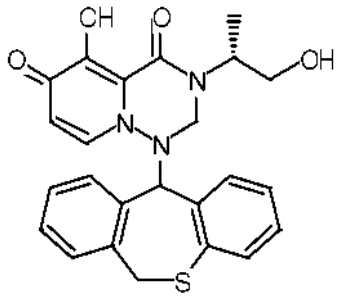
[Fórmula química 423]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21-1,68 (10H, m), 2,47 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,55 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,35 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,03 (1H, s), 5,25 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,76-6,84 (1H, m), 7,03 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,28-7,37 (2H, m), 7,37-7,46 (1H, m).
EM: m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 373

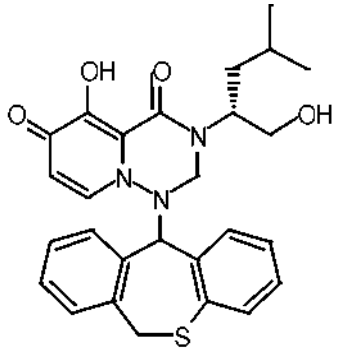
[Fórmula química 424]



EM: m/z = 450 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 374

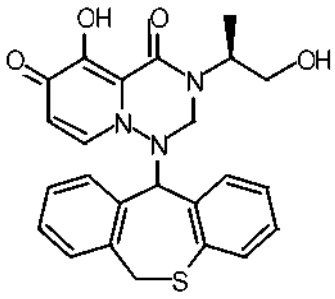
[Fórmula química 425]



EM: m/z = 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 375

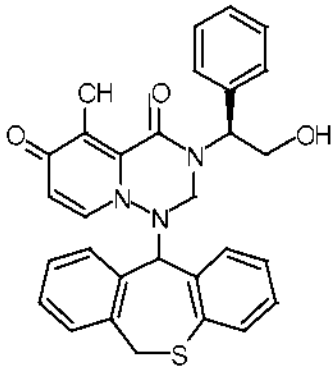
[Fórmula química 426]



EM: m/z = 445 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 376

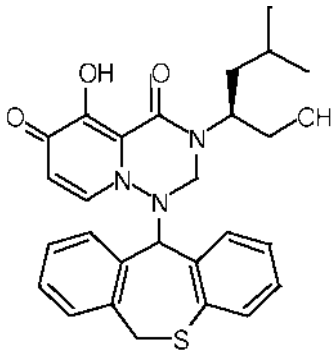
[Fórmula química 427]



EM: m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 377

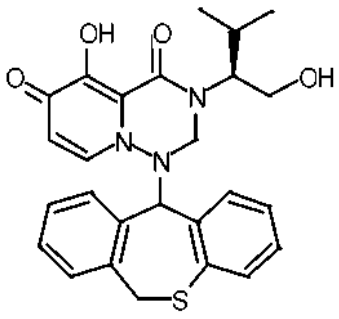
[Fórmula química 428]



EM: m/z = 492 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 378

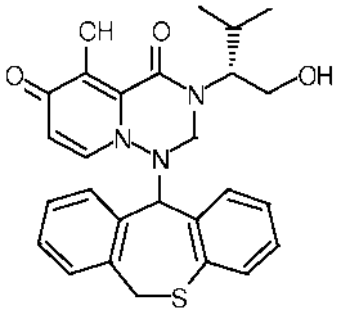
[Fórmula química 429]



EM: m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 379

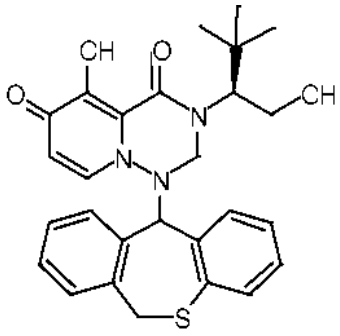
[Fórmula química 430]



EM: m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 380

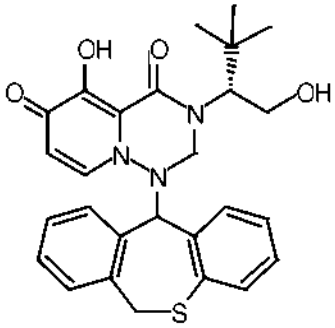
[Fórmula química 431]



EM: m/z = 492 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 381

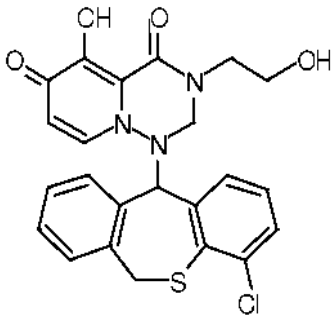
[Fórmula química 432]



EM: m/z = 492 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 382

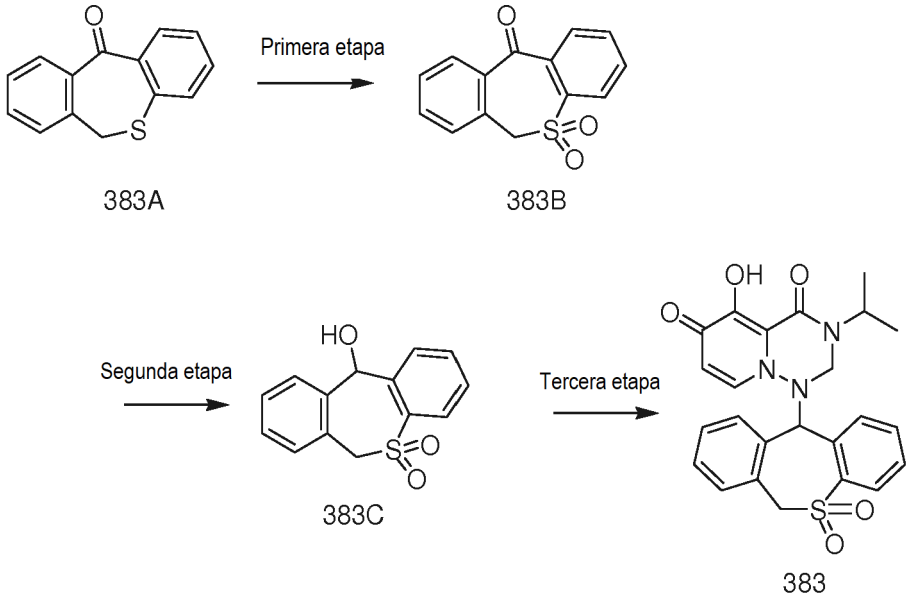
[Fórmula química 433]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,76-2,85 (1H, m), 3,58 (2H, m), 3,92 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,18 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,80 (1H, s a), 5,10 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,50-5,68 (3H, m), 6,87-7,52 (8H, m).

Ejemplo de referencia 383

[Fórmula química 434]



Primera etapa

El compuesto 383A (1,00 g, 4,42 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), se añadió mCPBA (2,67 g, 15,5 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de sulfito sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,06 g de un sólido de color blanco 383B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,81 (2H, s), 7,29-8,12 (6H, m).

Segunda etapa

Al compuesto 383B (1,05 g, 4,07 mmol) se le añadió metanol (11 ml), se añadió borohidruro sódico (185 mg, 4,88 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,01 g de un sólido de color blanco 383C.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,84 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,25 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,23 (1H, d, J = 3,7 Hz), 7,28-7,96 (8H, m).

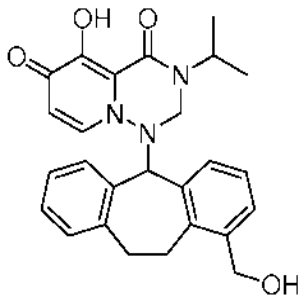
Tercera etapa

De acuerdo con el ejemplo de referencia 107, el compuesto 383 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 466 $[M+H]^+$.

Usando intermedios correspondientes a de 383A a 383C que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 383, se sintetizaron los compuestos 384 a 389.

Ejemplo de referencia 384

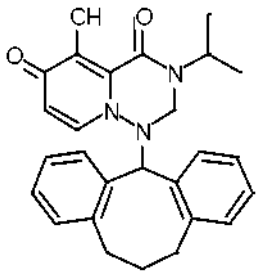
[Fórmula química 435]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12-1,25 (6H, m), 2,87-3,26 (3H, m), 3,42-3,67 (1H, m), 4,00-4,08 (1H, m), 4,28-4,35 (1H, m), 4,56-4,83 (3H, m), 5,10-5,30 (1H, m), 5,89-6,11 (1H, m), 6,55-6,63 (0,5H, m), 6,71-6,75 (0,5H, m), 6,84-6,94 (1H, m), 7,03-7,47 (4H, m), 8,18-8,20(0,5H, m), 8,48-8,49 (0,5H, m).

Ejemplo de referencia 385

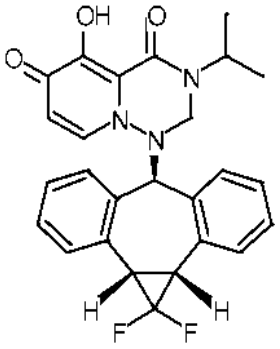
[Fórmula química 436]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,59 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,07-1,14 (4H, m), 1,19-1,28 (1H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,73-3,12 (3H, m), 4,71-4,81 (1H, m), 4,83 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,89 (1H, s), 6,89 (1H, m), 7,00-7,04 (2H, m), 7,08-7,18 (2H, m), 7,22-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,58-7,61 (1H, m), 7,79 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 386

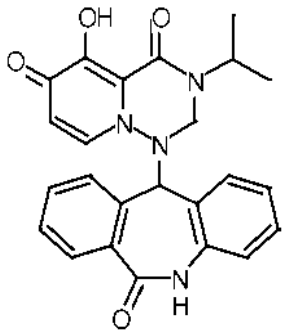
[Fórmula química 437]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,17 (3H, d, 6,9 Hz), 3,34(2H, d, J = 12,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,56-4,65 (1H, m), 4,85 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,93 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,77-6,81 (1H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,00-7,05 (1H, m), 7,21-7,29 (2H, m), 7,32-7,42 (3H, m).

Ejemplo de referencia 387

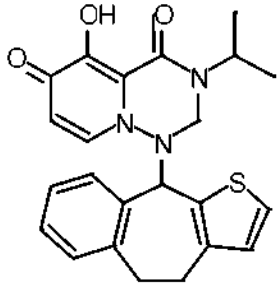
[Fórmula química 438]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,06-1,17 (6H, m), 4,02-4,17 (1H, m), 4,61-4,78 (2H, m), 5,16 (1H, d, J = 5,1 Hz), 5,72 (1H, t, J = 8,1 Hz), 6,54 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (0,5H, d, J = 7,8 Hz), 6,91-7,08 (2H, m), 7,16-7,47 (4H, m), 7,56-7,59 (1H, m), 8,00 (0,5H, J = 6,3 Hz), 8,09-8,12 (0,5H, m), 8,51 (0,5H, s), 8,68 (0,5H, s).

Ejemplo de referencia 388

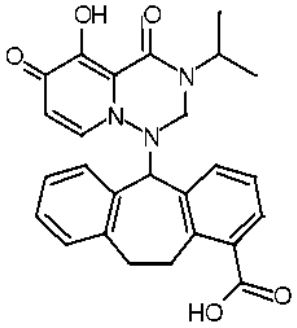
[Fórmula química 439]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,25 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,76-2,91 (2H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 4,17-4,33 (2H, m), 4,54-4,84 (2H, m), 5,18 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 5,1 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,32-7,38 (2H, m).

Ejemplo de referencia 389

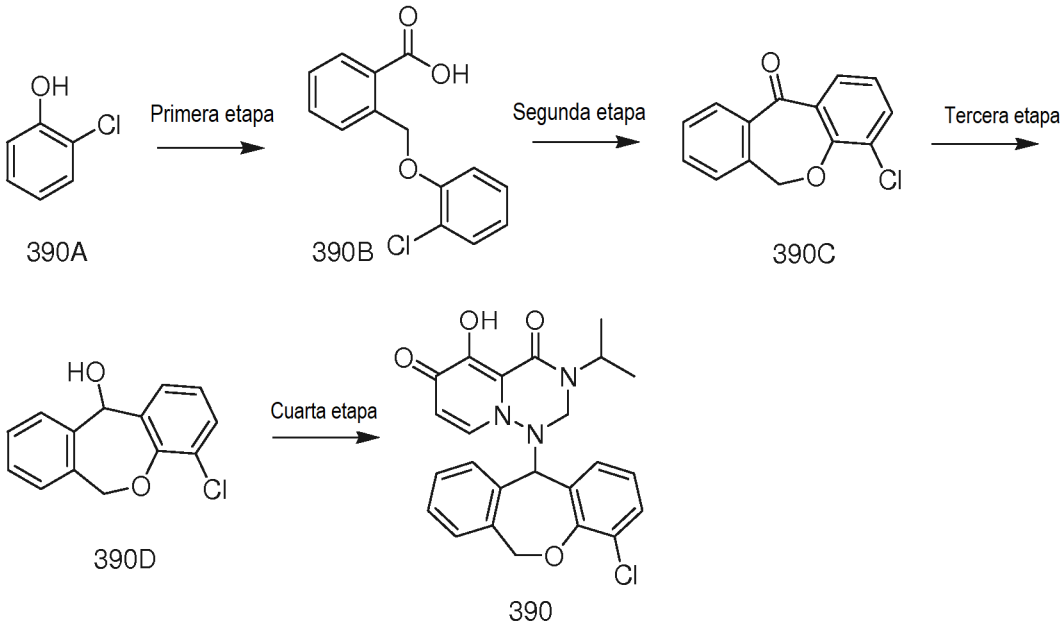
[Fórmula química 440]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,04-1,20 (6H, m), 2,83-3,02 (1H, m), 3,46-3,57 (1H, m), 3,75-3,85 (1H, m), 4,13-4,26 (1H, m), 4,32-4,50 (1H, m), 4,56-4,62 (1H, m), 4,89 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,36 (1H, s), 5,44-5,50 (1H, m), 6,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,95-6,98 (1H, m), 7,09-6,54 (5H, m).

Ejemplo de referencia 390

[Fórmula química 441]



Primera etapa

El compuesto 390A (14,8 g, 115 mmol) se añadió a metanol (200 ml), se añadió metóxido sódico (solución en metanol al 28 %, 22,2 g, 115 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 17,3 g de un sólido de color blanco. A 5,61 g del mismo se le añadió ftalida (5,00 g, 37,3 mmol) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico y el precipitado de color blanco generado se filtró. Este se disolvió en cloroformo, la solución se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-cloroformo-éter diisopropílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 2,44 g de un sólido de color pardo claro 390B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,61 (2H, s), 6,92 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,3, 1,3 Hz), 7,21 (1H, ddd, J = 8,7, 7,0, 1,2 Hz), 7,32-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, td, J = 7,6, 1,4 Hz), 7,92-7,99 (1H, m), 8,17 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz).

Segunda etapa

El compuesto 390B (2,44 g, 9,29 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml), se añadieron anhídrido trifluoroacético (1,44 ml, 10,2 mmol) y eterato de trifluoro de boro (0,235 ml, 1,86 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se lavó con ácido clorhídrico 1 N y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (4:1, v/v) para obtener 1,76 g de un sólido de color amarillo pálido 390C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,36 (2H, s), 7,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,43-7,66 (4H, m), 7,93 (1H, d, J = 6,5 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,1, 1,8 Hz).

Tercera etapa

Al compuesto 390C (1,76 g, 7,19 mmol) se le añadió metanol (20 ml), se añadió borohidruro sódico (327 mg, 8,63 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con diclorometano, la capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,44 g de un sólido de color blanco 390D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,75 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,18 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,69 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,89 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,93 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,19-7,43 (6H, m).

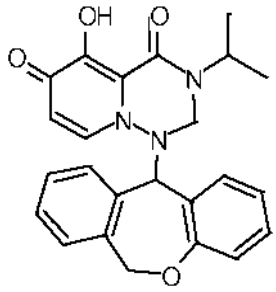
Cuarta etapa

De acuerdo con el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 107, se sintetizó el compuesto 390.
EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias e intermedios correspondientes a del 390A a 390D que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 390, se sintetizaron los compuestos 391 a 412.

Ejemplo de referencia 391

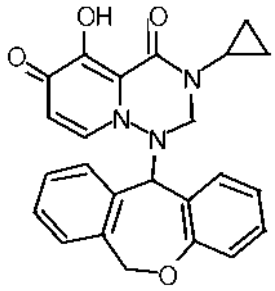
[Fórmula química 442]



EM: m/z = 418 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 392

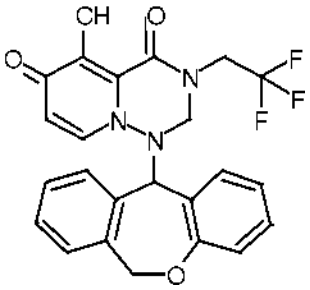
[Fórmula química 443]



EM: m/z = 416 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 393

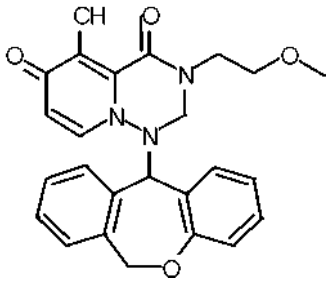
[Fórmula química 444]



EM: m/z = 458 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 394

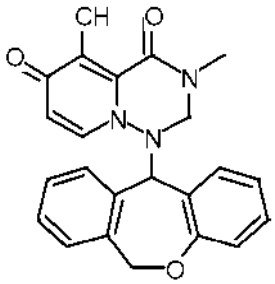
[Fórmula química 445]



EM: m/z = 434 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 395

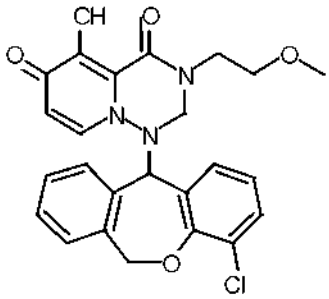
[Fórmula química 446]



EM: m/z = 390 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 396

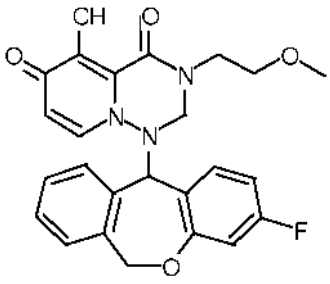
[Fórmula química 447]



EM: m/z = 468 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 397

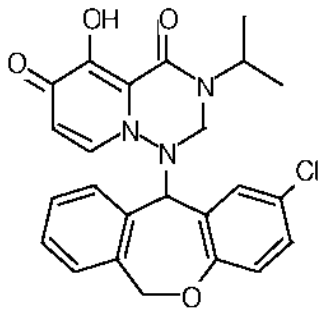
[Fórmula química 448]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 398

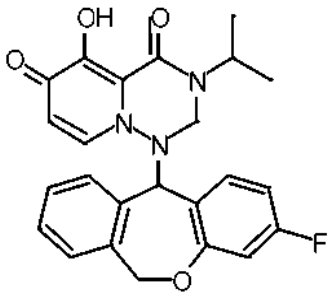
[Fórmula química 449]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12-1,32 (6H, m), 4,25 (0,52 H, d, J = 12,9 Hz), 4,41 (0,48 H, d, J = 13,2 Hz), 4,58-4,79 (2H, m), 4,92-5,03 (2H, m), 5,73 (0,48 H, d, J = 7,8 Hz), 5,89 (0,52 H, d, J = 7,8 Hz), 6,12 (0,48 H, d, J = 12 Hz), 6,46-6,58 (1,52 H, m), 6,74-6,78 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,10-7,14 (1H, m), 7,20-7,50 (4H, m).

Ejemplo de referencia 399

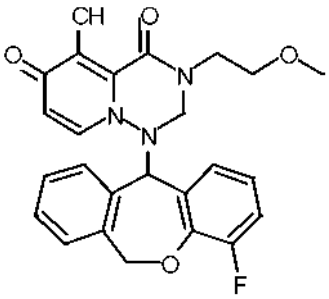
[Fórmula química 450]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12-1,31 (6H, m), 4,25 (0,75 H. d, J = 12,9 Hz), 4,43 (0,25 H, d, J = 12,9 Hz), 4,53-4,60 (0,50 H, m), 4,67-4,78 (1,5 H, m), 4,90-5,05 (2H. m), 5,70 (0,25 H, d, J = 7,8 Hz, 5,86 (0,75 H, d, J = 7,5 Hz), 6,18 (0,25 H, d, J = 13,5 Hz), 6,36-6,42 (0,75 H, m), 6,49-6,56 (2H, m), 6,69-6,80 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,10-7,19 (0,25 H, m), 7,21-7,50 (3,75 H, m).

Ejemplo de referencia 400

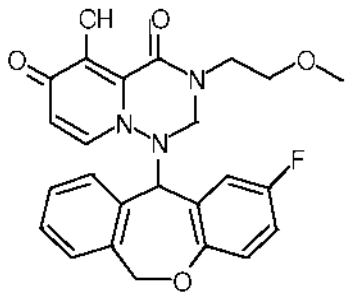
[Fórmula química 451]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 401

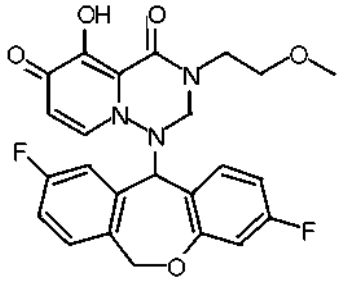
[Fórmula química 452]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 402

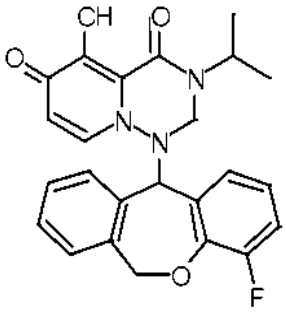
[Fórmula química 453]



EM: m/z = 470 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 403

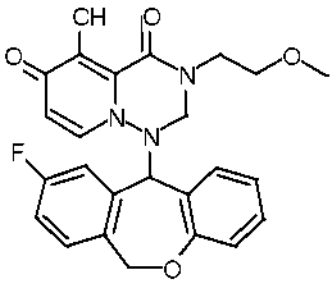
[Fórmula química 454]



EM: m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 404

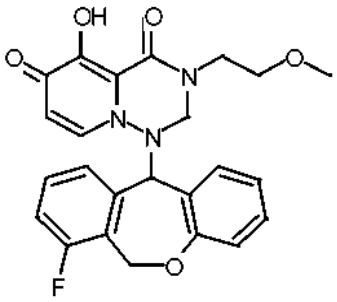
[Fórmula química 455]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 405

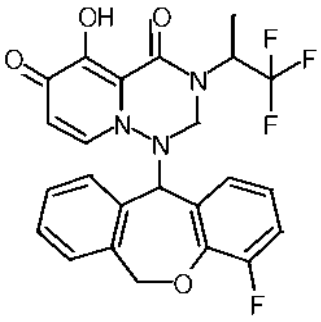
[Fórmula química 456]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 406

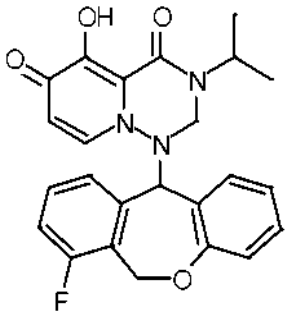
[Fórmula química 457]



EM: m/z = 490 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 407

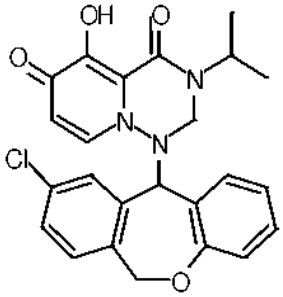
[Fórmula química 458]



EM: m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 408

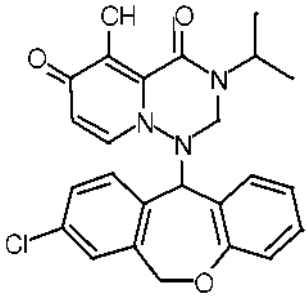
[Fórmula química 459]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 409

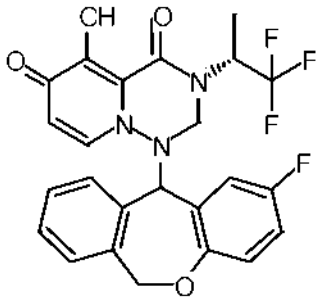
[Fórmula química 460]



EM: m/z = 452 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 410

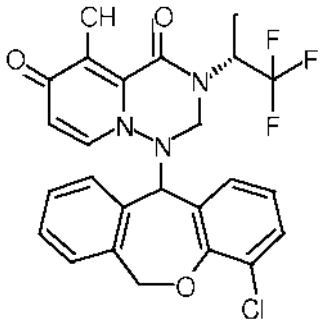
[Fórmula química 461]



EM: m/z = 490 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 411

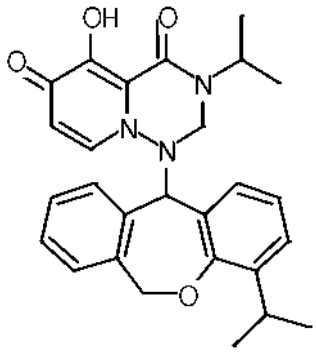
[Fórmula química 462]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 412

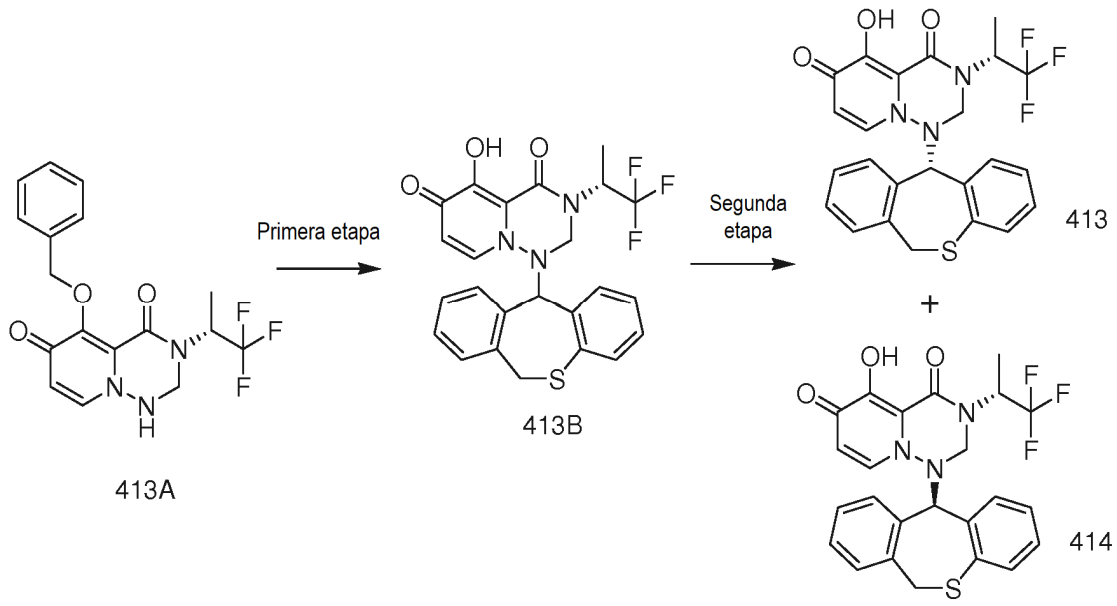
[Fórmula química 463]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,13-1,31 (12H, m), 3,28-3,37 (0,50H, m), 3,44-3,53 (0,50H, m), 4,29-4,36 (1H, m), 4,65-4,76 (2H, m), 4,98-5,05 (2H, m), 6,37 (0,5H, d, J = 12,9 Hz), 6,45 (0,5H, d, J = 7,5 Hz), 6,67 (0,5H, t, J = 7,8 Hz), 6,81 (0,5H, 7,8 Hz), 6,98-7,08 (2H, m), 7,14 (0,5Hm d, J = 7,8 Hz), 7,22-7,45 (2,5H, m).

Ejemplo de referencia 413, Ejemplo de referencia 414

[Fórmula química 464]



Primera etapa

El compuesto 413A (200 mg, 0,544 mmol) obtenido mediante el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 95 y 6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ol (124 mg, 0,554 mmol) se disolvieron en ácido acético (8 ml) y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (2 ml) con enfriamiento en agua. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener un producto en bruto de 413B.

Segunda etapa

El compuesto 413B obtenido en la primera etapa se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron ácido acético anhídrido (0,154 ml, 1,63 mmol), trietilamina (0,226 ml, 1,63 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina (cat.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación, el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v) y se resolvieron los diastereómeros. Estos se disolvieron en metanol (1 ml) y tetrahidrofurano (1 ml), respectivamente, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0,198 ml, 0,397 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua y la mezcla se acidificó con ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se le añadió acetato de etilo-éter dietílico y el residuo precipitado por fraccionamiento se filtró para obtener el compuesto 413 (22 mg) y el compuesto 414 (20 mg), respectivamente.

Ejemplo de referencia 413

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,12 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,60 (4H, m), 6,87-7,60 (9H, m).
EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

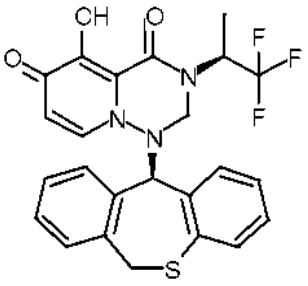
Ejemplo de referencia 414

EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

De acuerdo con el ejemplo de referencia 413, los compuestos 414 a 475 se sintetizaron usando el mismo procedimiento.

Ejemplo de referencia 415

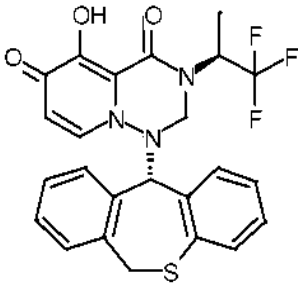
[Fórmula química 465]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,41 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,42-5,52 (1H, m), 5,62 (3H, m), 6,82-7,56 (9H, m).
EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 416

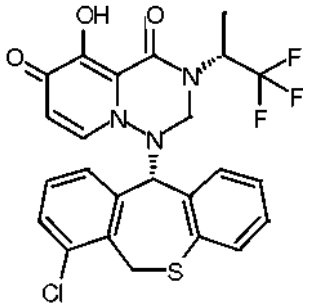
[Fórmula química 466]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,15 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,16 (1H, m), 5,29 (1H, s), 5,57 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,81-7,45 (9H, m).
EM: m/z = 488 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 417

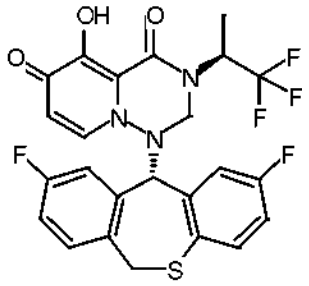
[Fórmula química 467]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,15 (1H, s), 5,47-5,65 (2H, m), 5,83 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,69 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,80-6,87 (1H, m), 7,07-7,24 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,9 Hz).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 418

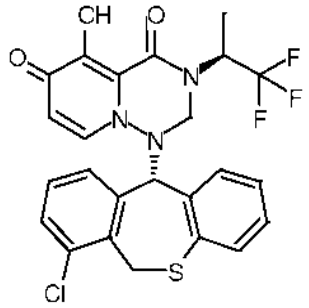
[Fórmula química 468]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,48 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,03 (1H, s), 5,28-5,45 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 6,79-6,86 (1H, m), 6,90 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,8, 5,2 Hz), 7,10 (1H, ddd, J = 8,1, 2,5, 1,2 Hz), 7,25 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5, 5,5 Hz).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 419

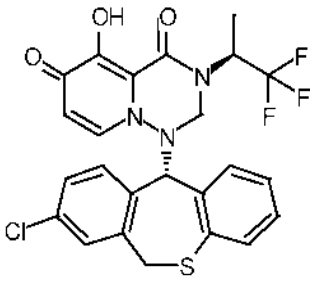
[Fórmula química 469]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,50 (3H, d, J = 7,1 Hz), 4,28 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,17 (1H, s), 5,26-5,44 (2H, m), 5,60-5,69 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,73-6,80 (1H, m), 7,01-7,21 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 8,0 Hz).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 420

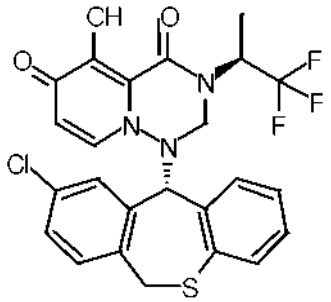
[Fórmula química 470]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,51 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,12 (1H, s), 5,28-5,44 (2H, m), 5,60-5,70 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,73-6,80 (1H, m), 7,00-7,06 (2H, m), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,31 (1H, d, J = 1,9 Hz).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 421

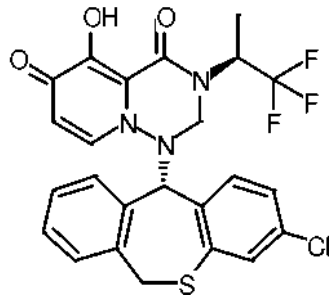
[Fórmula química 471]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,53 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,12 (1H, s), 5,30-5,48 (2H, m), 5,62-5,70 (2H, m), 6,71 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80-6,83 (1H, m), 7,07-7,11 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,22 (1H, s), 7,28 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,1 Hz).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 422

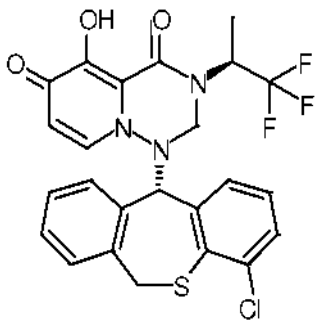
[Fórmula química 472]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,49 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,12 (1H, s), 5,29-5,39 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 7,04 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12-7,20 (2H, m), 7,23-7,27 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,36-7,44 (1H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 423

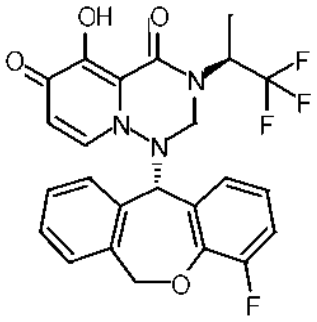
[Fórmula química 473]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,47 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,21 (1H, s), 5,27 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,30-5,40 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,75 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,73 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,25-7,29 (1H, m),7,32 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,37-7,45 (1H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 424

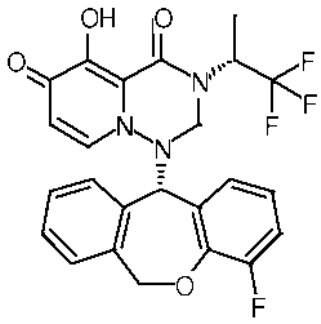
[Fórmula química 474]



EM: m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 425

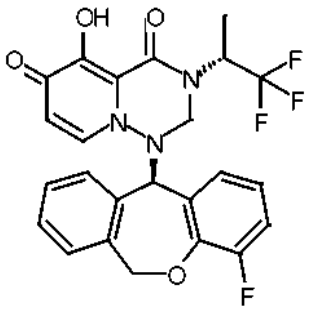
[Fórmula química 475]



EM: m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 426

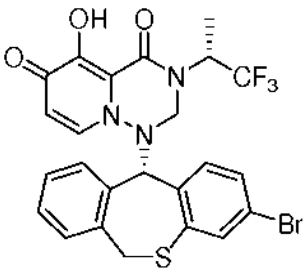
[Fórmula química 476]



EM: m/z = 490 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 427

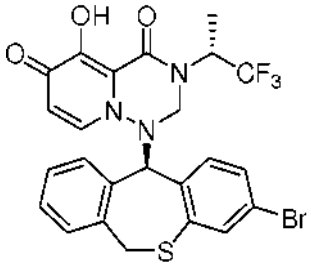
[Fórmula química 477]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,64 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,08 (1H, s), 5,51 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,93 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,58 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 2,0, 8,1 Hz), 7,18 (2H, m), 7,29 (1H, m), 7,37 - 7,45 (2H, m).

Ejemplo de referencia 428

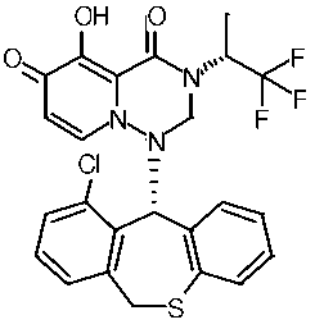
[Fórmula química 478]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,41 (3H, d, J = 7,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,06 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,16 (1H, s), 5,34 (1H, m), 5,63 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 1,8, 8,1 Hz), 7,16 - 7,41 (5H, m).

Ejemplo de referencia 429

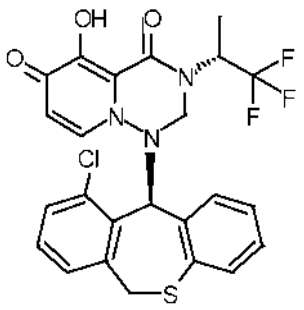
[Fórmula química 479]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,64 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,44-5,57 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,94 (1H, s), 6,78-6,91 (2H, m), 7,08-7,18 (3H, m), 7,28-7,38 (3H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 430

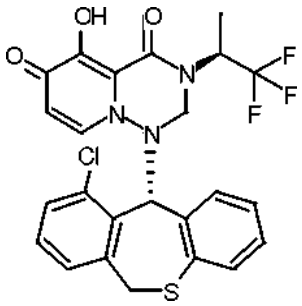
[Fórmula química 480]



EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 431

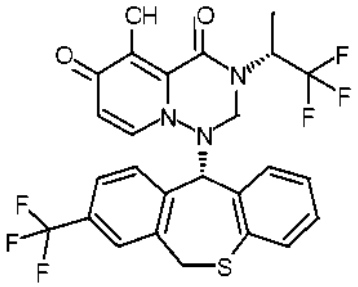
[Fórmula química 481]



EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 432

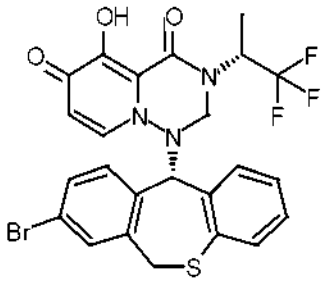
[Fórmula química 482]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,21 (1H, s), 5,46-5,60 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,82-6,89 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, s).
EM: m/z = 071 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 433

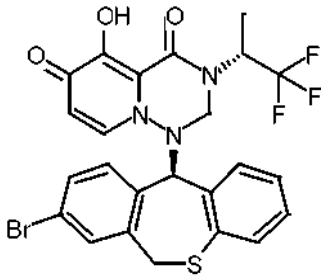
[Fórmula química 483]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,09 (1H, s), 5,46-5,60 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,84 (1H, dt, J = 10,0, 3,5 Hz), 7,04-7,14 (3H, m), 7,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,55 (1H, d, J = 1,9 Hz).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 434

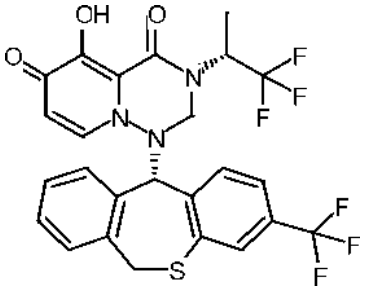
[Fórmula química 484]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,54 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,54 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,10 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,16 (1H, s), 5,31-5,45 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,77-6,84 (1H, m), 7,03-7,11 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,2, 2,0 Hz), 7,48 (1H, d, J = 2,0 Hz).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 435

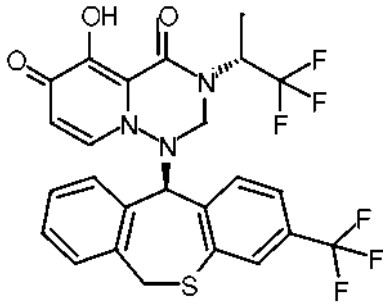
[Fórmula química 485]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,70 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,51 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,90 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,19 (1H, s), 5,44-5,58 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,86 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz), 7,15-7,22 (2H, m), 7,27-7,51 (4H, m).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 436

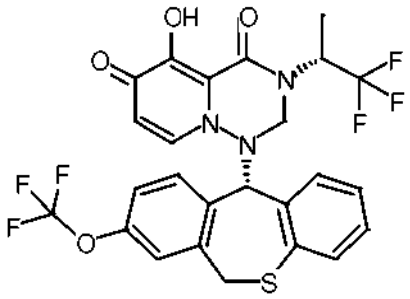
[Fórmula química 486]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,48 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,71 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,29 (1H, s), 5,32-5,46 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,91 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,20-7,29 (2H, m), 7,33-7,51 (4H, m).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 437

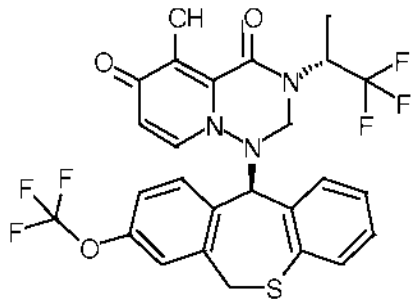
[Fórmula química 487]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,60 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,90 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,15 (1H, s), 5,47-5,59 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,80-6,88 (1H, m), 7,07-7,26 (6H, m).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 438

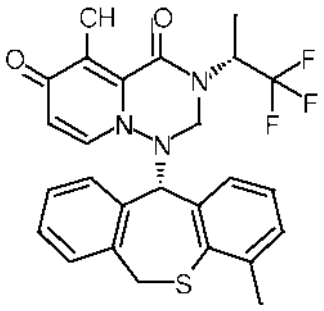
[Fórmula química 488]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,57 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,05 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,23 (1H, s), 5,32-5,47 (1H, m), 5,70 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,77 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,87 (1H, m), 7,04-7,26 (6H, m).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 439

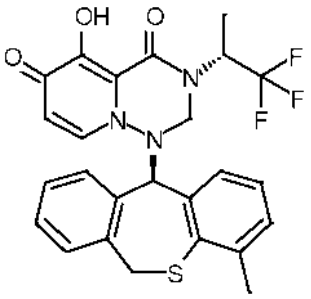
[Fórmula química 489]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,29 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,54 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,18 (1H, s), 5,50-5,62 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,78 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,23 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,28-7,34 (1H, m), 7,39-7,51 (2H, m).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 440

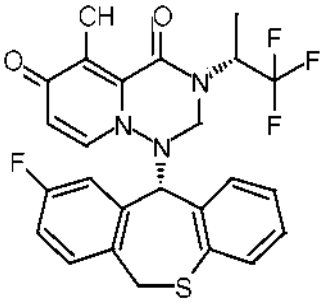
[Fórmula química 490]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,27 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,61 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,27 (1H, s), 5,31-5,44 (1H, m), 5,75 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,67 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,77 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,21-7,47 (5H, m).
EM: m/z = 433 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 441

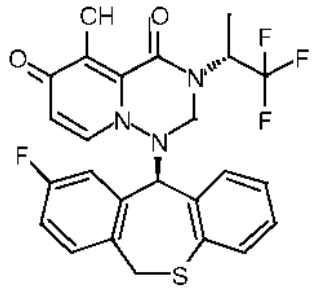
[Fórmula química 491]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,08 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,56 (4H, dm), 6,84-7,54 (8H, m).

Ejemplo de referencia 442

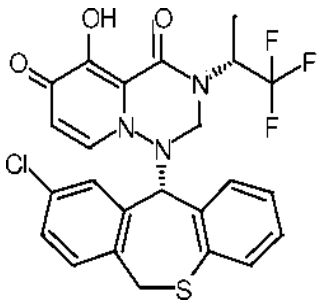
[Fórmula química 492]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,37 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,21 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,22 (1H, m), 5,38 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,87-7,57 (8H, m).

Ejemplo de referencia 443

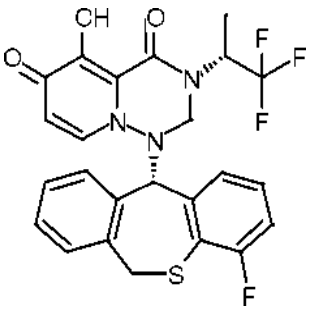
[Fórmula química 493]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,54 (4H, m), 7,29 (8H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 444

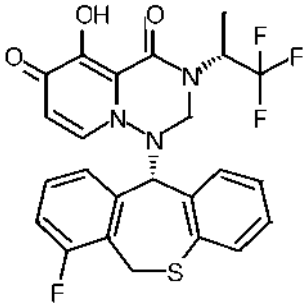
[Fórmula química 494]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,13 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,2 Hz), 4,40 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,44 (1H, m), 5,62-5,71 (3H, m), 6,82-7,56 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 445

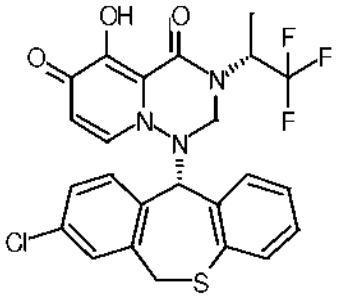
[Fórmula química 495]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,23 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,14 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,60 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,10 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,48 (1H, d, J = 15,6 Hz) 5,49 (1H, m), 5,69 (1H, d, J = 7,9 Hz), 5,70 (1H, s), 6,89-7,47 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 446

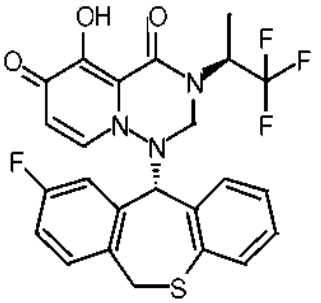
[Fórmula química 496]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,57 (4H, m), 6,87-7,61 (8H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 447

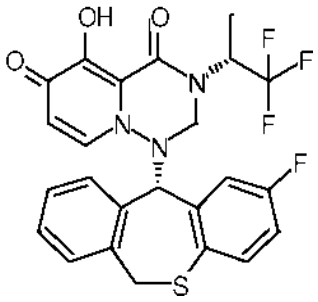
[Fórmula química 497]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,41 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,21 (1H, d, J = 14,4 Hz), 5,22 (1H, m), 5,39 (1H, s), 5,52 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,88-7,57 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 448

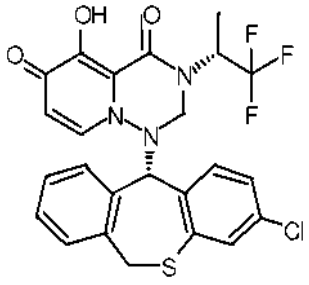
[Fórmula química 498]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,12 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,46-5,68 (3H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 449

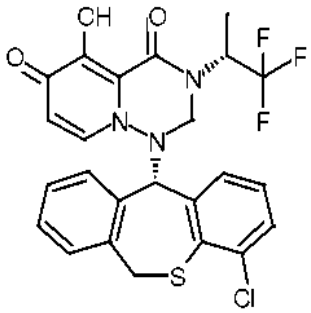
[Fórmula química 499]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,40 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,46 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,64 (1H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,94-7,55 (8H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 450

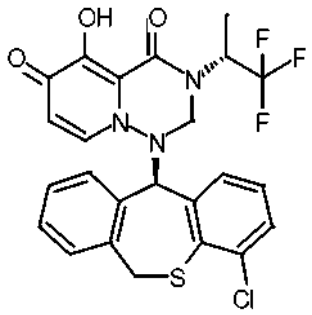
[Fórmula química 500]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,41 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,46 (1H, m), 5,69 (3H, m), 6,88-7,57 (8H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 451

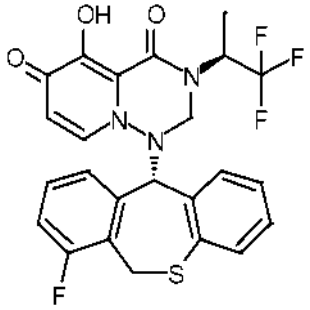
[Fórmula química 501]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,14 (1H, t, J = 12,6 Hz), 5,15 (1H, m), 5,42 (1H, s), 5,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,8 Hz) , 6,88-7,44 (8H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 452

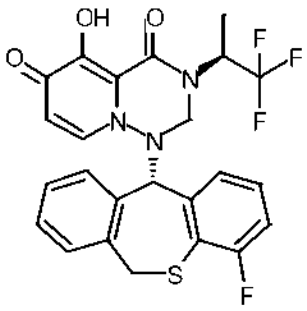
[Fórmula química 502]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,14 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,57 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,14 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,15 (1H, m), 5,30 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,40 (1H, s), 5,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89-7,38 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 453

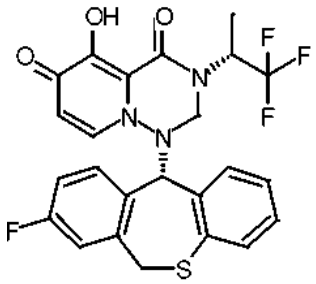
[Fórmula química 503]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,40 (3H, d, J = 7,4 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,18 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,46 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,89-7,52 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 454

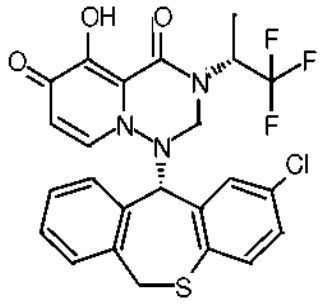
[Fórmula química 504]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,89 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,44-5,66 (4H, m), 6,83-7,63 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 455

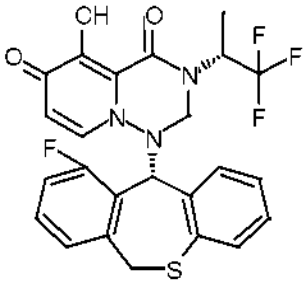
[Fórmula química 505]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,47 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,68 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,07-7,54 (8H, m).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 456

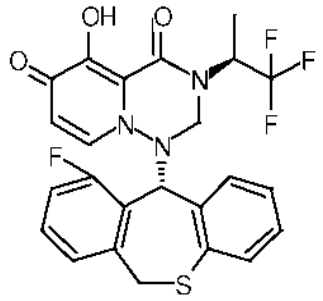
[Fórmula química 506]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,13 (5H, d, J = 6,3 Hz), 4,00 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,49-5,69 (4H, m), 6,84-7,51 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 457

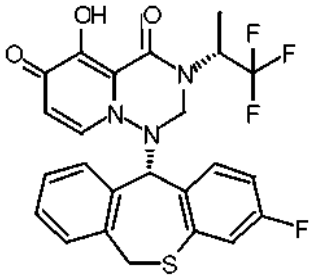
[Fórmula química 507]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,40 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,02 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,20 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,26 (1H, m), 5,67 (3H, m), 7,18 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 458

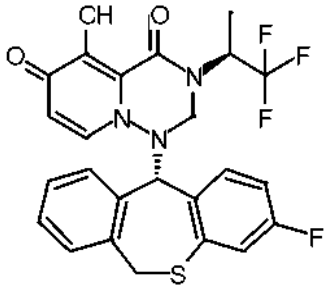
[Fórmula química 508]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,91 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,45 (1H, m), 5,62 (1H, s), 5,63 (1H, t, J = 13,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,71-7,55 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 459

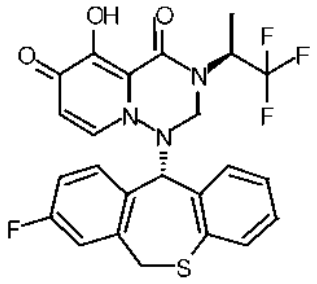
[Fórmula química 509]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,39 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,95 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,19 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,20 (1H, m), 5,41 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,76 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,72-7,50 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 460

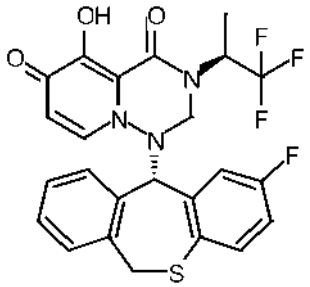
[Fórmula química 510]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,94 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,50 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,17 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,18 (1H, m), 5,39 (1H, s), 5,60-5,69 (2H, m), 6,87-7,42 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 461

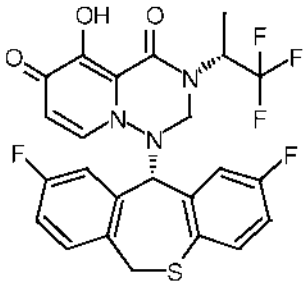
[Fórmula química 511]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,91 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,15 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,16 (1H, m), 5,41 (1H, s), 5,47 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,00-7,45 (8H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 462

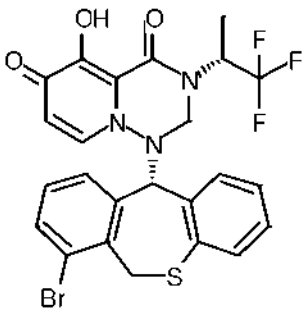
[Fórmula química 512]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,97 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,09 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,50 (1H, m), 5,51 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,65 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,85-7,55 (7H, m).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 463

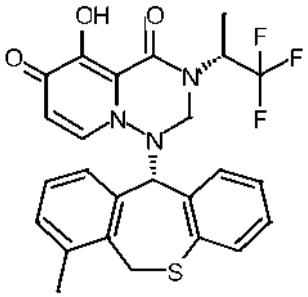
[Fórmula química 513]



EM: m/z = 568 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 464

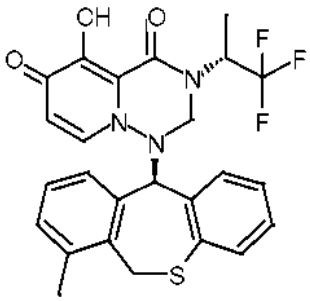
[Fórmula química 514]



EM: m/z = 502 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 465

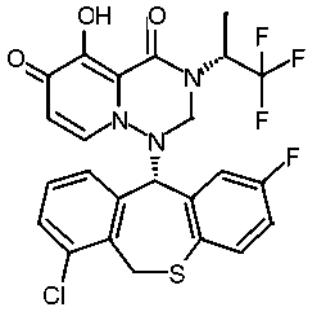
[Fórmula química 515]



EM: m/z = 502 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 466

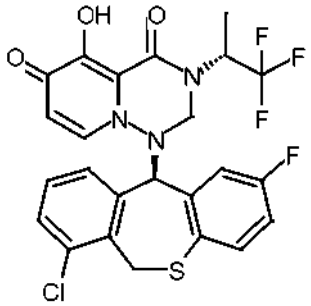
[Fórmula química 516]



EM: m/z = 540 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 467

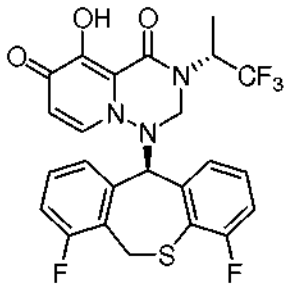
[Fórmula química 517]



EM: m/z = 540 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 468

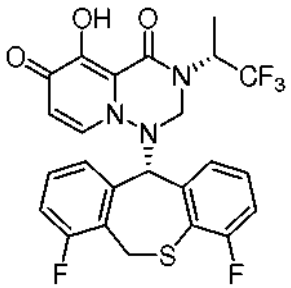
[Fórmula química 518]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 5,8 Hz), 4,20 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,29-5,42 (3H, m), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,60 (1H, m), 6,79-7,01 (3H, m), 7,19-7,28 (4H, m).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 469

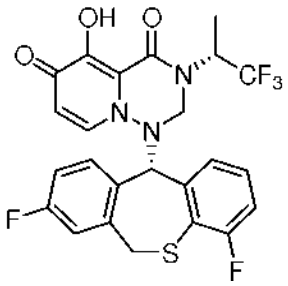
[Fórmula química 519]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,6 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,22 (1H, s), 5,37 (1H, dd, J = 2,1, 13,9 Hz), 5,52 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 7,6), 6,55 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,96 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,19-7,30 (4H, m).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 470

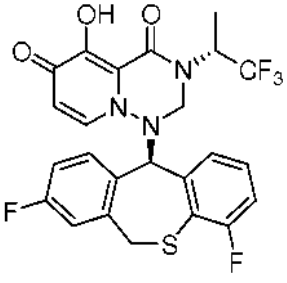
[Fórmula química 520]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,18 (1H, s), 5,50 (1H, m), 5,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,91-7,01 (2H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,10-7,20 (3H, m).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 471

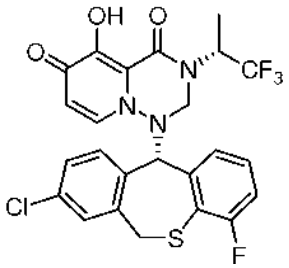
[Fórmula química 521]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,02 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,26 (1H, s), 5,38 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,81 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,57 (1H, m), 6,81 (1H, m), 6,91 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 2,6, 8,2 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 2,6, 8,7 Hz), 7,17 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,6 Hz).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 472

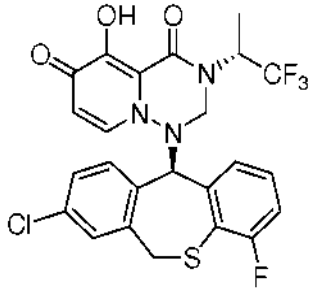
[Fórmula química 522]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,17 (1H, s), 5,52 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,54 (1H, m), 6,83 (1H, m), 6,95 (1H, m), 7,11-7,14 (2H, m), 7,23-7,29 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 2,0 Hz).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 473

[Fórmula química 523]

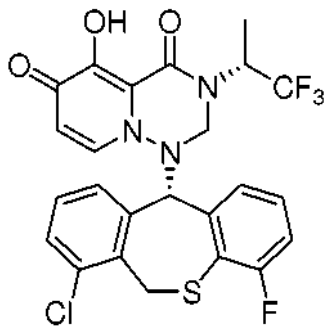


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,04 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,25 (1H, s), 5,38 (1H, m), 5,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,58 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,13 (1H, m), 7,19 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,24-7,29 (2H, m), 7,34 (1H, d, J = 2,2 Hz).

EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 474

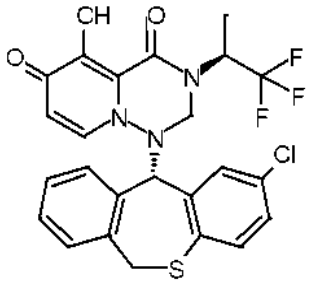
[Fórmula química 524]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 4,40 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,59 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,02 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,31 (1H, s), 5,39 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,58 (1H, m), 6,82 (1H, m), 6,92 (1H, m), 7,10 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J = 3,7, 7,9 Hz), 7,20-7,26 (2H, m), 7,51 (1H, m). EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 475

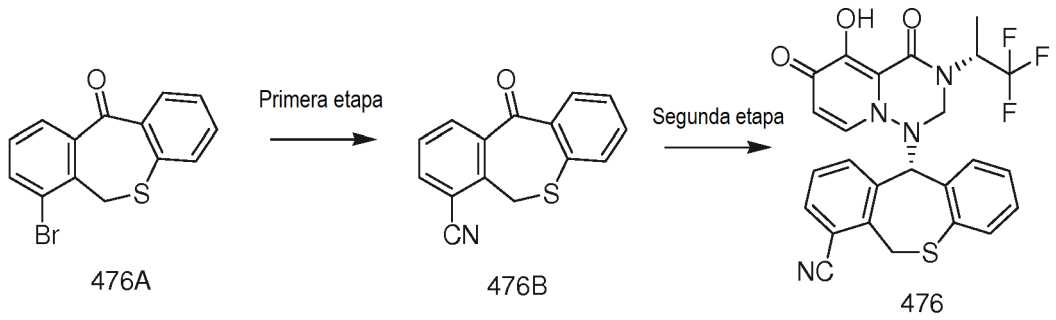
[Fórmula química 525]



EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 476

[Fórmula química 526]



Primera etapa

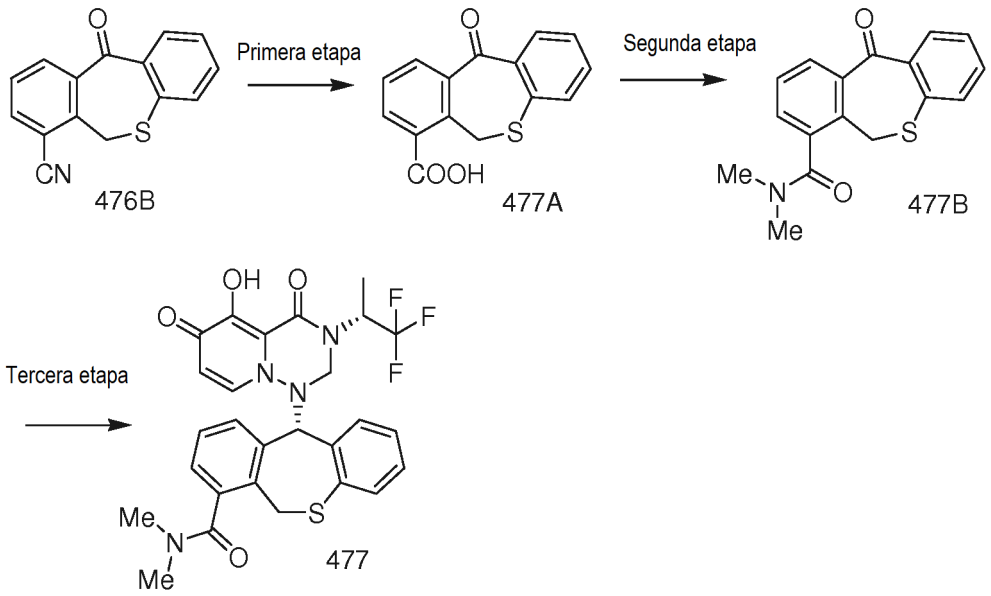
El compuesto 476A (3,00 g, 9,83 mmol) sintetizado por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia se disolvió en dimetilformamida (30 ml), se añadió cianuro de cobre (I) (2,64 g, 29,5 mmol) y la mezcla se agitó a 150 °C durante 7 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró con celite. Al filtrado se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1 : 1, v/v). Al compuesto resultante se le añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,81 g de un sólido de color blanco 476B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,29 (2H, s), 7,28-7,48 (4H, m), 7,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

Segunda etapa

De acuerdo con el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 107, se sintetizó el compuesto 476.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,01 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,65 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,04 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,45 (1H, t, J = 8,1 Hz), 5,66 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,74 (1H, s), 5,84 (1H, d, J = 14,0 Hz), 6,87-7,93 (7H, m).
EM: m/z = 513 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 477

[Fórmula química 527]



Primera etapa

Al compuesto 476B (859 mg, 3,42 mmol) se le añadió ácido sulfúrico concentrado (13 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y a 60 °C durante 2 horas. La solución de reacción se añadió a agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 387 mg de un sólido de color amarillo pálido. Al compuesto resultante se le añadió metanol (10 ml), se añadió una solución acuosa 10 N de hidróxido sódico (6 ml) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 5 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se lavó con diclorometano. A la capa acuosa se le añadió ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 296 mg de un sólido de color amarillo 477A.

Segunda etapa

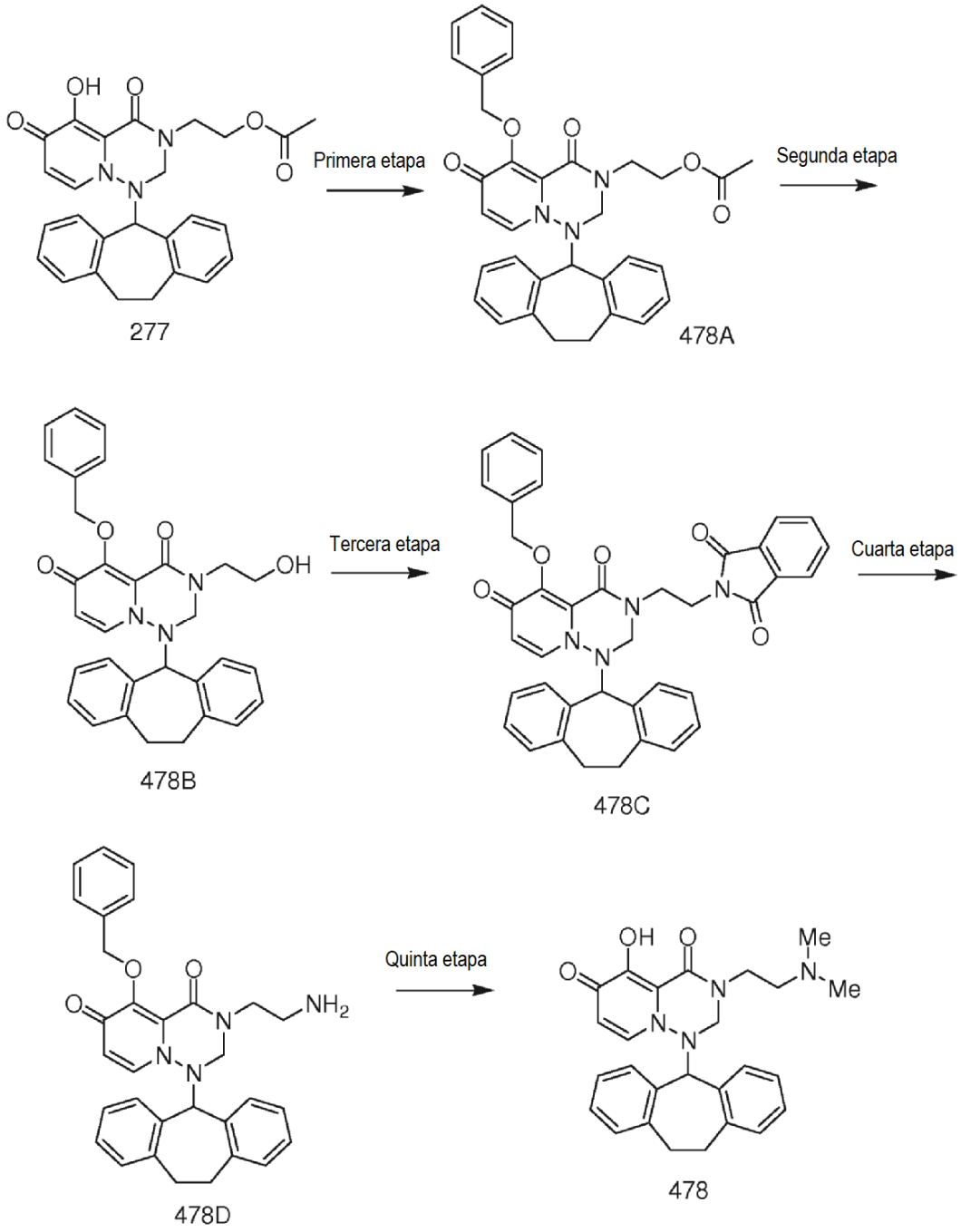
El compuesto 477A (179 mg, 0,662 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en diclorometano (4 ml), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (108 mg, 1,32 mmol), EDCI (190 mg, 0,993 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (89,0 mg, 0,662 mmol) y trietilamina (0,3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1 : 1, v/v), para obtener 170 mg de una sustancia gomosa incolora 477B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,99 (3H, s), 3,23 (3H, s), 4,08 (2H, s), 7,28-7,44 (5H, m), 7,58 (1H, t, J = 4,4 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,1, 1,5 Hz).

Tercera etapa

De acuerdo con el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 107, se sintetizó el compuesto 477.
EM: m/z = 559 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 478

[Fórmula química 528]



Primera etapa

El compuesto 277 (971 mg, 2,11 mmol) se disolvió en dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato de cesio (2,75 g, 8,45 mmol) y bromuro de bencilo (0,753 ml, 6,34 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La solución de reacción se vertió en agua, después se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se le añadió diclorometano-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 740 mg de un sólido de color blanco 478A.

Segunda etapa

El compuesto 478A (740 mg, 1,35 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml) y metanol (7 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (3,37 ml, 6,73 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico diluido para acidificar la solución, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida para obtener 618 mg de un sólido de color blanco 478B.
EM: m/z = 508 $[M+H]^+$

Tercera etapa

El compuesto 478B (505 mg, 0,995 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron trifenilfosfina (391 mg, 1,49 mmol), ftalimida (220 mg, 1,49 mmol) y éster diisopropílico de ácido azodicarboxílico (0,290 ml, 1,49 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Al compuesto resultante se le añadió diclorometano-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 578 mg de un sólido de color blanco 478C.
EM: m/z = 637 $[M+H]^+$

Cuarta etapa

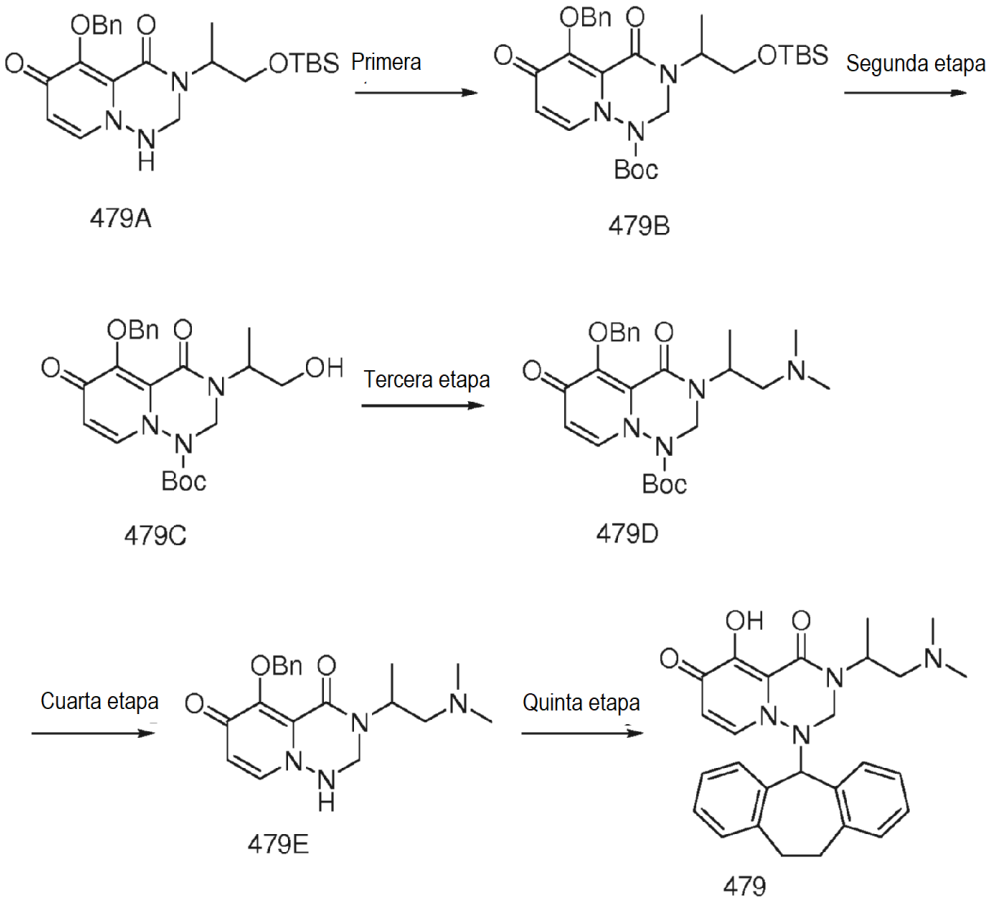
Al compuesto 478C (667 mg, 1,05 mmol) se le añadió etanol (10 ml), se añadió hidrato de hidrazina (0,254 ml, 5,24 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se añadió cloroformo, los insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Al compuesto resultante se le añadió diclorometano-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 462 mg de un sólido de color blanco 478D.
EM: m/z = 507 $[M+H]^+$

Quinta etapa

Al compuesto 478D (100 mg, 0,197 mmol) se le añadió ácido fórmico (1,0 ml) y una solución acuosa de formalina (1,0 ml) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v), para obtener 56 mg de una sustancia oleosa incolora. Este compuesto se disolvió en ácido acético (2,0 ml), se añadió ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) gota a gota y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa de bicarbonato sódico y se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al producto en bruto resultante se le añadió diclorometano-acetato de etilo-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 12 mg de un sólido de color blanco 478.
EM: m/z = 445 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 479

[Fórmula química 529]



Primera etapa

A una solución en diclorometano (50 ml) del compuesto 479A (5,25 g, 11,8 mmol) sintetizado de acuerdo con el ejemplo de referencia 95, DIPEA (6,20 ml, 35,5 mmol) y Boc_2O (5,17 g, 23,7 mmol) se le añadió DMAP (434 mg, 3,55 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Después de concentrar la solución de reacción a presión reducida, el residuo se disolvió en acetato de etilo. La solución se lavó secuencialmente con solución acuosa 0,5 N de ácido clorhídrico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 5,22 g del compuesto 479B en forma de un aceite.
EM: m/z = 544 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en THF (340 ml) del compuesto 479B (29,7 g, 102 mmol) y ácido acético (29,7 g, 102 mmol) le se añadió TBAF (solución en THF 1 M, 23,6 g, 310 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y agua y se separó la capa de acetato de etilo, se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo diclorometano-éter, para obtener 2,76 g del compuesto 479C.
EM: m/z = 430 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una suspensión en acetato de etilo (20 ml) del compuesto 479C (500 mg, 1,16 mmol) se le añadió IBX (652 mg, 2,33 mmol) y la mezcla se calentó con agitación durante 3 horas. Después de diluir la solución de reacción con acetato de etilo, los insolubles se filtraron y el filtrado resultante se lavó secuencialmente con una solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y agua y se secó con sulfato sódico. Después del disolvente se eliminó por destilación y el

aceite resultante se disolvió en THF (5 ml), se añadieron dimetilamina (solución en THF 2 M, 0,873 ml, 1,75 mmol) y NaBH(OAc)3 (370 mg, 1,75 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Después de se añadió solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico a la solución de reacción con enfriamiento en hielo, la mezcla se hizo básica con una solución acuosa de bicarbonato sódico. Este se extrajo con cloroformo y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (93 : 7, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 437 mg del compuesto 479D en forma de una sustancia amorfa.
EM: m/z = 457 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

El compuesto 479D (430 mg, 0,942 mmol) se disolvió en ácido acético (10 ml) y la solución se calentó con agitación durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (95 : 5, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 330 mg del compuesto 479E en forma de un aceite.
EM: m/z = 357 $[M+H]^+$.

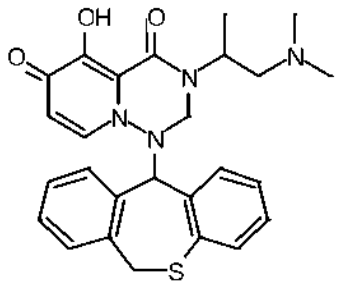
Quinta etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 479E (50 mg, 0,140 mmol) y dibenzosuberol (29,5 mg, 0,140 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,5 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y agua, a continuación, la capa acuosa se separó y se neutralizó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La extracción se realizó usando la capa de acetato de etilo y el extracto se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo éter, para obtener 17,0 mg del compuesto 479.
EM: m/z = 354 $[M+H]^+$.

De acuerdo con el ejemplo de referencia 478 o el ejemplo de referencia 479, los compuestos se sintetizaron como los compuestos de los ejemplos de referencia 480 a 490 usando el mismo procedimiento.

Ejemplo de referencia 480

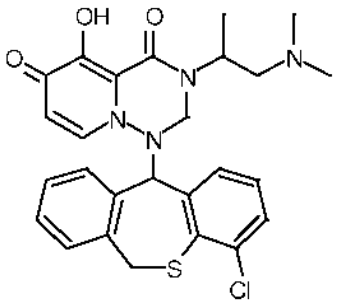
[Fórmula química 530]



EM: m/z = 477 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 481

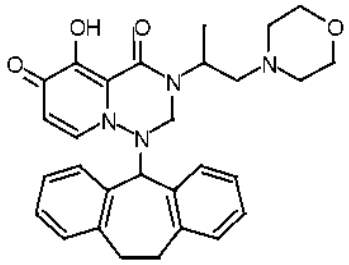
[Fórmula química 531]



EM: m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 482

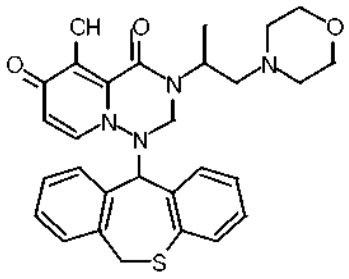
[Fórmula química 532]



EM: m/z = 501 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 483

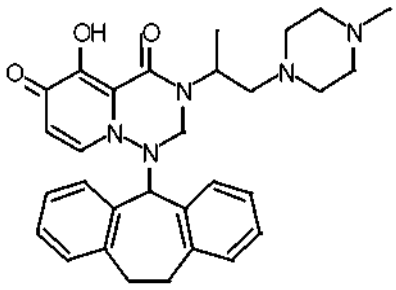
[Fórmula química 533]



EM: m/z = 519 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 484

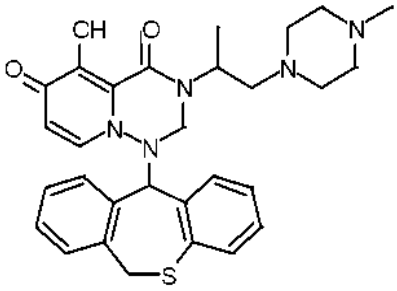
[Fórmula química 534]



EM: m/z = 514 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 485

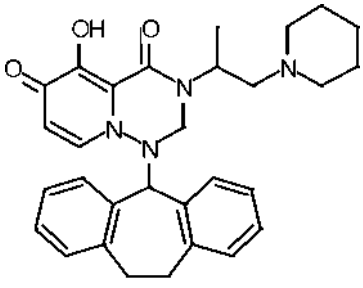
[Fórmula química 535]



EM: m/z = 532 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 486

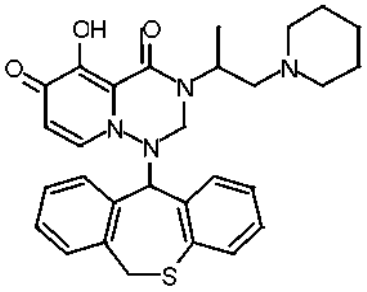
[Fórmula química 536]



EM: m/z = 499 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 487

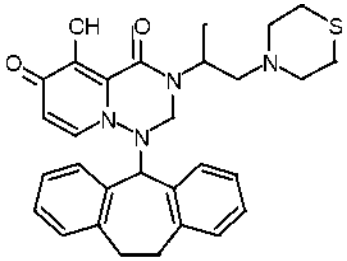
[Fórmula química 537]



EM: m/z = 517 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 488

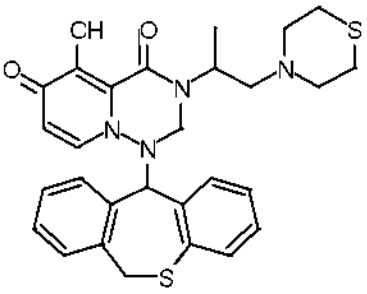
[Fórmula química 538]



EM: m/z = 517 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 489

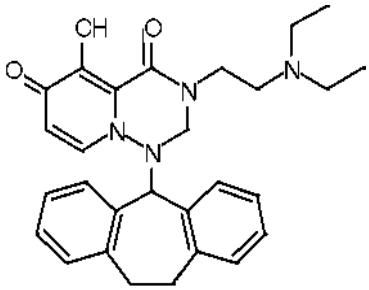
[Fórmula química 539]



EM: m/z = 535 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 490

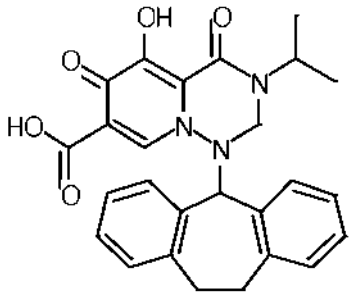
[Fórmula química 540]



EM: m/z = 473 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 491

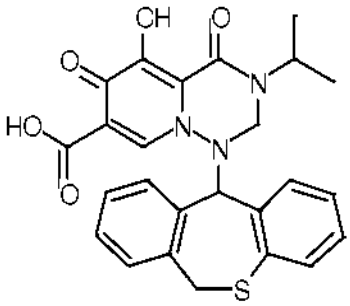
[Fórmula química 541]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 65 y el ejemplo de referencia 107, el compuesto 491 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,10 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,12 (3H, d, J = 4,6 Hz), 2,82-3,06 (2H, m), 3,56 (1H, d, J = 17,8 Hz), 4,26 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,31 (1H, m), 4,51-4,60 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,39 (1H, s), 6,74-7,52 (8H, m).
EM: m/z = 460 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 492

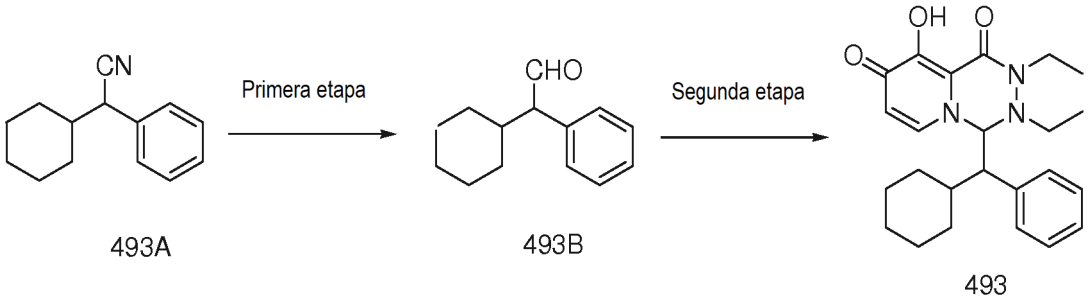
[Fórmula química 542]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 65 y el ejemplo de referencia 107, el compuesto 492 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 478 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 493

[Fórmula química 543]



493A 493B 493

Primera etapa

Una solución en diclorometano (5 ml) del compuesto 493A (258 mg, 1,30 mmol) se enfrió a -50 °C y se añadió gota a gota una solución en tolueno (1 M, 1,96 ml) de DIBAL-F1 durante 5 minutos mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 1 hora, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, a continuación, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y los insolubles se retiraron por filtración. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 148 mg del compuesto 493B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,03-1,44 (5H, m), 1,63-1,83 (5H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 3,25 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,4 Hz), 7,16-7,19 (2H, ms), 7,27-7,38 (3H, m), 9,69 (1H, d, J = 3,5 Hz).

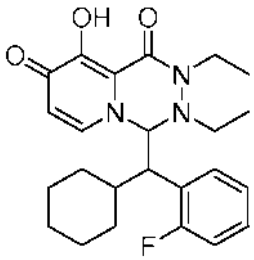
Segunda etapa

De acuerdo con el ejemplo de referencia 177, el compuesto 493 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 410 $[M+H]^+$

Usando aldehídos que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias e hidrazinas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias y de acuerdo con el ejemplo de referencia 493, se sintetizaron los compuestos 494 a 505.

Ejemplo de referencia 494

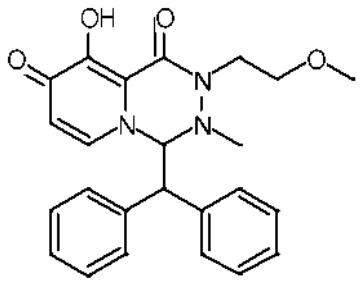
[Fórmula química 544]



EM: m/z = 428 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 495

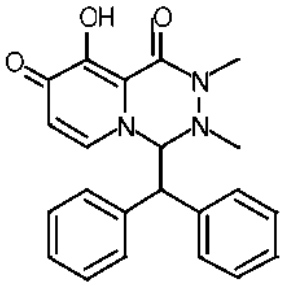
[Fórmula química 545]



EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 496

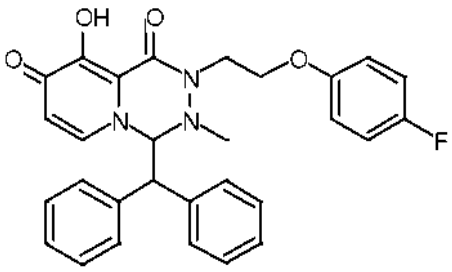
[Fórmula química 546]



EM: m/z = 376 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 497

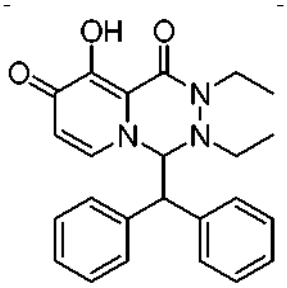
[Fórmula química 547]



EM: m/z = 500 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 498

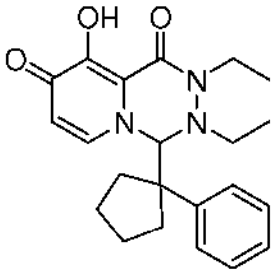
[Fórmula química 548]



EM: m/z = 404 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 499

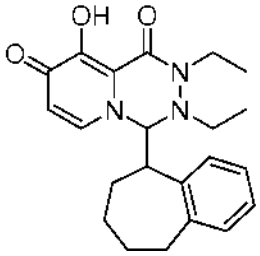
[Fórmula química 549]



EM: m/z = 382 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 500

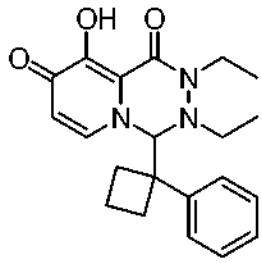
[Fórmula química 550]



EM: m/z = 382 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 501

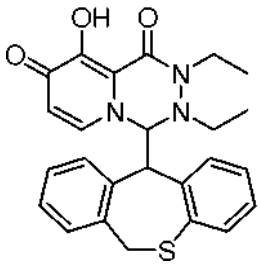
[Fórmula química 551]



EM: m/z = 368 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 502

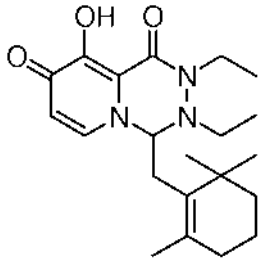
[Fórmula química 552]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 0,94 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,3 Hz), 2,87-2,94 (2H, m), 3,10-3,22 (1H, m), 3,79-3,89 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 16,9 Hz), 4,17 (1H, d, J = 16,8 Hz), 4,28 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,54 (2H, t, J = 8,1 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,95-7,33 (6H, m), 7,66 (1H, dd, J = 5,3, 3,6 Hz).
EM: m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 503

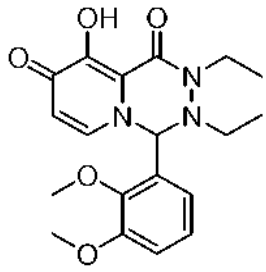
[Fórmula química 553]



EM: m/z = 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 504

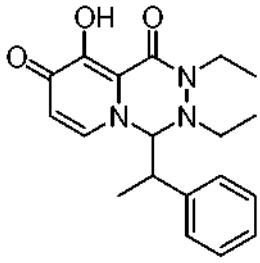
[Fórmula química 554]



EM: m/z = 374 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 505

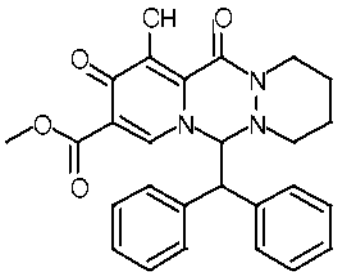
[Fórmula química 555]



EM: m/z = 342 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 506

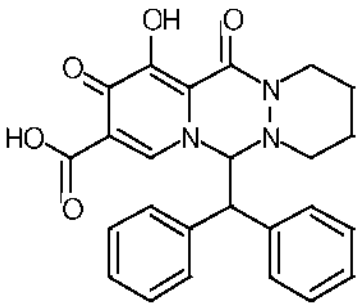
[Fórmula química 556]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 177, usando el compuesto 65B, el compuesto 506 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 470 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 507

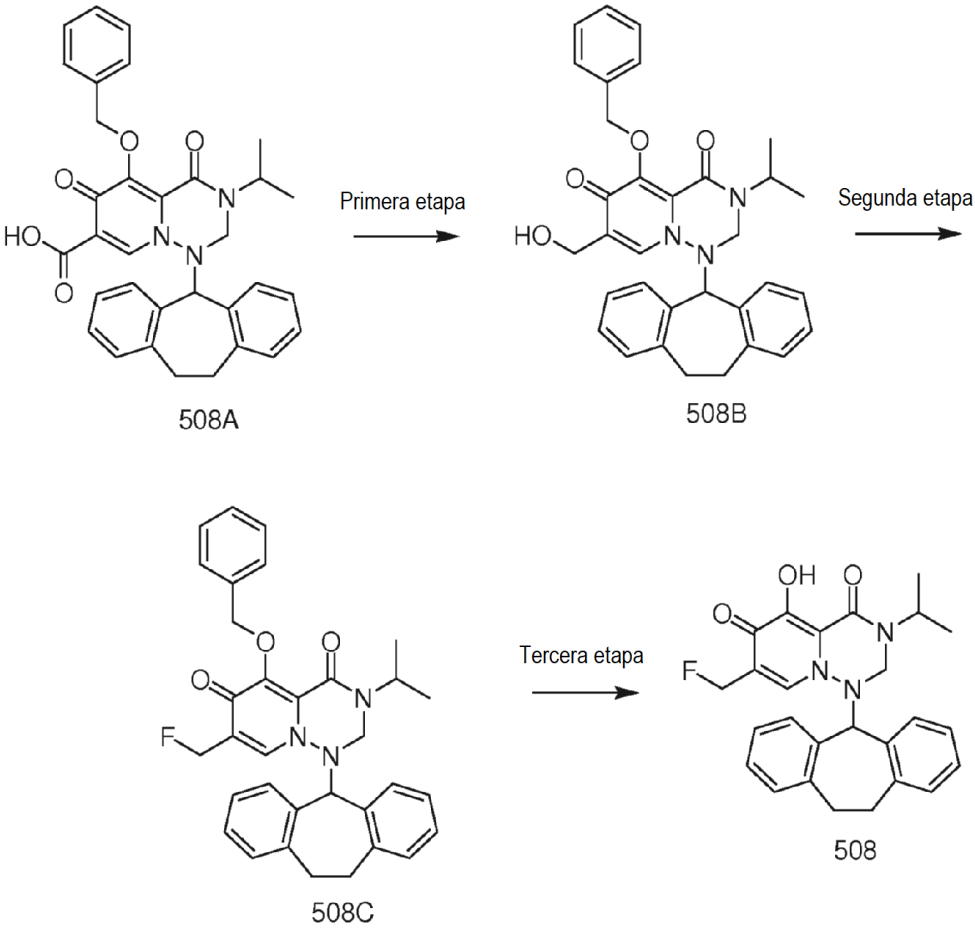
[Fórmula química 557]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 65, usando el compuesto 506, el compuesto 507 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 446 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 508

[Fórmula química 558]



Primera etapa

El compuesto 508A (261 mg, 0,475 mmol) que es un intermedio sintético del ejemplo de referencia 491 se disolvió en dimetiformamida (3 ml), se añadieron trietilamina (0,132 ml, 0,950 mmol) y cloroformiato de etilo (0,0910 ml,

0,950 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió una solución acuosa (0,5 ml) de borohidruro sódico (71,9 mg, 1,90 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Se añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 107 mg de un sólido de color blanco 508B.
EM: m/z = 536 $[M+H]^+$

Segunda etapa

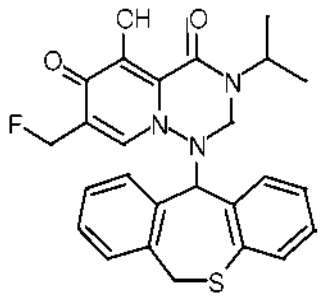
El compuesto 508B (100 mg, 0,187 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadió DAST (33,1 mg, 0,205 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v), para obtener 28 mg de una sustancia gomosa de color amarillo claro 508C.
EM: m/z = 538 $[M+H]^+$

Tercera etapa

Al compuesto 508C obtenido en la segunda etapa se le añadió ácido acético (2 ml) y ácido sulfúrico concentrado (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. Se añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 4,5 mg de un sólido de color blanco 508.
EM: m/z = 448 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 509

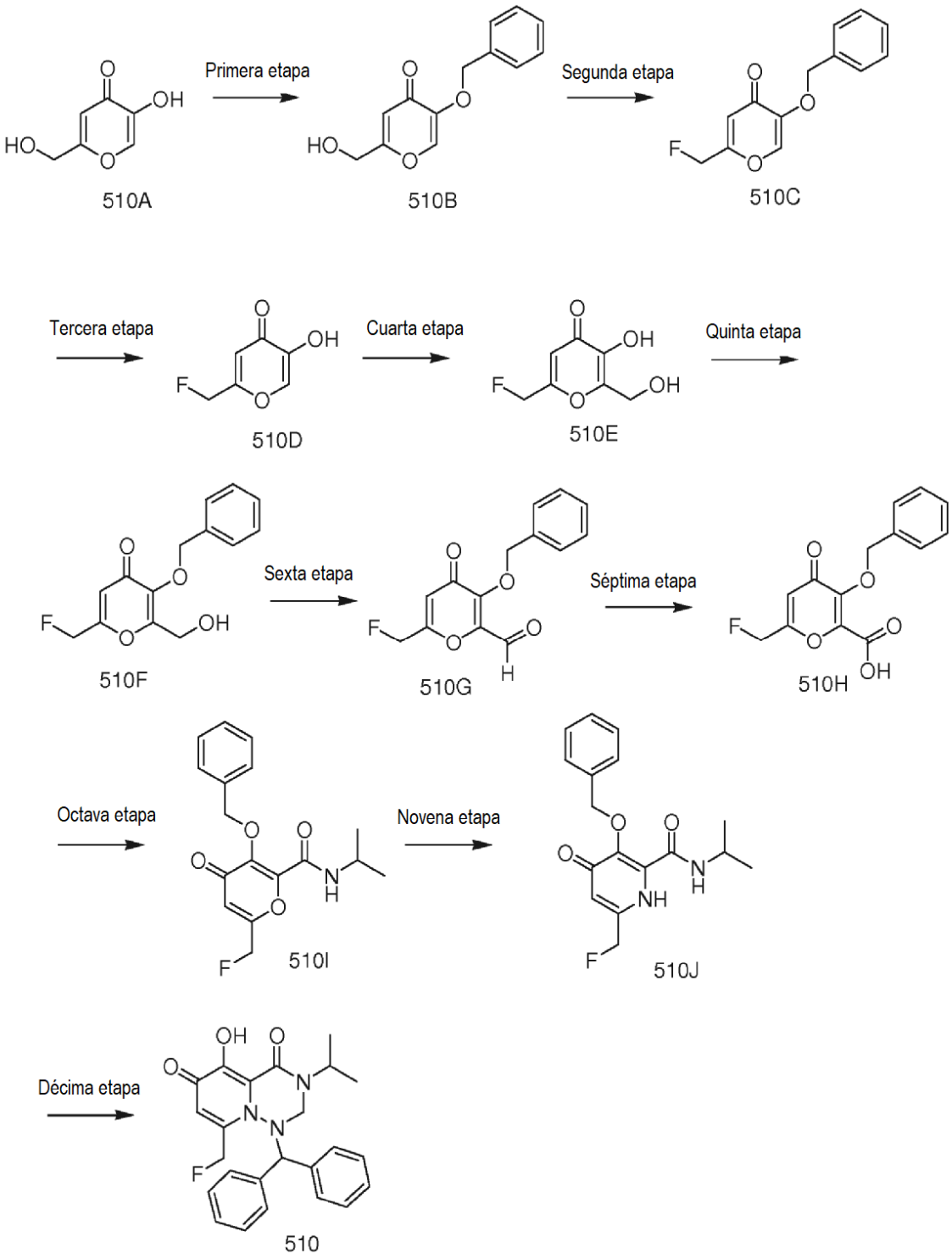
[Fórmula química 559]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 508, el compuesto 509 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 466 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 510

[Fórmula química 560]



Primera etapa

El compuesto 510A (36,8 g, 259 mmol) se disolvió en dimetilformamida (380 ml), se añadieron carbonato potásico (39,3 g, 285 mmol) y bromuro de bencilo (30,7 ml, 259 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 8 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente, los insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió agua y el residuo precipitado se filtró y se secó a presión reducida para

obtener 46,21 g de un sólido de color pardo claro 510B.

Segunda etapa

Al compuesto 510B (4,79 g, 20,6 mmol) obtenido en la primera etapa se le añadió diclorometano (70 ml), se añadieron trietilamina (4,29 ml, 30,9 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,93 ml, 24,8 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se vertió en una solución acuosa saturada de cloruro sódico, la mezcla se extrajo con diclorometano, el extracto se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 6,56 g de un sólido de color blanco. Este compuesto se disolvió en acetonitrilo (40 ml), se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución acuosa al 75 %, 21,6 g, 61,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico y se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v), para obtener 2,51 g de un sólido de color blanco 510C.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 4,96 (3H, s), 5,30 (3H, d, J = 46,4 Hz), 6,56 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,39 (5H, m), 8,30 (1H, s).

Tercera etapa

El compuesto 510C (2,40 g, 10,3 mmol) obtenido en la segunda etapa se disolvió en diclorometano (40 ml), se añadió gota a gota tribromuro de boro (solución en diclorometano 1 M, 10,3 ml, 10,3 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Se añadió metanol, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, se añadió acetato de etilo y la mezcla se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el sólido resultante se lavó con éter dietílico para obtener 940 mg de 510D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,20 (2H, d, J = 46,3 Hz), 6,40 (1H, s), 6,62 (1H, s), 7,91 (1H, s).

Cuarta etapa

El compuesto 510D (940 mg, 6,52 mmol) obtenido en la tercera etapa se disolvió en metanol (8 ml), se añadieron una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (3,26 ml, 6,52 mmol) y una solución acuosa al 37 % de formaldehído (1,46 ml, 19,6 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano-acetato de etilo y el residuo precipitado se filtró para obtener 858 mg de un sólido de color amarillo pálido 510E.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,73 (2H, s), 5,19 (2H, d, J = 46,1 Hz), 6,55 (1H, s).

Quinta etapa

El compuesto 510E (855 mg, 4,91 mmol) obtenido en la cuarta etapa se disolvió en dimetilformamida (10 ml), se añadieron carbonato potásico (746 mg, 5,40 mmol) y bromuro de bencilo (0,583 ml, 4,91 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas. Los insolubles se retiraron por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v), para obtener 887 mg de un sólido de color naranja claro 510F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,39 (1H, t, J = 7,1 Hz), 4,31 (2H, d, J = 7,2 Hz), 5,12 (2H, dd, J = 46,3, 0,7 Hz), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, s), 7,33-7,43 (5H, m).

Sexta etapa

El compuesto 510F (887 mg, 3,36 mmol) obtenido en la quinta etapa se disolvió en cloroformo, se añadió dióxido de manganeso (2,00 g, 23,0 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con celite y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 812 mg de un sólido de color blanco 510G.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,18 (2H, dd, J = 45,8, 0,8 Hz), 5,52 (2H, s), 6,60 (1H, d, J = 0,8 Hz), 7,32-7,38 (5H, m), 9,86 (1H, s).

Séptima etapa

Al compuesto 510G (884 mg, 3,37 mmol) obtenido en la sexta etapa se le añadió acetonitrilo y agua, se añadieron dihidrogenofosfato monosódico (809 mg, 6,74 mmol) e hipoclorito sódico (1,01 g, 11,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró, el pH se ajustó a 3 con ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con cloroformo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 404 mg de un sólido de color blanco 510H.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 5,17 (2H, s), 5,38 (2H, d, J = 46,2 Hz), 6,73 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,34-7,51 (5H, m).

Octava etapa

El compuesto 510H (402 mg, 1,45 mmol) obtenido en la séptima etapa se disolvió en dimetilformamida, se añadieron clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (554 mg, 2,89 mmol) y 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (195 mg, 1,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Después de añadir propan-2-amina (0,149 ml, 1,73 mmol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico y se secó con sulfato sódico. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se le añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 3,56 g de un sólido de color blanco 5101.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,98 (6H, d, J = 6,6 Hz), 4,05 (1H, m), 5,24 (2H, dd, J = 45,9, 0,9 Hz), 5,41 (2H, s), 6,59 (1H, c, J = 0,9 Hz), 7,40 (5H, m), 7,56 (1H, s a).

Novena etapa

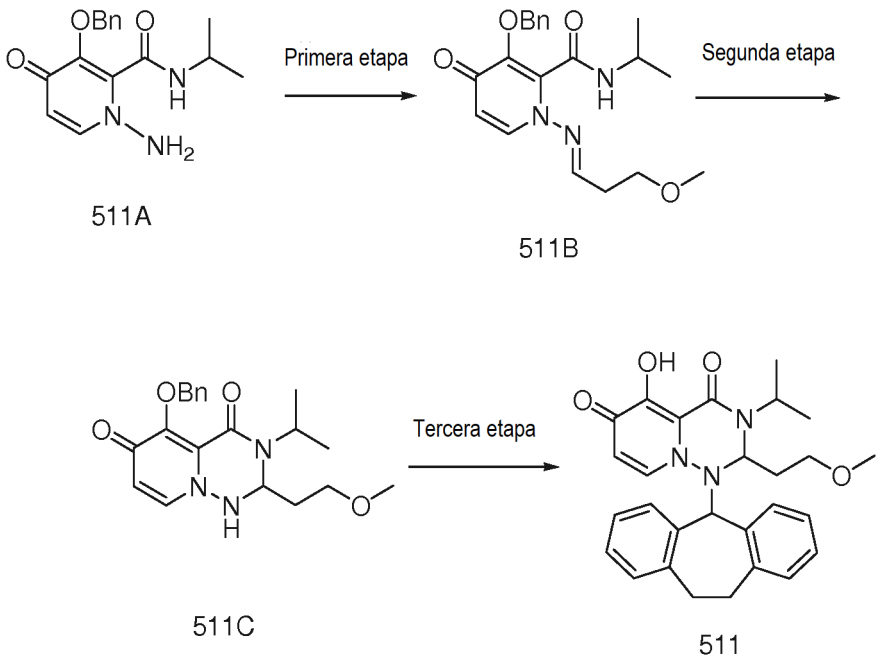
El compuesto 5101 (392 mg, 1,23 mmol) obtenido en la octava etapa se disolvió en etanol (6 ml), se añadió amoniaco acuoso (4 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v), para obtener 333 mg de un sólido de color blanco 510J.
EM: m/z = 319 $[M+H]^+$

Décima etapa

El compuesto 510 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 95.
EM: m/z = 422 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 511

[Fórmula química 561]



Primera etapa

Una solución en diclorometano (90 ml) del compuesto 511A (200 mg, 0,664 mmol) y 1,1,3-trimetoxipropano (178,2 mg, 1,33 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y se añadió gota a gota complejo de trifluoruro de boro y éter dietílico (113 mg, 0,797 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo tres veces con diclorometano. Después de secar los extractos combinados con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en

columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con acetato de etilo y después, con acetato de etilo-metanol (3 : 2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 179,2 mg del compuesto 511B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (6H, d, J = 6,3 Hz), 2,71 (2H, dd, J = 6,0 Hz), 3,34 (3H, s), 3,64 (2H, t, J = 6,0 Hz), 4,06-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,34 (1H, s a), 6,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,43 (6H, m), 7,90 (1H, t, J = 5,4 Hz).

Segunda etapa

Una solución de dimetilformamida (3 ml) del compuesto 511B (179,2 mg, 0,482 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C, se añadió carbonato de cesio (786 mg, 2,41 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y se extrajo tres veces con cloroformo. Después de secar los extractos combinados con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación para obtener 130 mg del compuesto 511C en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,59 (2H, s a), 3,22-3,41 (2H, m), 3,12 (3H, s), 4,57-4,70 (2H, m), 5,19 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,38 (1H, s a), 5,54 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,34 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,26-7,32 (4H, m), 7,49-7,52 (2H, m).

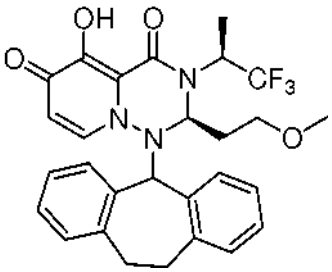
Tercera etapa

A una solución de ácido acético (2 ml) del compuesto 511C (130 mg, 0,350 mmol) y dibenzosuberol (368 mg, 1,75 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico, a continuación, el disolvente se eliminó por destilación y el sólido resultante se lavó con éter diisopropílico para obtener 65 mg del compuesto 511 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,64-1,74 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,83 (1H, d, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,3 Hz), 3,06 (1H, ddd, J = 5,6 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,19 (3H, s), 3,30-3,44 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,78-3,92 (1H, m), 4,28 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,8 Hz), 4,96 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,89-6,93 (1H, m), 7,08-7,36 (6H, m).

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias y acetales que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el ejemplo de referencia 511, se sintetizaron los compuestos 512 a 515.

Ejemplo de referencia 512

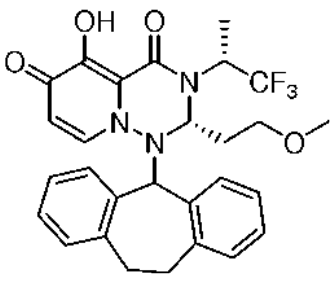
[Fórmula química 562]



EM: m/z = 528 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 513

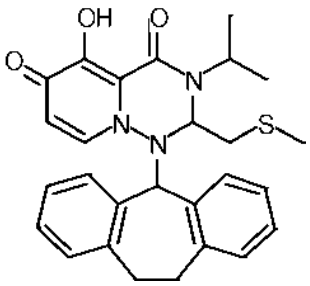
[Fórmula química 563]



EM: m/z = 528 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 514

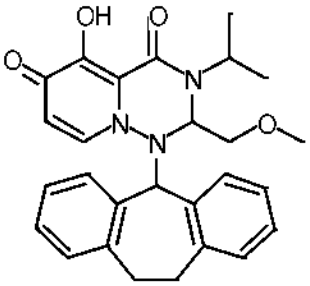
[Fórmula química 564]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,27 (1H, 3H, d, J = 6,9 Hz), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 (3H, s), 2,63-2,68 (2H, m), 2,84 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 9,3 Hz, 9,3 Hz), 3,05 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,60 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 17,4 Hz), 3,87-3,98 (1H, m), 4,42 (1H, dd, J = 6,6 Hz, 8,1 Hz), 4,59 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,93 (1H, s), 5,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,09-7,38 (6H, m).

Ejemplo de referencia 515

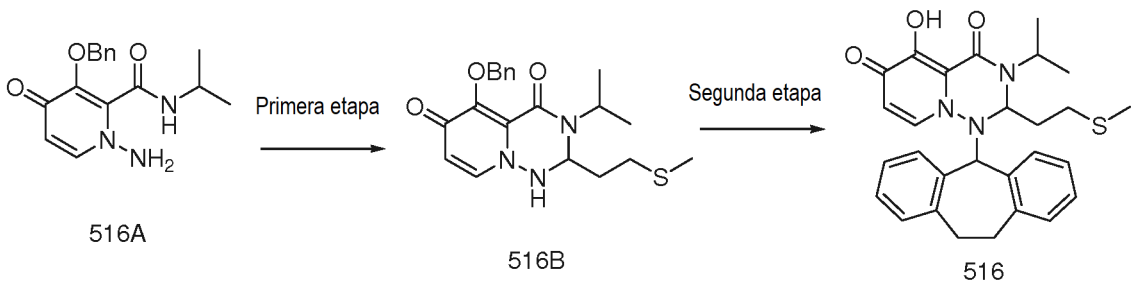
[Fórmula química 565]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,20 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 9,3 Hz), 3,07 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,25 (3H, s), 3,22-3,43 (2H, m), 3,55 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 8,7 Hz), 3,85-3,94 (1H, m), 4,36 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 14,1 Hz), 4,42-4,48 (1H, m), 4,92 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,09-7,36 (6H, m).

Ejemplo de referencia 516

[Fórmula química 566]



Primera etapa

A una solución en tolueno (3 ml) del compuesto 516A (100 mg, 0,332 mmol) y 3-(metiltio)propanal (52 mg, 0,498 mmol) se le añadió ácido acético (30 mg, 0,500 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, el disolvente se eliminó por destilación y el producto en bruto resultante se disolvió en dimetilformamida (3 ml). La solución se enfrió a de 1 a 3 °C, se añadió carbonato de cesio (541 mg, 1,66

mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con acetato de etilo y después, con acetato de etilo-metanol (7 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 84,7 mg del compuesto 516B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, J = 6,9 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,31-1,56 (2H, m), 2,05 (3H, s), 2,46 (2H, dd, J = 5,4 Hz, 7,8 Hz), 4,57-4,71 (2H, m), 5,18 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,51 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,66 (1H, s a), 6,33 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,19-7,35 (4H, m), 7,46-7,49 (2H, m).

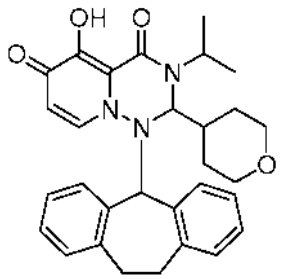
Segunda etapa

El compuesto 516 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 511.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,82-1,89 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,41-2,58 (2H, m), 2,86 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,53 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 4,87-3,96 (1H, m), 4,21 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 8,7 Hz), 4,96 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,89-6,94 (1H, m), 7,07-7,37 (6H, m).

Usando aminas que están disponibles en el mercado o conocidas en las referencias y aldehídos que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el ejemplo de referencia 516, se sintetizaron los compuestos 517 a 526.

Ejemplo de referencia 517

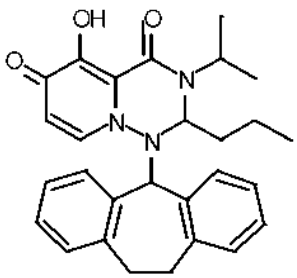
[Fórmula química 567]



EM: m/z = 500 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 518

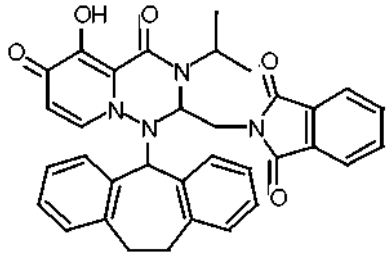
[Fórmula química 568]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,78 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,19-1,30 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,43-1,62 (3H, m), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,84 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 3,00-3,11 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,52 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,4 Hz), 3,79-3,88 (1H, m), 4,23-4,35 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 7,8 Hz), 6,91 (1H, ddd, J = 1,5 Hz, 7,5 Hz, 7,5 Hz), 7,08-7,37 (6H, m).

Ejemplo de referencia 519

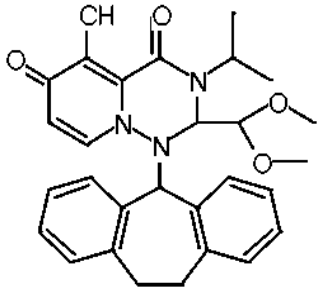
[Fórmula química 569]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,54 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,88 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 3,9 Hz, 14,4 Hz), 2,72 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 14,1 Hz, 14,1 Hz), 3,15 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 16,5 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 14,4 Hz), 3,66 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 14,1 Hz), 4,27-4,26 (1H, m), 4,64 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 10,5 Hz), 4,92 (1H, s), 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,62-6,70 (2H, m), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,5 Hz), 6,96 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,09-7,25 (4H, m), 7,77-7,89 (4H, m).

Ejemplo de referencia 520

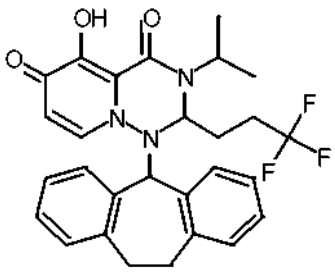
[Fórmula química 570]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,54 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,83 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 3,03-3,14 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,30 (3H, s), 3,53 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 3,61-3,70 (1H, m), 4,18 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,26 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,45 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,92 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,91 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,08-7,36 (6H, m).

Ejemplo de referencia 521

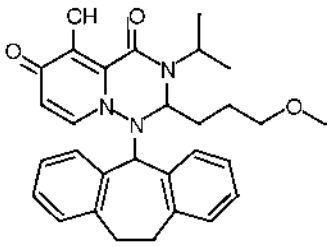
[Fórmula química 571]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,30 (2,52H, d, J = 6,9 Hz), 1,36 (0,48H, d, J = 6,9 Hz), 1,42 (0,48H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (2,52H, d, J = 6,9 Hz), 1,74-1,98 (1H, m), 2,00-2,12 (1H, m), 2,16-2,35 (1H, m), 2,89 (1H, ddd, J = 5,1 Hz, 5,1 Hz, 13,5 Hz), 3,06 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 H), 3,52 (1H, d, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,4 Hz), 3,86-3,96 (1H, m), 4,15 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 10,8 Hz), 4,48-4,64 (1H, m), 4,97 (0,84H, s), 5,30 (0,16H, s), 5,73 (0,84H, d, J = 7,8 Hz), 6,20 (0,16H, d, J = 7,5 Hz), 6,45 (0,16H, s a), 6,61 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (0,84H, d, J = 8,7 Hz), 6,92 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15-7,39 (3H, m).

Ejemplo de referencia 522

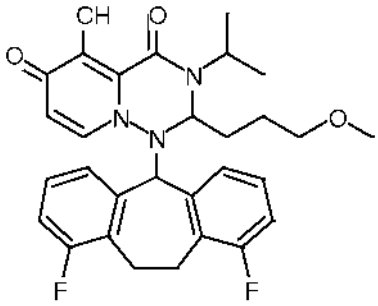
[Fórmula química 572]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,54-1,79 (4H, m), 2,84 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 3,05 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,17 (3H, s), 3,17-3,21 (2H, m), 3,52 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,7 Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 4,22-4,32 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,92 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,07-7,37 (6H, m).

Ejemplo de referencia 523

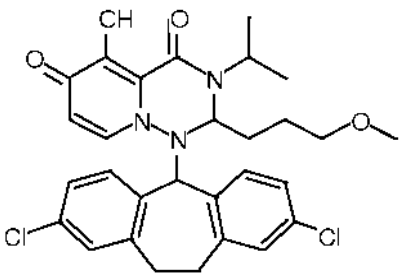
[Fórmula química 573]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19-1,28 (1H, m), 1,28 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,40-1,82 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,89-3,00 z81H, m), 3,17 (3H, s), 3,20-3,27 (2H, m), 3,31-3,40 (1H, m), 3,44-3,53 (1H, m), 3,86-3,98 (2H, m), 4,38 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 10,5 Hz), 5,05 (1H, s), 5,84 (1H, d, 7,5 Hz), 6,48-6,50 (1H, m), 6,66-6,69 (1H, m), 6,89-7,00 (2H, m), 7,05 (1H, d, 7,2 Hz), 7,11-7,24 (2H, m).

Ejemplo de referencia 524

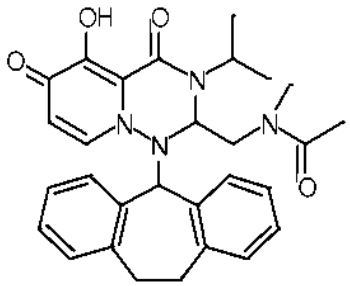
[Fórmula química 574]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,42-1,83 (4H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz), 14,4 H), 2,94-3,11 (1H, m), 3,18 (3H, s), 3,21-3,26 (2H, m), 3,49 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 18,0 Hz), 3,82-3,91 (1H, m), 4,20-4,33 (2H, m), 5,83 (1H, s), 5,84 (1Hm d, J = 7,8 Hz), 6,58-6,72 (2H, m), 6,91-6,94 (1H, m), 7,11-7,30 (4H, m).

Ejemplo de referencia 525

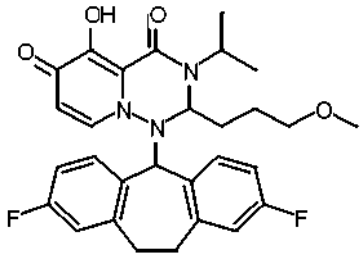
[Fórmula química 575]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (3H, s), 2,78 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 13,8 Hz), 2,97 (3H, s), 3,01-3,13 (2H, m), 3,47 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,7 Hz), 3,65 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 14,1 Hz), 3,99-4,23 (2H, m), 4,70 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,2 Hz), 4,95 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,15-7,27 (4H, m), 7,30-7,37 (1H, m).

Ejemplo de referencia 526

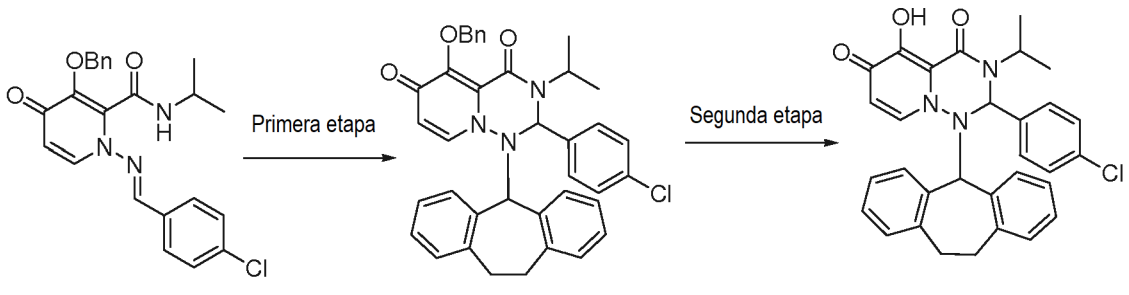
[Fórmula química 576]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,57-1,34 (1H, m), 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,41-1,52 (1H, m), 1,48 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,59-1,81 (2H, m), 2,80 (1H, ddd, 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 3,04 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,14-3,26 (2H, m), 3,18 (3H, s), 3,49 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 17,7 Hz), 3,84-3,93 (1H, m), 4,23-4,34 (2H, m), 4,96 (1H, s), 5,81 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60-6,79 (3H, m), 6,81 (1Hm d, J = 9,3 Hz), 6,92 (1H, ddd, J = 2,7 Hz, 8,4 Hz, 8,4 Hz), 7,19-7,24 (1H, m).

Ejemplo de referencia 527

[Fórmula química 577]



527A 527B 527

Primera etapa

Una solución en DMF (0,2 ml) del compuesto 527A (36 mg, 0,09 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del compuesto 516 se enfrió a de 1 a 3 °C, se añadieron 5-clorodibenzosuberano (97 mg, 0,43 mmol) y carbonato de cesio (138 mg, 0,43 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la

solución de reacción se le añadió agua y la mezcla se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 19 mg del compuesto 527B en forma de un aceite.
EM: m/z = 616 $[M+H]^+$.

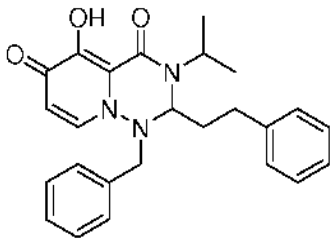
Segunda etapa

El compuesto 527B (19 mg, 0,03 mmol) se disolvió en MeOH (0,6 ml), se añadió Pd al 10 % -C (3 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice diol y se eluyó con cloroformo-metanol. La concentración de una fracción objetivo proporcionó 7 mg del compuesto 527 en forma de un aceite.
EM: m/z = 526 $[M+H]^+$.

Usando haluros que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y aldehídos que están disponibles en el mercado o conocidos en las referencias y de acuerdo con el método del ejemplo de referencia 527, se sintetizaron los compuestos 528 a 531.

Ejemplo de referencia 528

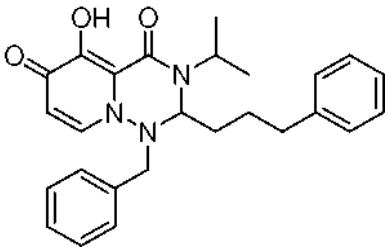
[Fórmula química 578]



EM: m/z = 418 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 529

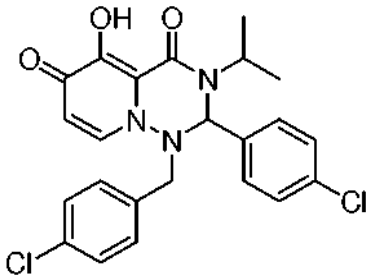
[Fórmula química 579]



EM: m/z = 432 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 530

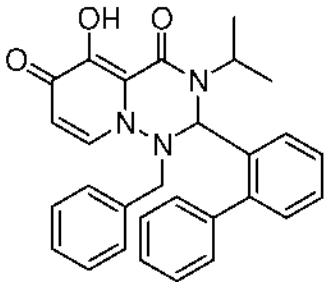
[Fórmula química 580]



EM: m/z = 459 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 531

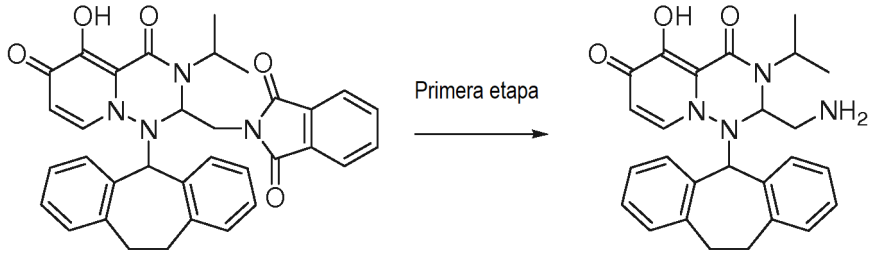
[Fórmula química 581]



EM: m/z = 466 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 532

[Fórmula química 582]



519 532

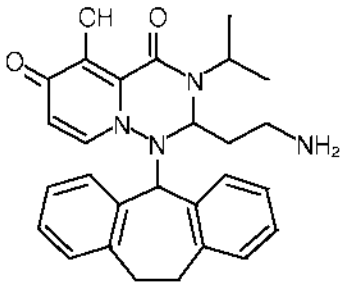
Primera etapa

A una solución en metanol (5 ml) del compuesto 519 (440 mg, 0,766 mmol) se le añadió hidrato de hidrazina (383 mg, 7,66 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. Después de enfriar a temperatura ambiente, los insolubles precipitados se retiraron por filtración. Después de eliminar el disolvente por destilación, el residuo se suspendió en acetato de etilo, los insolubles se retiraron por filtración y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se suspendió en cloroformo y los insolubles se retiraron por filtración. El disolvente se eliminó por destilación y el producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 190 mg del compuesto 532 en forma de un sólido.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, d, J = 6,9 H), 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,73-2,90 (3H, m), 3,08 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,54 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 17,7 Hz), 3,85-3,94 (1H, m), 4,19 (1H, dd, J = 7,2 Hz, 11,1 Hz), 4,35 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,97 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H,

d, J = 7,2 Hz), 6,92 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,09-7,45 (6H, m).

Ejemplo de referencia 533

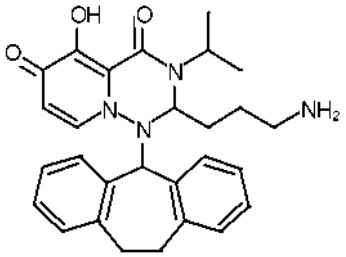
[Fórmula química 583]



El compuesto 533 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 532.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz),.1,45-1,58 (1H, m), 1,62-1,75 (1H, m), 2,61-2,69 (1H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 2,88-2,95 (1H, m), 3,16-3,34 (1H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,24-4,33 (1H, m), 4,42-4,46 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,8 Hz), 5,10 (1H, s), 5,47 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,8 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,19-7,25 (1H, m), 7,33 (2H, d, 4,2 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 534

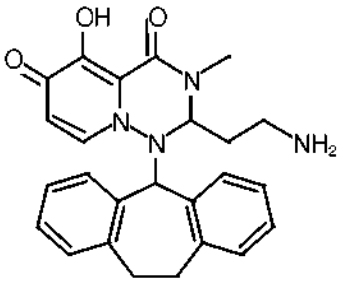
[Fórmula química 584]



El compuesto 534 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 532.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,32-1,58 (2H, m), 1,77-1,79 (2H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 2,79-3,00 (2H, m), 3,88-3,97 (2H, m), 4,19-4,28 (2H, m), 5,15 (1H, s), 5,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13-7,32 (3H, m), 7,36 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,44 (1H, J = 7,2 Hz), 7,75 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 535

[Fórmula química 585]

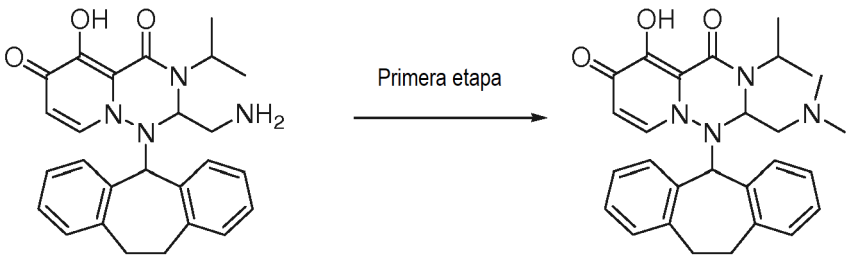


El compuesto 535 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 532.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,40-1,52 (1H, m), 1,61-1,72 (1H, m), 2,40-2,49 (1H, m), 2,58-2,62 (1H, m), 2,78-2,86 (1H, m),

2,89-2,95 (1H, m), 2,95 (3H, m), 3,66-3,74 (1H, m), 4,01-4,13 (1H, m), 4,28-4,32 (1H, m), 5,14 (1H, m), 5,51 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91-6,94 (2H, m), 7,14-7,40 (6H, m).

Ejemplo de referencia 536

[Fórmula química 586]



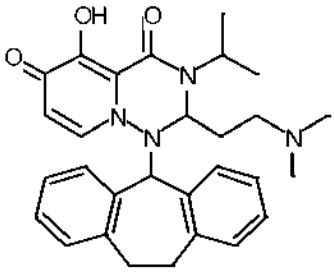
532 536

Primera etapa

Una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 532 (30 mg, 0,0675 mmol) y una solución acuosa al 38 % de formalina (53,5 mg, 0,675 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C, se añadieron triacetoxihidroborato sódico (42,9 mg, 0,293 mmol) y ácido acético (10 mg, 0,166 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 20 mg del compuesto 536 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,06 (6H, s), 2,29 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 13,2 Hz), 4,23 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 13,2 Hz), 2,78 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz, 3,06 (1H, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,55 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,7 Hz), 3,83-3,92 (1H, m), 4,34 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 8,4 Hz), 4,54 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,91 (1H, s), 5,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 7,08-7,45 (6H, m).

Ejemplo de referencia 537

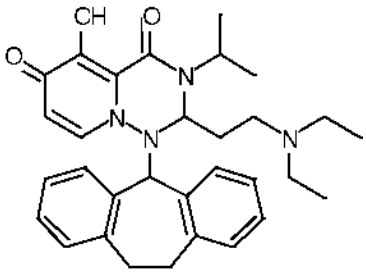
[Fórmula química 587]



El compuesto 537 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 536.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,40 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,46-1,57 (1H, m), 1,68-1,79 (1H, m), 1,98 (6H, s), 2,04-2,11 (1H, m), 2,27-2,41 (1H, m), 2,72-2,94 (2H, m), 3,55-3,64 (1H, m), 3,91-4,00 (1H, m), 4,29-4,44 (2H, m), 5,10 (1H, s), 5,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,86-6,90 (1H, m), 7,05-7,24 (4H, m), 7,33 (2H, d, J = 4,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo de referencia 538

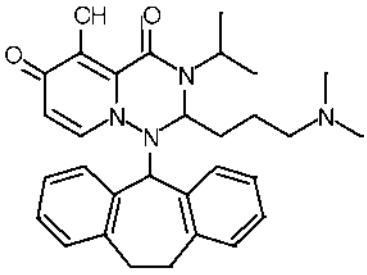
[Fórmula química 588]



El compuesto 538 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 536.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,75 (6H, t, J = 6,6 Hz), 1,28 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,41 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,45-1,56 (1H, m), 1,67-1,78 (1H, m), 2,22-2,49 (4H, m), 2,74-2,97 (2H, m), 3,94-4,03 (1H, m), 4,29-4,41 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,48 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,71 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,87 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,06-7,25 (4H, m), 7,33 (2H, d, J = 7,2 Hz), 7,35 (1H, m).

Ejemplo de referencia 539

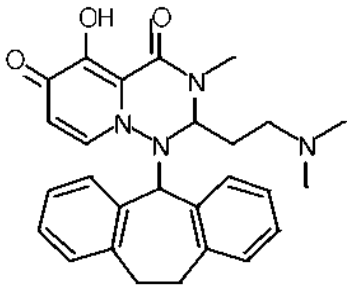
[Fórmula química 589]



El compuesto 539 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 536.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,42-1,51 (2H, m), 1,75-1,91 (2H, m), 2,62-2,67 (1H, m), 2,65 (6H, s), 2,74-2,97 (3H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,91-3,26 (4H, m), 5,16 (1H, s), 5,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,12-7,28 (4H, m), 7,33-7,45 (3H, **m).**

Ejemplo de referencia 540

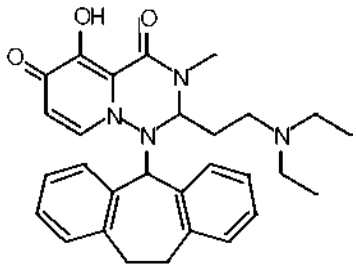
[Fórmula química 590]



El compuesto 540 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 536.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,58-1,78 (2H, m), 2,06 (6H, s), 2,15-2,35 (2H, m), 2,84-2,93 (1H, m), 2,96-3,11 (1H, m), 3,00 (3H, s), 3,65-3,74 (1H, m), 3,99-4,14 (1H, m), 4,28-4,33 (1H, m), 4,94 (1H, s), 5,78 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,66 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,95 (t, J = 7,2 Hz), 7,13-7,38 (6H, m).

Ejemplo de referencia 541

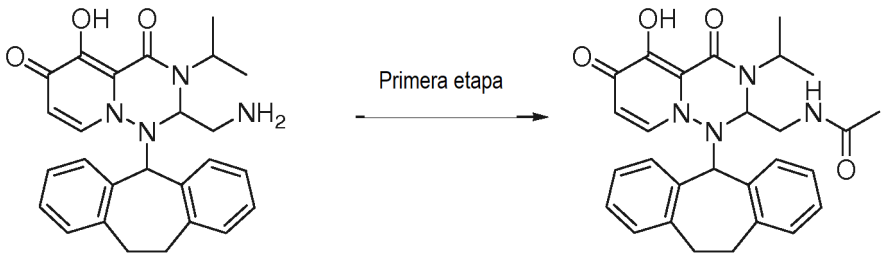
[Fórmula química 591]



El compuesto 541 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 536.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,846 (6H, t, J = 7,2 Hz), 1,49-1,75 (2H, m), 2,30-2,41 (5H, m), 2,43-2,53 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 2,98-3,08 (1H, m), 3,01 (3H, s), 3,63-3,74 (1H, m), 3,97-4,07 (1H, m), 4,30 (1H, dd, J = 5,1 Hz, 8,1 Hz), 4,95 (1H, s), 5,77 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,95 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,13-7,38 (6H, m).

Ejemplo de referencia 542

[Fórmula química 592]



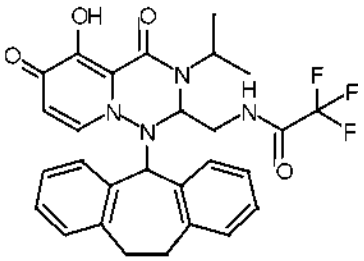
532 542

Primera etapa

Una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 532 (30 mg, 0,0675 mmol) y trietilamina (20,5 mg, 0,202 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y se añadió ácido acético anhídrido (10,3 mg, 0,101 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 15 mg del compuesto 542 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,30 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,00 (3H, s), 2,78-2,94 (2H, m), 3,04 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,48-3,60 (1H, m), 3,98-3,07 (1H, m), 4,36 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 9,3 Hz), 4,87 (1H, s), 5,43 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,09-7,36 (6H, m), 7,41 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 543

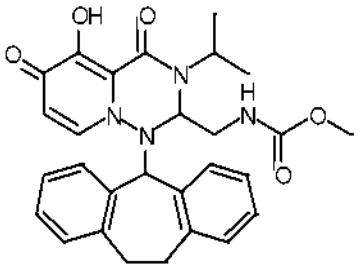
[Fórmula química 593]



El compuesto 543 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 542.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,79 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 3,01 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,18-3,28 (1H, m), 3,46-3,59 (2H, m), 4,04-4,18 (1H, m), 4,27 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,69 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,9 Hz), 4,87 (0,9H, s), 5,17 (0,1H, s), 5,37 (0,9H, d, J = 7,8 Hz), 4,50 (0,1H, d, J = 7,8 H), 6,32 (0,1H, d, J = 7,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,78 (0,9H, d, J = 7,5 Hz), 6,84 (1H, t, J = 6,6 Hz), 6,91 (0,1H, d, J = 6,0 Hz), 7,06-7,51 (6H, m), 9,29 (1H, s a).

Ejemplo de referencia 544

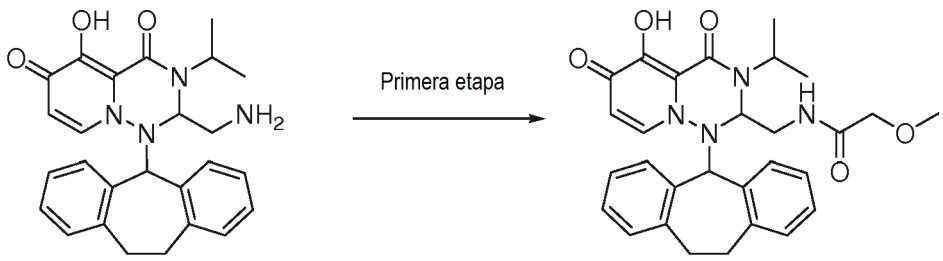
[Fórmula química 594]



El compuesto 544 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 542.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,46 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,78 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 15,9 Hz), 2,94-3,10 (2H, m), 3,19-3,54 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,96-3,11 (1H, m), 4,28 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,9 Hz), 4,91 (1H, s), 5,57 (1H, s a), 5,70 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,08-7,47 (6H, m).

Ejemplo de referencia 545

[Fórmula química 595]



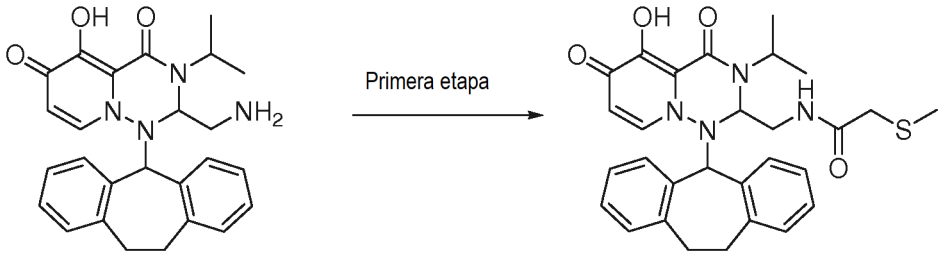
532 545

Primera etapa

Una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 532 (30 mg, 0,0675 mmol) y piridina (16 mg, 0,203 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y se añadió cloruro de 2-metoxiacetilo (11 mg, 0,101 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 22 mg del compuesto 545 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,49 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,77 (1H, ddd, J = 4,8 Hz, 4,8 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,47-3,55 (1H, m), 3,64-3,72 (1H, m), 3,77-3,88 (2H, m), 4,02-4,11 (1H, m), 4,23 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 9,9 Hz), 4,94 (1H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67 (1H, 7,8 Hz), 6,80 (1H, a t), 6,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,08-7,23 (5H, m), 7,29-7,36 (1H, m).

Ejemplo de referencia 546

[Fórmula química 596]



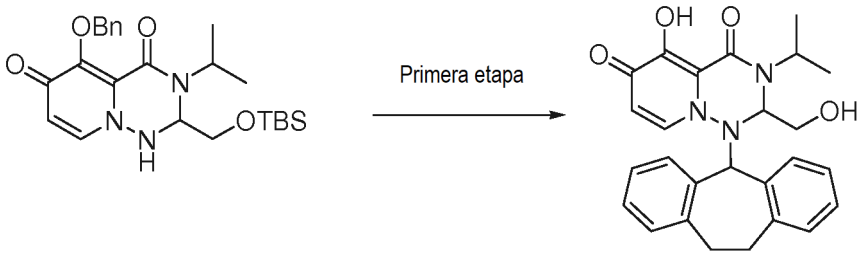
532 546

Primera etapa

A una solución en dimetilformamida (1 ml) de ácido 2-(metiltio)acético (15,7 mg, 0,148 mmol) se le añadió EDCI (28,5 mg, 0,148 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (11,4 mg, 0,0742 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y se añadió el compuesto 532. La solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se diluyó con metanol (3 ml). La solución se enfrió a de 1 a 3 °C, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml), la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos y la mezcla se neutralizó con ácido clorhídrico 2 N (1 ml). La solución de reacción se extrajo tres veces con acetato de etilo, los extractos combinados se lavaron una vez con agua y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 15 mg del compuesto 546 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,50 (3H, J = 6,6 Hz), 2,11 (3, s), 2,79 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,16 (4H, m), 3,50 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 12,9 Hz), 3,68 (1H, d, J = 10,2 Hz), 3,97-4,11 (1H, m), 4,26 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,94 (3H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,20-7,25 (3H, m), 7,29-7,36 (1H, m), 7,36-7,49 (1H, m).

Ejemplo de referencia 547

[Fórmula química 597]



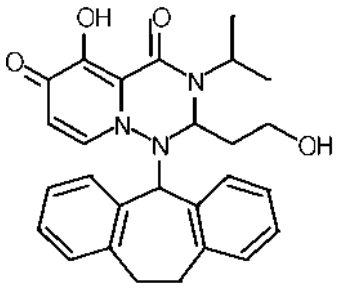
547A 547

Primera etapa

A una solución en ácido acético (3 ml) del compuesto 547A (367 mg, 0,812 mmol) sintetizado por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 516 y dibenzosuberol (205 mg, 0,974 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (3 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (1 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (1 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 75 mg del compuesto 547 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,45 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,80 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,53 (1H, ddd, J = 3,9 Hz, 3,9 Hz, 17,7 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 6,9 Hz), 12,3 Hz), 3,82 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 12,3 Hz), 3,86-3,97 (1H, m), 4,34-4,44 (2H, m), 4,88 (1H, s), 5,35 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,52-6,58 (2H, m), 6,82 (1H, dt, J = 1,8 Hz, 7,2 Hz), 7,06-7,35 (6H, m).

Ejemplo de referencia 548

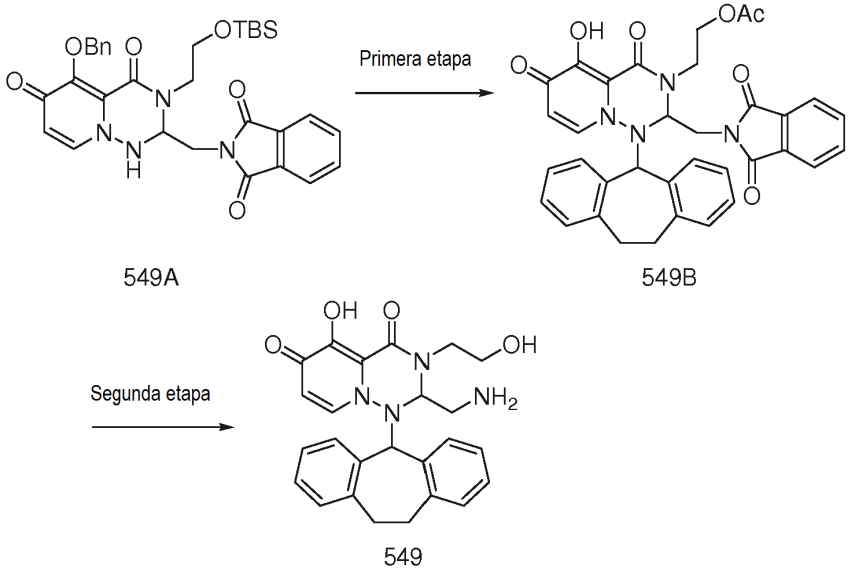
[Fórmula química 598]



El compuesto 548 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 547.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,29 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,70-1,81 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,85 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 2,99-3,11 (1H, m), 3,48-3,57 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 3,83-3,92 (1H, m), 4,30 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 11,1 Hz), 4,67 (1H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,62 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 5,7 Hz), 6,90 (1H, t, J = 6,9 Hz), 7,07-7,36 (6H, m).

Ejemplo de referencia 549

[Fórmula química 599]



Primera etapa

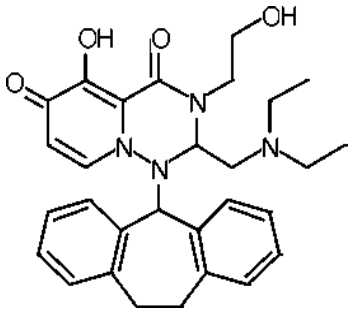
A una solución en ácido acético (3 ml) del compuesto 549A (997 mg, 1,69 mmol) sintetizado por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 516 y dibenzosuberol (1,07 g, 5,08 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,6 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 513 mg del compuesto 549B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,09 (3H, s), 2,71 (1H, ddd, J = 3,6 Hz, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,18-3,27 (1H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,80 (1H, dd, J = 2,7 Hz, 14,1 Hz), 4,03 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 14,1 Hz), 4,15 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 9,3 Hz), 4,32-4,40 (1H, m), 4,49-4,53 (2H, m), 4,94 (1H, s), 5/83 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,76 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,12-7,17 (2H, m), 7,20-7,32 (2H, m), 7,82-7,89 (4H, m).

Segunda etapa

A una solución en metanol (5 ml) del compuesto 549B (513 mg, 0,829 mmol) se le añadió hidrato de hidrazina (124,5 mg, 2,49 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, a la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico 2 N (30 ml) y acetato de etilo (30 ml). Después de separar las capas, la capa orgánica se extrajo dos veces con ácido clorhídrico 2 N. Las capas acuosas combinadas se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso y se extrajeron tres veces con cloroformo-metanol. Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 135 mg del compuesto 549.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,40-2,50 (1H, m), 2,72-2,80 (1H, m), 2,83-2,98 (2H, m), 3,03-3,66 (4H, m), 3,79-3,87 (1H, m), 4,11 (1H, 4,2 Hz), 4,32-4,44 (1H, m), 5,12 (1H, s), 5,51 (1H, 7,5 Hz), 6,69 (d, J = 7,5 Hz), 6,84-6,90 (1H, m), 7,07-7,24 (4H, m), 7,30-7,34 (2H, m), 7,39-7,42 (1H, m).

Ejemplo de referencia 550

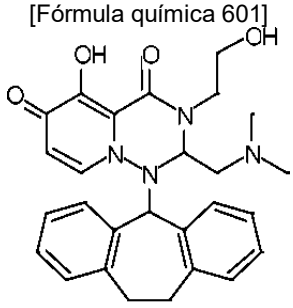
[Fórmula química 600]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 536, el compuesto 550 se sintetizó a partir del compuesto 549 por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,77 (6H, t, 6,9 Hz), 1,99-2,36 (3H, m), 2,38-2,56 (1H, m), 2,64 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 14,1 Hz), 2,75 z81H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,4 Hz), 2,89-3,00 (1H, m), 3,09-3,68 (4H, m), 3,74-3,82 (1H, m), 4,09 (1H, s a), 4,17 (1H, dd, J = 3,6 Hz, 8,4 Hz), 5,03 (1H, s a), 5,17 (1H, s), 5,53 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,12-7,26 (4H, m), 7,31-7,44 (4H, m), 7,45 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ejemplo de referencia 551

[Fórmula química 601]

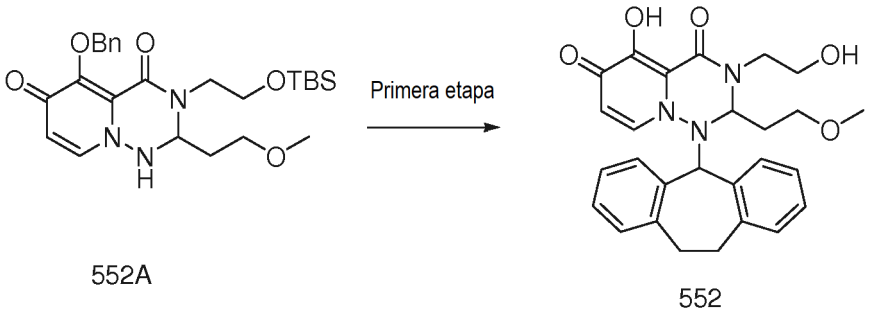


De acuerdo con el ejemplo de referencia 536, el compuesto 551 se sintetizó a partir del compuesto 549 por el mismo procedimiento.

RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,99 (6H, s), 2,27 (1H, s a), 2,51-2,27 (3H, m), 3,56-3,70 (4H, m), 4,03 (2H, s a), 4,36 (1H, s a), 4,94 (2H, s a), 5,29 (1H, s a), 6,54-6,83 (3H, m), 7,11-7,33 (6H, m).

Ejemplo de referencia 552

[Fórmula química 602]



552A

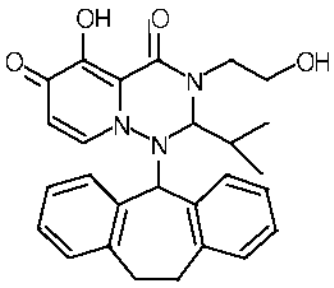
552

Primera etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 552A (137 mg, 0,367 mmol) sintetizado por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 516 y dibenzosuberol (386 mg, 1,83 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con solución acuosa 2 N de ácido clorhídrico (2 ml) y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo para obtener 62 mg del compuesto 552.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,71-1,82 (1H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 3,06 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 13,2 Hz, 13,2 Hz), 3,19 (3H, s), 3,22-3,43 (3H, m), 3,60 (1H, ddd, J = 10,5 Hz, 10,5 Hz, 17,4 Hz), 3,79-3,96 (3H, m), 4,12-4,21 (1H, m), 4,46 (1H, dd, J = 3,3 Hz, 10,2 Hz), 4,98 (1H, s), 5,89 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88-6,93 (1H, m), 7,11-7,37 (6H, m).

Ejemplo de referencia 553

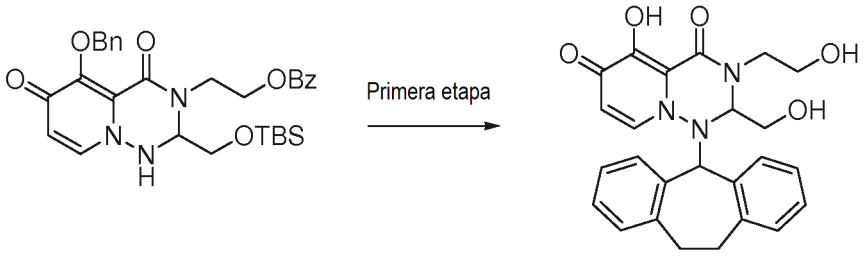
[Fórmula química 603]



El compuesto 553 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 552.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,80 (3H, d, J = 6,6 Hz), 0,94 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,94-2,00 (1H, m), 2,82-2,90 (1H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 5,31-3,59 (2H, m), 3,64-3,74 (1H, m), 3,94-4,04 (3H, m), 4,25-4,36 (1H, m), 5,04 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,15-7,38 (5H, m).

Ejemplo de referencia 554

[Fórmula química 604]



554A

554

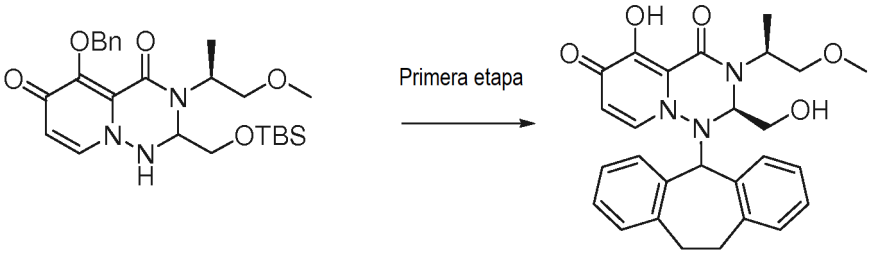
Primera etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 554A (100 mg, 0,177 mmol) sintetizado por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 516 y dibenzosuberol (186 mg, 0,885 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,4 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con bicarbonato sódico acuoso y se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se lavó con acetato de etilo para obtener 24 mg del compuesto 554.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,81-2,91 (2H, m), 2,98-3,09 (1H, m), 3,60-3,75 (2H, m), 3,91-4,04 (2H, m), 4,08-4,17 (2H, m), 4,22-4,33 (2H, m), 4,80 (1H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,48 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,80-6,85 (1H, m), 7,13-7,35 (6H, m).

Ejemplo de referencia 555

[Fórmula química 605]



555A

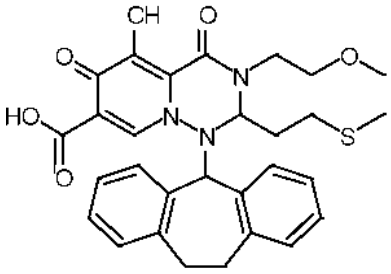
555

A una solución en ácido acético (4 ml) del compuesto 555A (380 mg, 1,11 mmol) sintetizado de acuerdo con el ejemplo de referencia 516 y dibenzosuberol (1,16 g, 5,52 mmol) se le añadió gota a gota ácido sulfúrico (0,8 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. La solución de reacción se diluyó con agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó una vez con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en metanol (5 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se neutralizó con una solución acuosa de ácido cítrico y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. Al producto en bruto resultante se le añadió acetato de etilo-éter diisopropílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 22 mg del compuesto 555.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,62 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,81 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,4 Hz), 3,09 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 13,8 Hz, 13,8 Hz), 3,37 (3H, s), 3,37-3,53 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,23-4,30 (2H, m), 4,33-4,44 (1H, m), 4,94 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-6,92 (1H, m), 7,08-7,37 (6H, m).

Ejemplo de referencia 556

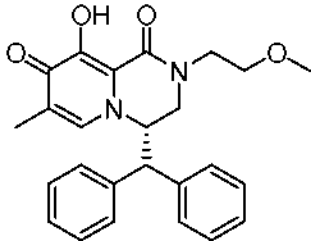
[Fórmula química 606]



De acuerdo con el ejemplo de referencia 65 y el ejemplo de referencia 516, el compuesto 556 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,66-1,78 (2H, m), 1,97 (3H, s), 2,19-2,31 (1H, m), 2,35-2,44 (1H, m), 2,49-2,57 (1H, m), 2,85-2,93 (1H, m), 3,06 (1H, J = 3,9 Hz, 12,9 Hz, 12,9 Hz), 3,27-3,39 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,58-3,73 (3H, m), 3,96-4,04 (1H, m), 4,08-4,18 (1H, m), 4,60 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 11,1 Hz), 4,96 (1H, s), 6,52 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,87-6,92 (1H, m), 7,18-7,28 (4H, m), 7,31-7,40 (2H, m), 7,65 (1H, s), 12,04 (1H, s), 14,33 (1H, s).

Ejemplo de referencia 557

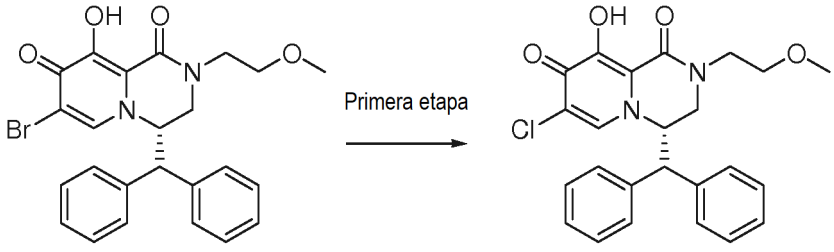
[Fórmula química 607]



El compuesto 557 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 149. EM: m/z = 419 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 558

[Fórmula química 608]

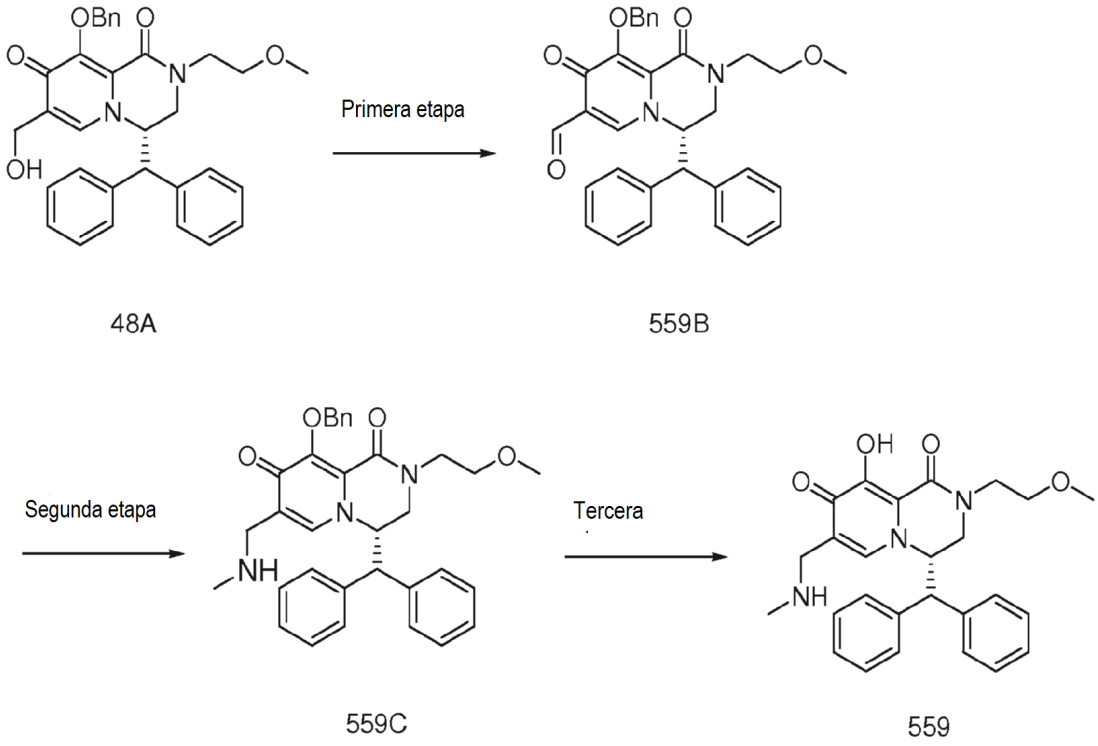


63B 558

A una solución en DMSO (2 ml) del compuesto 63B (68,8 mg, 0,120 mmol) se le añadió cloruro de cobre (39,2 mg, 0,396 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 2 horas y adicionalmente a 120 °C durante 1 hora. A continuación, se añadió cloruro de cobre (50,0 mg, 0,505 mmol) y la mezcla se agitó a 200 °C durante 1 hora. La solución de reacción se purificó usando un dispositivo de fraccionamiento de CLEM, el disolvente eluido se eliminó por destilación, al residuo concentrado se le añadió éter dietílico y el sólido precipitado de color blanco se filtró. El lavado con éter dietílico y secado proporcionó 20,9 mg del compuesto 558.
EM: m/z = 439 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 559

[Fórmula química 609]



Primera etapa

El compuesto 48A (43 mg, 0,083 mmol) se disolvió en diclorometano (6,0 ml), se añadió dióxido de manganeso (120 mg, 1,38 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de filtrar la solución de reacción con celite, el filtrado se concentró para obtener 22,3 mg del compuesto 559B en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,17 (3H, s), 3,41-3,55 (4H, m), 3,95-4,07 (2H, m), 4,28 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,53 (1H, d, J = 11,8 Hz), 5,49 (2H, d, J = 2,0 Hz), 6,97-7,66 (16H, m), 10,07 (1H, s).

Segunda etapa

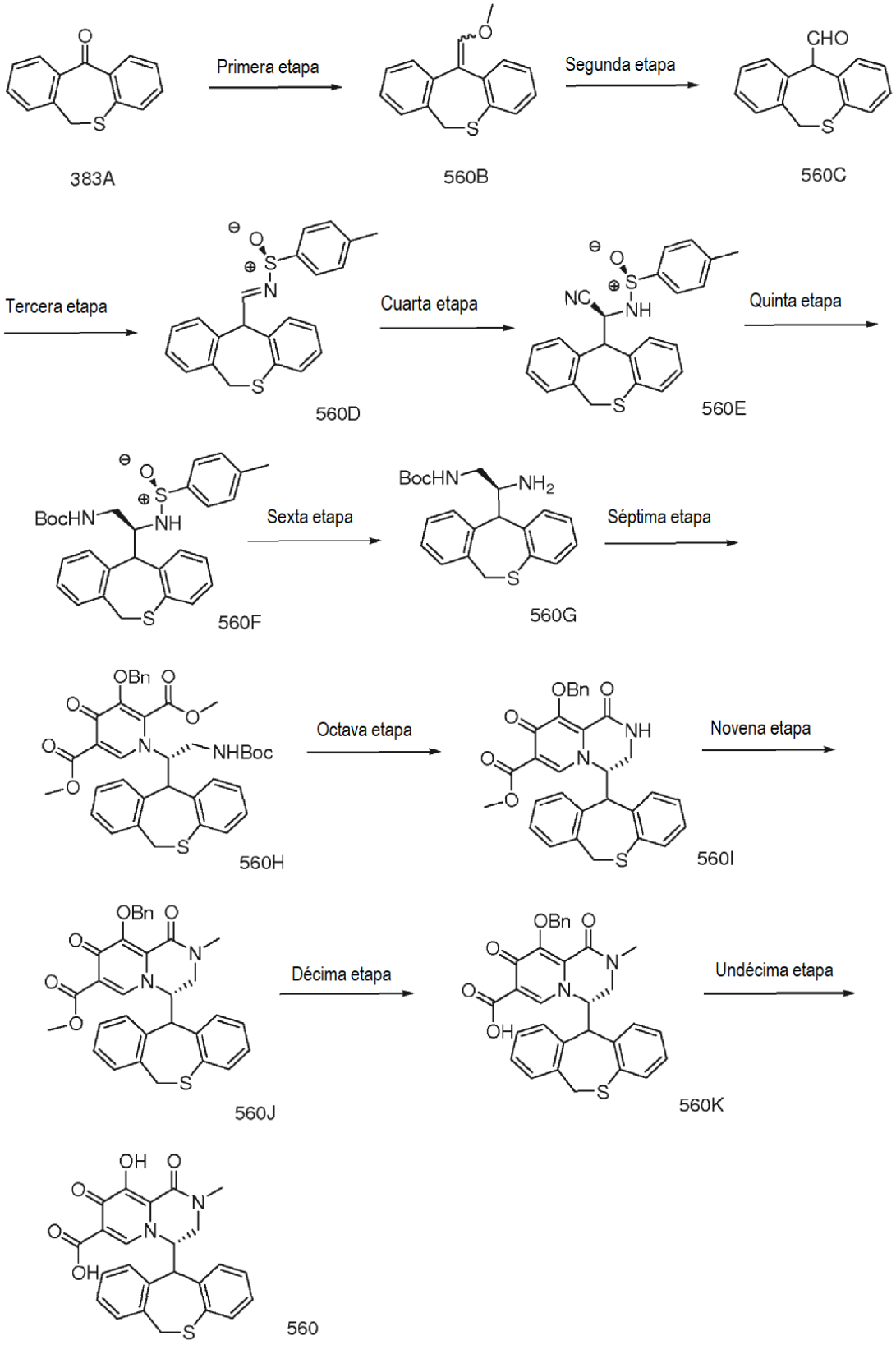
El compuesto 559B (22 mg, 0,043 mmol) se disolvió en THF (6,0 ml), se añadieron una solución al en metanol 40 %de metanamina (6,5 ul, 0,064 mmol) y ácido acético (3,7 ul, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. La solución de reacción se enfrió en hielo, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (14 mg, 0,064 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua y cloroformo y la capa de cloroformo se separó. La capa acuosa se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 24 mg del compuesto 559C en forma de un sólido de color amarillo pálido.
EM: m/z = 538 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

El compuesto 559 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 1.
EM: m/z = 448 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 560

[Fórmula química 610]



Primera etapa

Una solución mezclada en dioxano (20 ml) de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (6,73 g, 19,0 mmol) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución 1,06 M en tolueno de NaHMDS (18,0 ml, 19,0 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió el compuesto 383A y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se enfrió de nuevo a temperatura ambiente y se añadieron agua y acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (95 : 5, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 2,22 g del compuesto 560B en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,68 (3H, s), 3,73 (3H, s), 4,20 (4H, s a), 6,17 (1H, s), 6,39 (1H, s), 6,96-7,07 (6H, m), 7,18-7,32 (9H, m), 7,32-7,46 (1H, m).

Segunda etapa

El compuesto 560B (1,98 g, 7,78 mmol) se disolvió en diclorometano (30 ml), se añadió una solución acuosa al 70 % de ácido perclórico (8,0 ml, 93 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de carbonato sódico y la capa de diclorometano se separó. La capa acuosa se extrajo con diclorometano y se añadió sulfato de magnesio a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (90 : 10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,80 g del compuesto 560C en forma de un aceite.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,93 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,06 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,53 (1H, s), 7,11-7,50 (8H, m), 9,89 (1H, s).
EM: m/z = 241 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto 560C (2,87 g, 11,9 mmol) se le añadió tetraisopropoxititanio (17,5 ml, 59,7 mmol) y (S)-4-metilbencenosulfinamida (2,27 g, 14,3 mmol) a temperatura ambiente, después la mezcla se calentó a reflujo durante 3 horas y 30 minutos. La solución de reacción se enfrió en hielo, se añadió agua helada (30 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura y el sólido precipitado se filtró usando celite. El filtrado resultante se extrajo con diclorometano y se añadió sulfato de magnesio a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (70 : 30, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 3,16 g del compuesto 560D en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,39 (6H, s), 3,60 (1H, d, J = 15,2 Hz), 3,68 (1H, d, J = 14,9 Hz), 3,97 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,07 (1H, d, J = 15,0 Hz), 4,90 (1H, d, J = 2,7 Hz), 4,92 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,08-7,26 (20H, m), 7,46-7,51 (4H, m), 8,62 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,65 (1H, d, J = 2,7 Hz).
EM: m/z = 378 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

Una suspensión en THF (30 ml) de una solución 1 M de cianodietilaluminio tolueno (16,7 ml, 16,7 mmol) se enfrió a 0 °C, se añadió 2-propanol (1,29 ml, 16,7 mmol) y, a continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. A continuación, la solución de reacción se enfrió a -60 °C, se añadió una solución en THF (12 ml) del compuesto 560D (3,16 g, 8,37 mmol) gota a gota, la mezcla se agitó durante 15 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura, a continuación, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se enfrió en hielo, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora and 30 minutos y, a continuación, el sólido precipitado se filtró usando celite y se lavó con diclorometano. La capa de diclorometano del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano y, a continuación, se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,88 g del compuesto 560E en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 427 $[M + Na]^+$.

Quinta etapa

Una solución en metanol (4 ml) del compuesto 560E (235 mg, 0,581 mmol) se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (55,3 mg, 0,232 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, la solución de reacción se enfrió en hielo, se añadió gota a gota una solución en DMF (4 ml) de borohidruro sódico (88 mg, 2,3 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. Después, se añadió Boc_2O (0,674 ml, 2,90 mmol) y la mezcla se agitó durante

30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (98 : 2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (211 mg) del compuesto 560F.
EM: m/z = 509 $[M + Na]^+$.

Sexta etapa

A una solución en metanol (6 ml) del producto en bruto (211 mg) del compuesto 560F se le añadió TFA (0,128 ml, 1,66 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (0,230 ml, 1,66 mmol), el disolvente se eliminó por destilación y el producto en bruto resultante del compuesto 560G se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 371 $[M+H]^+$.

Séptima etapa

A una solución en tolueno (4 ml) del producto en bruto del compuesto 560G se le añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (132 mg, 0,416 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y 30 minutos. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 90 : 10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (287 mg) del compuesto 560H.
EM: m/z = 671 $[M+H]^+$.

Octava etapa

Al producto en bruto del compuesto 560H obtenido en la séptima etapa se le añadió una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 N (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación, al residuo concentrado resultante se le añadió THF (2 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 27 mg del compuesto 5601 en forma de un sólido de color amarillo.
EM: m/z = 539 $[M+H]^+$.

Novena etapa

El compuesto 5601 (27 mg, 0,050 mmol) se disolvió en DMF (2 ml), se añadieron carbonato de cesio (82 mg, 0,25 mmol) y yoduro de metilo (0,010 ml, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto del compuesto 560J.
EM: m/z = 553 $[M+H]^+$.

Décima etapa

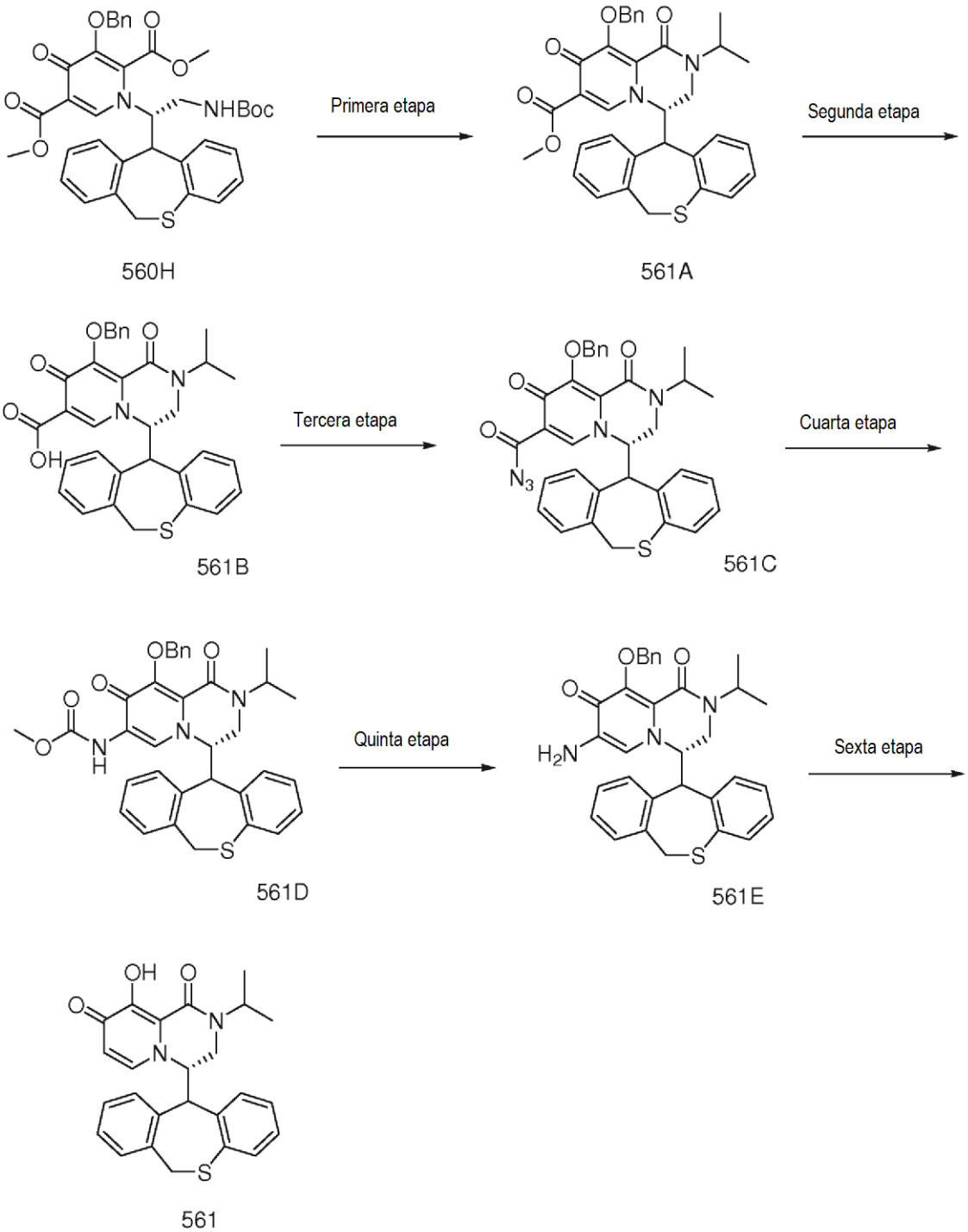
A una solución en EtOH (2 ml) del producto en bruto del compuesto 560J obtenido en la novena etapa se le añadió NaOH 2 N (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 2 N de HCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación para obtener 17 mg del compuesto 560K en forma de un aceite de color blanco.
EM: m/z = 539 $[M+H]^+$.

Undécima etapa

Al compuesto 560K (17 mg, 0,032 mmol) se le añadió TFA (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La solución de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, al residuo concentrado resultante se le añadió éter isopropílico y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 7,1 mg del compuesto 560 en forma de un sólido de color rosa.
EM: m/z = 449 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 561

[Fórmula química 611]



Primera etapa

A un producto en bruto (433 mg) del compuesto 560H se le añadió una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 N (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, a una solución en THF (2 ml) del residuo resultante se le añadió acetona (2 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. A continuación, a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una

noche. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (79 mg) del compuesto 561A.
EM: m/z = 581 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en EtOH (4 ml) del producto en bruto (79 mg) del compuesto 561A se le añadió NaOH 2 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 2 N de HCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó el compuesto 561B (53 mg).
EM: m/z = 567 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

Una solución en DMF (2 ml) del compuesto 561B (53 mg, 0,093 mmol) se enfrió a 0 °C, se añadieron trietilamina (0,039 ml, 0,28 mmol) y cloroformiato de etilo (0,018 ml, 0,187 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, la solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió azida sódica (18 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó durante 50 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con diclorometano y los extractos combinados se concentraron para obtener un producto en bruto del compuesto 561C. EM: m/z = 592 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

El producto en bruto (55 mg) del compuesto 561C se disolvió en metanol (2 ml) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 hora. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (43 mg) del compuesto 561D.
EM: m/z = 596 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

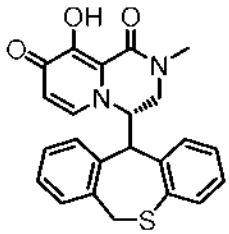
A una solución en EtOH (2 ml) del producto en bruto (43 mg) del compuesto 561D se le añadió NaOH 2 N (4 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 1 hora. El disolvente se eliminó por destilación, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y, a continuación, se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación, el aceite resultante se sometió cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 80 : 20, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 16 mg del compuesto 561E en forma de un sólido de color amarillo pálido.
EM: m/z = 538 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

El compuesto 561E (16 mg, 0,029 mmol) se disolvió en EtOH (1 ml) y una solución acuosa al 48 % de ácido tetrafluorobórico (1 ml), la solución de reacción se enfrió a 0 °C, se añadió nitrito sódico (15 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora y 30 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura y, adicionalmente, a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación, al residuo concentrado resultante se le añadió acetato de etilo y éter isopropílico y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 5 mg del compuesto 561 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 0,96 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,37 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 13,4, 4,3 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,08 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,52 (1H, d, J = 14,9 Hz), 4,81-4,90 (1H, m), 5,67 (1H, dd, J = 11,3, 3,1 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,59 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,72 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,86 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,09 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,16-7,31 (5H, m).

Ejemplo de referencia 562

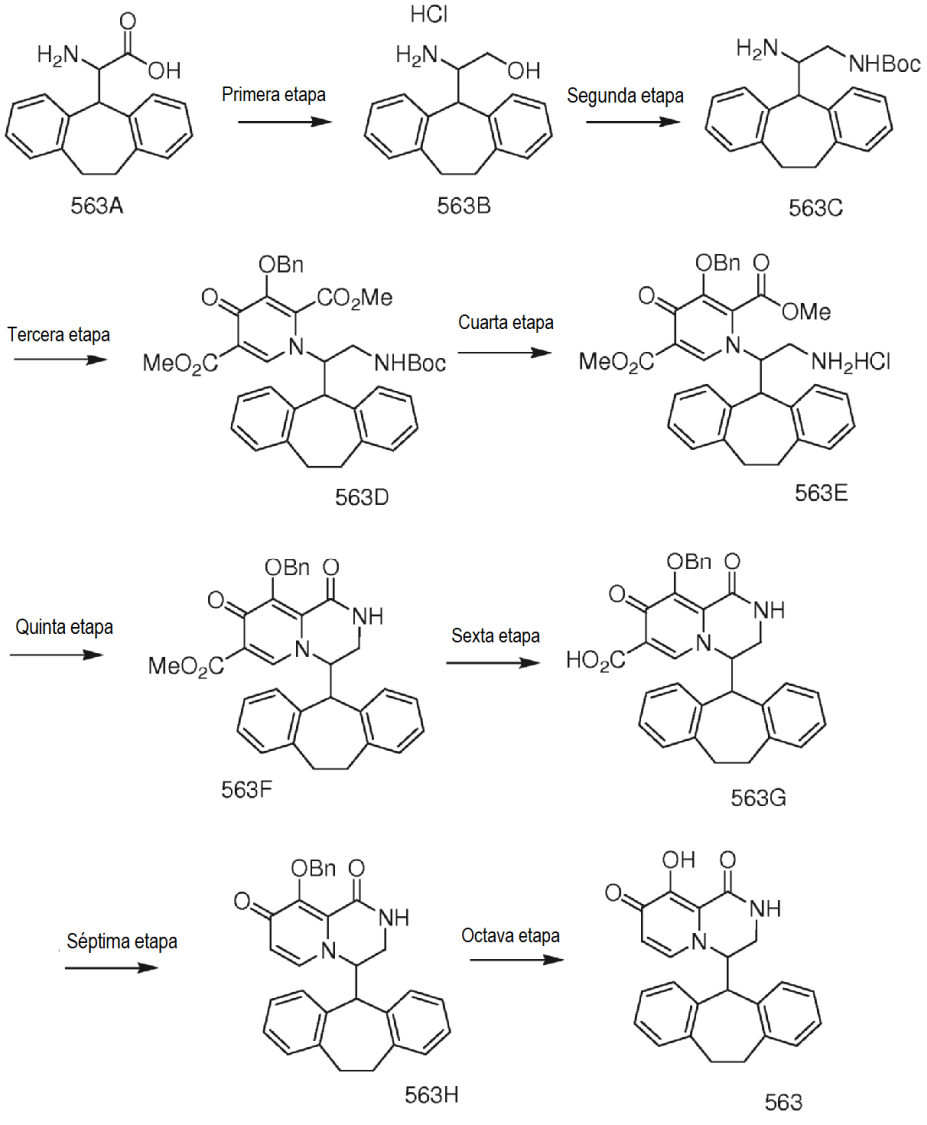
[Fórmula química 612]



El compuesto 562 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 561.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,07 (3H, s), 3,21 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,00-4,31 (4H, m), 5,78 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,54 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,98 (1H, t, J = 7,6 Hz), 7,14-7,41 (6H, m).
EM: m/z = 405 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 563

[Fórmula química 613]



Primera etapa

El compuesto 563A (Tetrahedron Letters, 34, 953-956, 1993, 41,1 g, 154 mmol) se disolvió en THF (300 ml), se añadió lentamente BH_3-THF 1 M (770 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18 horas. Se añadió lentamente solución acuosa 3 N de ácido clorhídrico (513 ml) y la mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora y se progresó a la siguiente etapa sin purificación.
CL-EM: m/z = 254 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

Usando una solución que contenía el compuesto 563B, de acuerdo con el ejemplo de referencia 12, se sintetizó el compuesto 563C.
CL-EM: m/z = 353 $[M+H]^+$.
RMN ^1H (DMSO-d_6): 1,40 (9H, s), 2,65-2,72 (1H, m), 2,86-2,92 (3H, m), 3,47-3,56 (3H, m), 3,56-3,69 (1H, m), 6,63 (1H, s), 7,11-7,26 (8H, m).

Tercera etapa

Una solución en tolueno (30 ml) del compuesto 563C (2,16 g, 6,79 mmol) y 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (2,38 g, 6,75 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 horas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 563D se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 653,05 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

A una solución en acetato de etilo (20 ml) del producto en bruto del compuesto 563D se le añadió cloruro de hidrógeno (solución de acetato de etilo 4 N, 20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 563E se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 553,05 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

A una solución en tetrahidrofurano (40 ml) del producto en bruto del compuesto 563E se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml), la mezcla se extrajo con tres veces cloroformo y los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se añadieron éter dietílico y cloroformo al residuo resultante para convertirlo en polvo, para obtener el compuesto 563F (2,90 g, 70,2 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 521,05 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

A una suspensión en metanol (7,5 ml) del compuesto 563F (523 mg, 1,01 mmol) se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico (2 M, 1,5 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico (2 N, 1,5 ml) y agua (3 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El sólido precipitado se filtró y se lavó con agua y éter dietílico para obtener el compuesto 563G (418 mg, 82,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 507,00 $[M+H]^+$.

Séptima etapa

Una suspensión en éter de difenilo (5 ml) del compuesto 563G (107 mg, 0,211 mmol) se agitó a 240 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La solución de reacción se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 % → 5 %) para obtener el compuesto 563H (64,4 mg, 65,9 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 463,05 $[M+H]^+$.

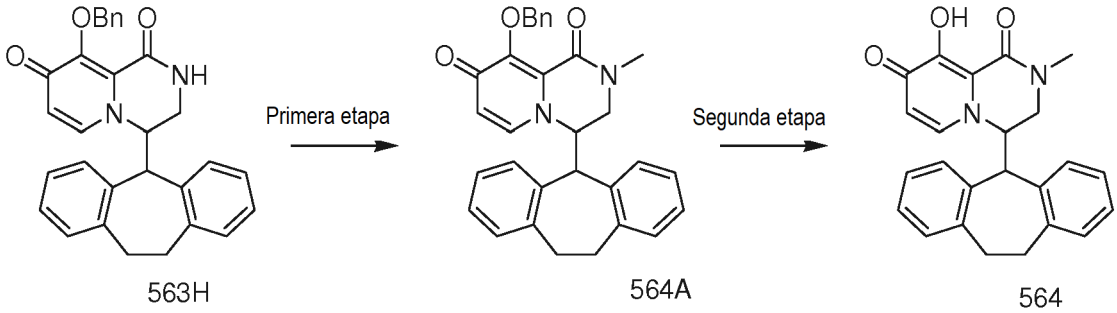
Octava etapa

Una solución de metanol (30 ml) del compuesto 563H (64,4 mg, 0,139 mmol) se hidrogenó haciéndolo pasar a través de Pd al 10 % -C CatCart (H-cube, modo Full-H_2, 25 °C) durante 3 horas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 563 (31,1 mg, 60,0 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 2,50-3,03 (3H, m), 3,50-3,72 (3H, m), 4,29 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,12 (1H, m), 5,69 (1H, d, J =

7,2 Hz), 6,50 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,75 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,84 (1H, m), 7,14-7,30 (6H, m), 9,16 (1H, d, J = 4,8 Hz).
EM: m/z = 372,90 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 564

[Fórmula química 614]



563H 564A 564

Primera etapa

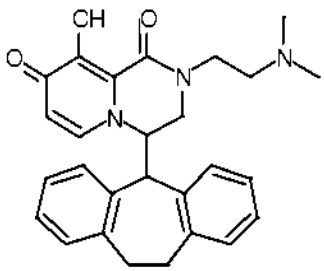
A una suspensión en dimetilformamida (2 ml) del compuesto 563H (64,2 mg, 0,139 mmol) y carbonato de cesio (220 mg, 0,675 mmol) se le añadió yoduro de metilo (0,0430 ml, 0,688 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (10 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 2,5 % → 10 %) para obtener el compuesto 564A (56,0 mg, 85,0 %) en forma de una sustancia gomosa incolora.
EM: m/z = 477,00 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

Una solución del compuesto 564A (56,0 mg, 0,118 mmol) en metanol (10 ml), acetato de etilo (5 ml) y tetrahidrofurano (5 ml) se hidrogenó haciéndola pasar a través de Pd al 10 % -C CatCart (H-cube, modo Full-H_2, 25 °C) durante 75 minutos. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y se añadieron acetato de etilo y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 564 (22,0 mg, 48,4 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 2,86-2,98 (6H, m), 3,51-3,58 (2H, m), 3,94 (1H, m), 4,30 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,19 (1H, d, J = 10,2 Hz), 5,79 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,49 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,74 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,85 (1H, m), 7,14 (2H, m), 7,25 (4H, m), 12,50 (1H, s a).
EM: m/z = 387,05 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 565

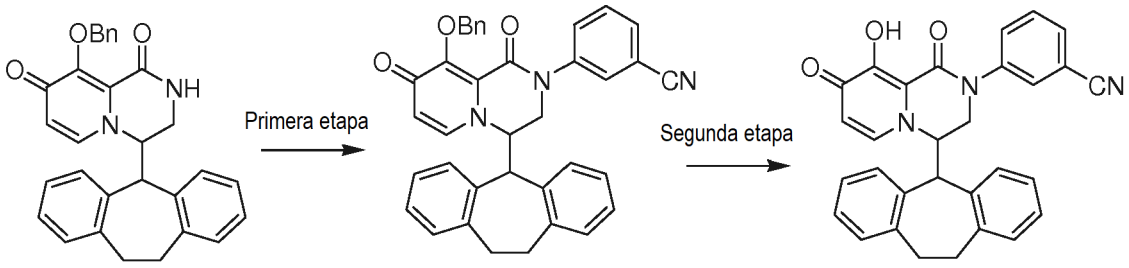
[Fórmula química 615]



El compuesto 565 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 564.
EM: m/z = 443,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 566

[Fórmula química 616]



563H 566A 566

Primera etapa

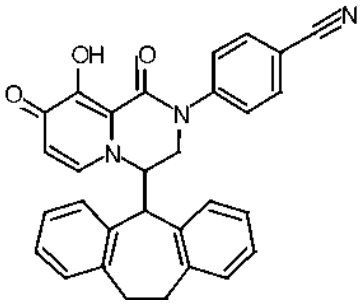
Una suspensión en dimetilformamida (2 ml) del compuesto 563H (75,4 mg, 0,163 mmol), 3-yodobenzonitrilo (124 mg, 0,541 mmol) yoduro de cobre (I) (33,2 mg, 0,174 mmol), carbonato potásico (74,7 mg, 0,540 mmol) y N,N'-dimetiletilendiamina (0,0200 ml, 0,186 mmol) se agitó a 140 °C durante 2 horas con irradiación en microondas. A la solución de reacción se le añadió agua (10 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se filtró con celite y el filtrado se lavó con agua (10 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 566A se usó en una reacción posterior sin purificación. EM: m/z = 564,05 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en cloruro de metileno (10 ml) del producto en bruto del compuesto 566A obtenido en la primera etapa se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 566 (30,3 mg, 39,3 %) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,81-2,94 (2H, m), 3,38-3,58 (2H, m), 4,54 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,64 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,35 (1H, d, J = 10,5 Hz), 5,76 (1H, m), 6,66-6,71 (3H, m), 6,90 (1H, m), 7,06-7,15 (6H, m), 7,76 (2H, m), 7,90 (2H, m).
EM: m/z = 473,90 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 567

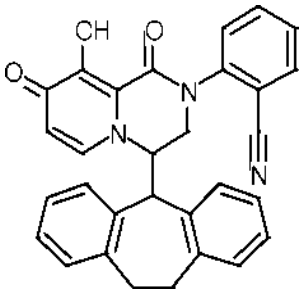
[Fórmula química 617]



El compuesto 567 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 566.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,80-3,00 (2H, m), 3,40-3,70 (2H, m), 4,52 (1H, m), 4,64 (1H, m), 5,38 (1H, m), 5,76 (1H, m), 6,60-7,20 (10H, m), 7,60-7,90 (3H, m), 8,11 (1H, m). EM: m/z = 474,00 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 568

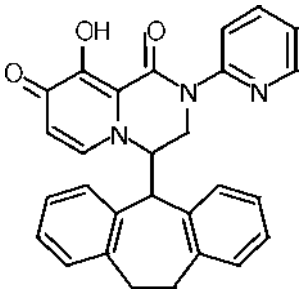
[Fórmula química 618]



El compuesto 568 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 566.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,87-2,96 (2H, m), 3,34-3,73 (2H, m), 4,64 (2H, m), 5,33 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,61 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87-6,95 (3H, m), 7,00-7,27 (6H, m), 7,62 (2H, m), 7,86 (1H, m), 8,07 (1H, m).
EM: m/z = 474,00 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 569

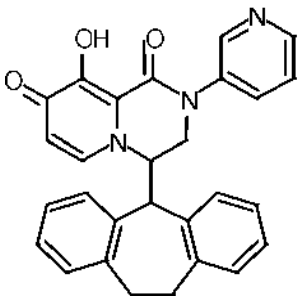
[Fórmula química 619]



El compuesto 569 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 566. EM: m/z = 449,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 570

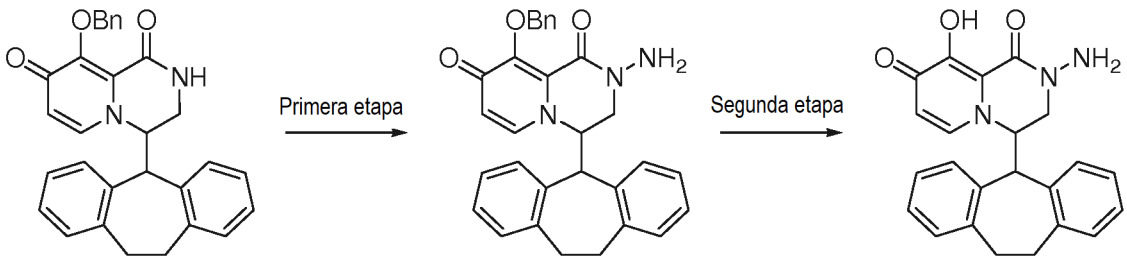
[Fórmula química 620]



El compuesto 570 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 566.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,83-2,97 (3H, m), 3,16-3,62 (2H, m), 3,56 (1H, m), 3,66 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,35 (1H, d, J = 11,1 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,92 (1H, m), 7,06-7,21 (5H, m), 7,49 (1H, m), 7,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,14 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 3,6 Hz), 8,81 (1H, d, J = 2,1 Hz).
EM: m/z = 449,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 571

[Fórmula química 621]



563H 571A 571

Primera etapa

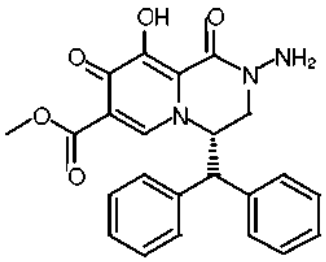
A una solución en DMF (1 ml) del compuesto 563H (50,0 mg, 0,108 mmol) se le añadió carbonato de cesio (176 mg, 0,540 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (64,6 mg, 0,324 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 9 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo y la mezcla se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (98 : 2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 28,3 mg del compuesto 571A en forma de una sustancia amorfa.
EM: m/z = 478 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 571A (27,0 g, 0,057 mmol) se disolvió en una solución THF-metanol (1 ml, 1:1, v/v), se añadió paladio al 10 % sobre carbono (15,0 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno. Después de diluir con cloroformo, los insolubles se retiraron por filtración con celite. Después de concentrar el filtrado a presión reducida, el residuo se solidificó con diclorometano-éter para obtener 12,0 mg del compuesto 571.
EM: m/z = 388 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 572

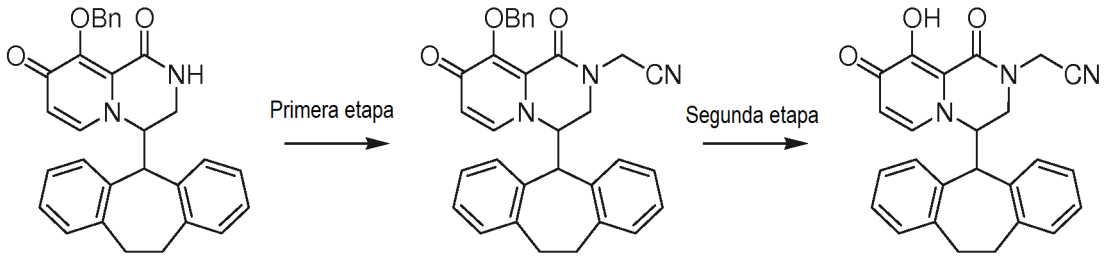
[Fórmula química 622]



Usando el compuesto 12H y de acuerdo con el ejemplo de referencia 571, el compuesto 572 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 420 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 573

[Fórmula química 623]



563H 573A 573

Primera etapa

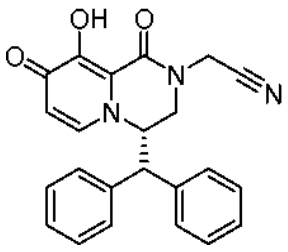
A una solución en dimetilformamida (1,5 ml) del compuesto 563H (83,2 mg, 0,160 mmol) se le añadió hidruro sódico (60 %, 13,2 mg, 0,330 mmol) con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó durante 30 minutos, a continuación, se añadió bromoacetonitrilo (0,0190 ml, 0,270 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (10 %, 3 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua (10 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 573A se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 502,00 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una suspensión en acetonitrilo (4 ml) del producto en bruto del compuesto 573A obtenido en la primera etapa y yoduro sódico (111 mg, 0,741 mmol) se le añadió clorotrimetilsilano (0,0920 ml, 0,720 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidrogenosulfito sódico (10 %, 10 ml) y, a continuación, la mezcla se extrajo con cloroformo. Después de combinar los extractos y secarlos con sulfato sódico, el disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa para obtener el compuesto 573 (22,0 mg, 29,7 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 2,86-2,95 (2H, m), 3,45-3,63 (2H, m), 4,01 (1H, m), 4,30 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,35 (1H, d, J = 17,4 Hz), 4,74 (1H, d, J = 17,4 Hz), 5,20 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,52 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,83 (1H, m), 7,11-7,28 (6H, m).
EM: m/z = 502,00 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 574

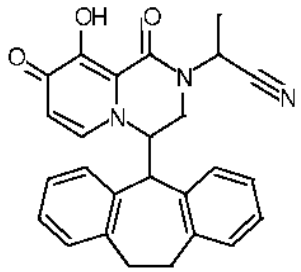
[Fórmula química 624]



El compuesto 574 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 573.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 4,16 (1H, dd, J = 13,26, 3,53 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,58 Hz), 4,52 (2H, dd, J = 20,73, 17,54 Hz), 5,44 (1H, d, J = 11,41 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,39 Hz), 6,99 (1H, d, J = 7,55 Hz), 7,11-7,32 (6H, m), 7,36-7,45 (2H, m), 7,58 (2H, d, J = 7,39 Hz).

Ejemplo de referencia 575

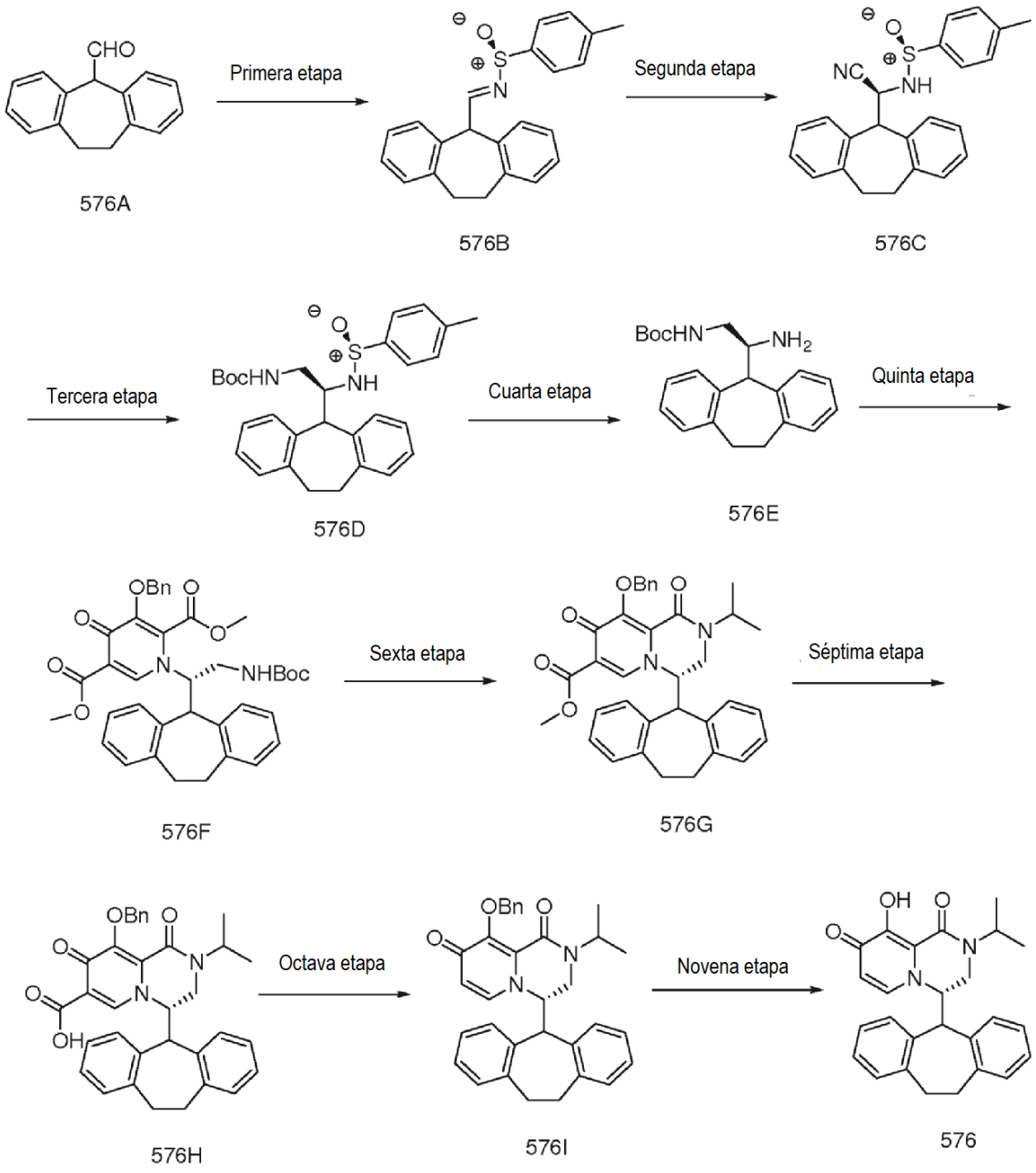
[Fórmula química 625]



El compuesto 575 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 573.
EM: m/z = 425,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 576

[Fórmula química 626]



Primera etapa

A una solución en diclorometano (30 ml) del compuesto 576A (Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 197-206) (2,26 g, 10,2 mmol) se le añadió tetraisopropoxititanio (10,0 ml, 33,1 mmol) y (S)-4-metilbencenosulfinamida (1,29 g, 8,13 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió en hielo, se añadió agua helada (40 ml), la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura y el sólido precipitado se filtró usando celite. El filtrado resultante se extrajo con diclorometano y se añadió sulfato de magnesio a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (100 : 0 → 70 : 30, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,35 g del compuesto 576B en forma de un sólido de color amarillo.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,32 (3H, s), 2,72-2,85 (2H, m), 3,03-3,16 (2H, m), 4,89 (1H, d, J = 3,5 Hz), 7,09-7,25 (10H, m), 7,39-7,42 (2H, m), 8,49 (1H, d, J = 3,6 Hz).

EM: m/z = 360 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

Una solución en THF (20 ml) de una solución 1 M de cianodietilaluminio tolueno (7,51 ml, 7,51 mmol) se enfrió a 0 °C, se añadió 2-propanol (0,579 ml, 7,51 mmol) y, a continuación, la mezcla se agitó durante 1 hora mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. A continuación, la solución de reacción se enfrió a -60 °C, se añadió gota a gota una solución en THF (14 ml) del compuesto 576B, la mezcla se agitó durante 15 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura, a continuación, la temperatura se elevó hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante una noche. La solución de reacción se enfrió en hielo, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos y, a continuación, el sólido precipitado se filtró usando celite y se lavó con diclorometano. La capa de diclorometano del filtrado se separó y la capa acuosa se extrajo con diclorometano y, a continuación, se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación, al aceite resultante se le añadió acetato de etilo y hexano y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 976 mg del compuesto 576C en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,38 (3H, s), 2,92-3,055 (2H, m), 3,41-3,52 (2H, m), 4,25 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,28 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,94 (1H, dd, J = 10,6, 5,7 Hz), 7,14-7,41 (12H, m).

Tercera etapa

Una suspensión en metanol (8 ml) del compuesto 576C (500 mg, 1,29 mmol) se enfrió a 0 °C, se añadió cloruro de cobalto (II) hexahidrato (123 mg, 0,517 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (5 ml), a continuación, la mezcla se enfrió en hielo, se añadió gota a gota una solución en DMF (4 ml) de borohidruro sódico (196 mg, 5,17 mmol) y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, se añadió Boc_2O (1,0 ml, 4,3 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 98 : 2, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (200 mg) del compuesto 576D.
EM: m/z = 491 $[M + Na]^+$.

Cuarta etapa

A una solución en metanol (6 ml) del producto en bruto (200 mg) del compuesto 576D obtenido en la tercera etapa se le añadió TFA (0,188 ml, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. A la solución de reacción se le añadió trietilamina (0,399 ml, 2,45 mmol), el disolvente se eliminó por destilación y el producto en bruto resultante del compuesto 576E se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 353 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

A una solución en tolueno (4 ml) del producto en bruto del compuesto 576E obtenido en la cuarta etapa se le añadió 3-(benciloxi)-4-oxo-4H-piran-2,5-dicarboxilato de dimetilo (130 mg, 0,409 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 90 : 10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (268 mg) del compuesto 576F.
EM: m/z = 653 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

Al producto en bruto (263 mg) del compuesto 576F obtenido en la quinta etapa se le añadió una solución en acetato de etilo de ácido clorhídrico 4 N (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. El disolvente se eliminó por destilación, a la solución en THF (4 ml) del residuo concentrado resultante se le añadió acetona (1 ml), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 25 minutos, a continuación, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (180 mg, 0,807 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 15 minutos. A continuación, a la solución de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con cloroformo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó un producto en bruto (160 mg) del compuesto 576G.
EM: m/z = 563 $[M+H]^+$.

Séptima etapa

A una solución en EtOH (4 ml) del producto en bruto (160 mg) del compuesto 576G obtenido en la sexta etapa se le

añadió NaOH 2 N (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 2 N de HCl, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se añadió sulfato sódico a los extractos combinados para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 94 : 6, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 78 mg del compuesto 576H en forma de un sólido de color amarillo.
EM: m/z = 549 $[M+H]^+$.

Octava etapa

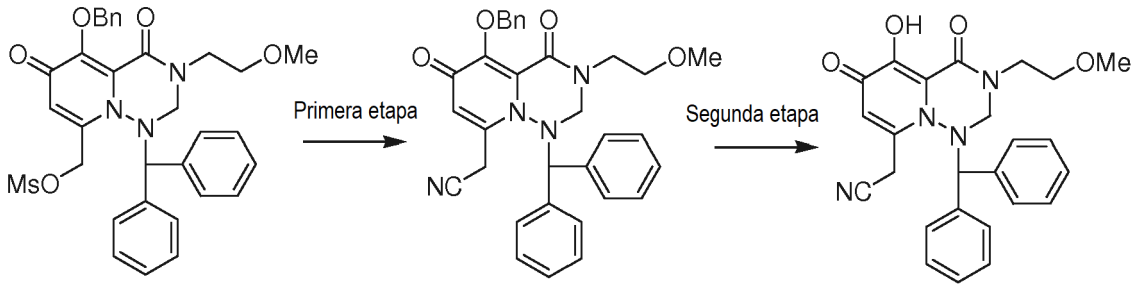
Al compuesto 576H (78 mg, 0,14 mmol) se le añadió éter de difenilo (3 ml) y la mezcla se agitó a 245 °C durante 1 hora con irradiación de microondas. La solución de reacción se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (100 : 0 → 90 : 10, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 43 mg del compuesto 5761 en forma de un aceite de color bronce.
EM: m/z = 505 $[M+H]^+$.

Novena etapa

Al compuesto 5761 (42 mg, 0,083 mmol) se le añadió TFA (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 35 minutos. La solución de reacción se sometió a destilación azeotrópica con tolueno, al residuo concentrado resultante se le añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfato sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación, al aceite resultante se le añadió acetato de etilo y éter isopropílico y el sólido precipitado se filtró y se lavó para obtener 14 mg del compuesto 576 en forma de un sólido de color pardo pálido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,7 Hz), 1,20 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,95-3,13 (2H, m), 3,28 (1H, d, J = 13,1 Hz), 3,37-3,59 (2H, m), 3,75 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,10 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,80-4,87 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 5,8 Hz), 6,41 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 6,4 Hz), 7,05-7,35 (6H, m).
EM: m/z = 415 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 577

[Fórmula química 627]



159A 577B 577

Primera etapa

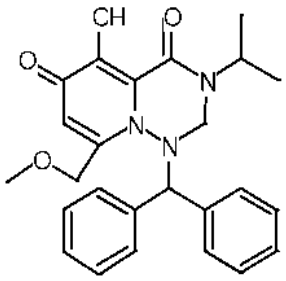
A una solución en dimetilformamida (3 ml) de un producto en bruto (140 mg) del compuesto 159A se le añadió cianuro potásico (21,0 mg, 0,323 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 80 °C durante 30 minutos y a 100 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 80 % → 100 %) para obtener el compuesto 577B (41,5 mg, 33,5 %) en forma de una espuma naranja pálida.
EM: m/z = 535,25 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en acetonitrilo (4 ml) del compuesto 577B (41,5 mg, 0,078 mmol) y yoduro sódico (45,5 mg, 0,304 mmol) se le añadió clorotrimetilsilano (0,0400 ml, 0,313 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (1 ml), la solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa. Se añadió éter dietílico al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 577 (20,7 mg, 60,0 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,10 (3H, s), 3,51 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 18,9 Hz), 4,03 (1H, d, J = 18,9 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,04 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,56 (1H, s), 5,69 (1H, s), 7,09-7,21 (5H, m), 7,39-7,63 (3H, m), 7,64 (2H, m).
EM: m/z = 445,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 578

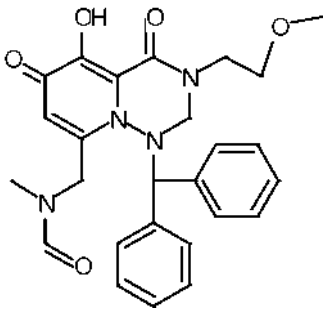
[Fórmula química 628]



El compuesto 578 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 157.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,29 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 16,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,82 (1H, m), 4,96 (1H, d, J = 16,1 Hz), 5,34 (1H, s), 5,97 (1H, d ,J = 13,7 Hz), 6,78 (2H, m), 7,12 (2H, m), 7,44-7,51 (6H, m).
EM: m/z = 434,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 579

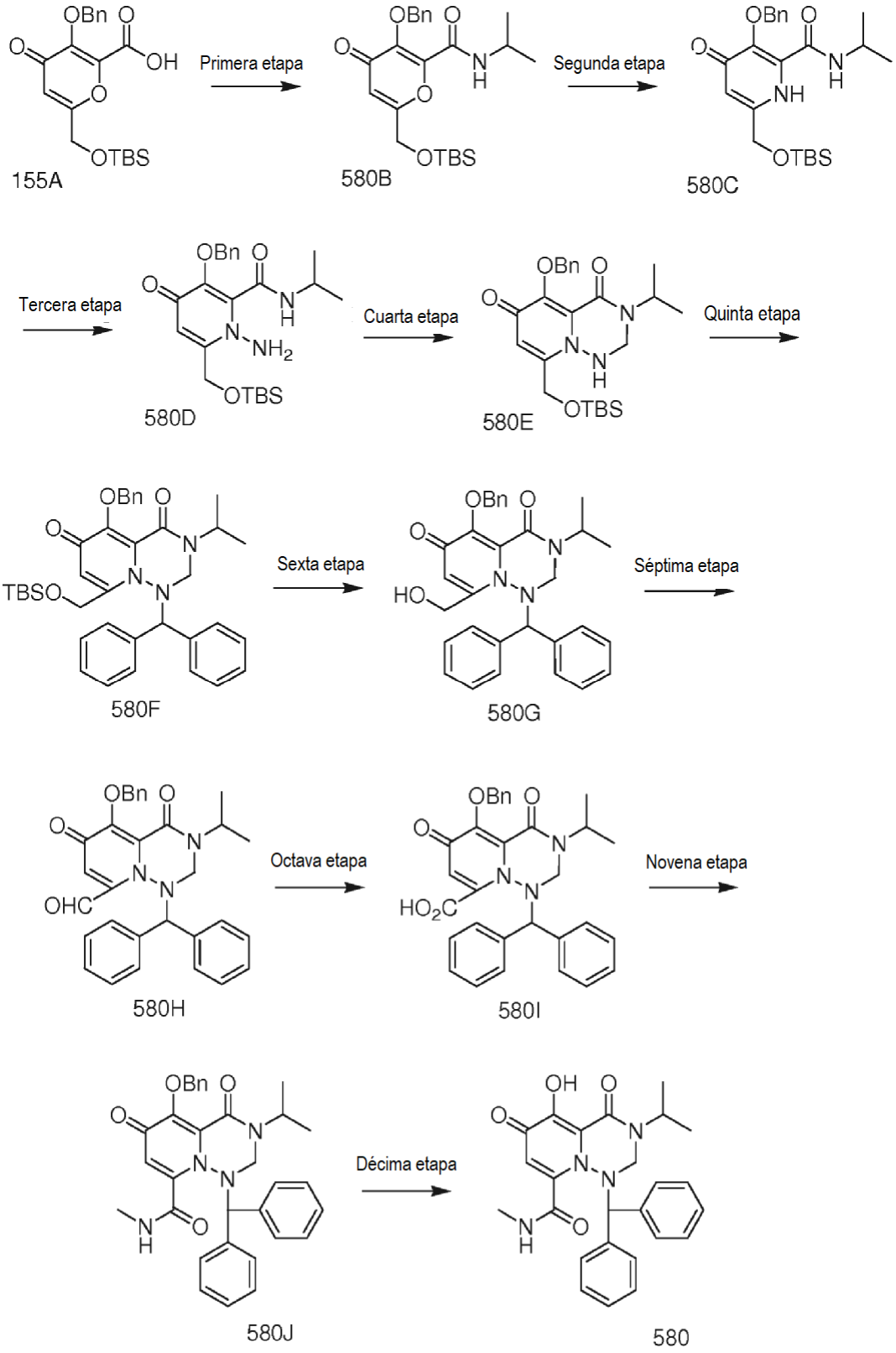
[Fórmula química 629]



El compuesto 579 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 163.
EM: m/z = 477,25 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 580

[Fórmula química 630]



Primera etapa

A una solución del compuesto 155A (10,5 g, 26,9 mmol), diisopropiletilamina (11,0 ml, 63,0 mmol), 1-metilimidazol (2,60 ml, 32,6 mmol) e isopropilamina (2,80 ml, 32,7 mmol) en tolueno (100 ml) y acetonitrilo (20 ml) se le añadió gota a gota cloruro de ácido difenilfosfórico (6,80 ml, 32,7 mmol) durante 5 minutos con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó con enfriamiento en hielo durante 90 minutos, a temperatura ambiente durante 90 minutos. A la solución de reacción se le añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (4,05 g, 26,9 mmol) y trietilamina (4,10 ml, 29,6 mmol) con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 80 minutos, se añadieron 4-dimetilaminopiridina (164 mg, 1,35 mmol) y cloruro de metileno (100 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15,5 horas. A la solución de reacción se le añadió cloruro de *terc*-butildimetilsililo (2,04 g, 26,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 24 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 10 % de ácido acético (100 ml) a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con cloroformo, los extractos se combinaron, se lavaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano =15 % → 40 %) para obtener el compuesto 580B (6,96 g, 59,9 %) en forma de un aceite de color amarillo pálido.
EM: m/z = 432,25 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en etanol (50 ml) del compuesto 580B (6,96 g, 16,1 mmol) se le añadió amoniaco acuoso (35 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 días. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75 % → 100 % , metanol/cloroformo = 0 % → 15 %) para obtener el compuesto 580C (4,50 g, 64,8 %) en forma de una sustancia gomosa de color naranja claro.
EM: m/z = 431,25 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una solución en dimetilformamida (90 ml) del compuesto 580C (4,50 g, 10,5 mmol) y carbonato potásico (7,27 g, 52,6 mmol) se le añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (6,29 g, 31,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 días. A la solución de reacción se le añadió cloroformo (180 ml) a temperatura ambiente, los insolubles precipitados se retiraron por filtración, el filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 % → 10 %) para obtener el compuesto 580D (5,28 g, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.
EM: m/z = 446,25 $[M+H]^+$.

Cuarta etapa

A una solución en etanol (15 ml) del compuesto 580D (1,29 g, 2,89 mmol) se le añadió paraformaldehído (261 mg, 8,68 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 140 °C durante 3 horas con irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 % → 100 %) para obtener el compuesto 580E (2,47 g, 93,0 %) en forma de un sólido de color naranja pálido.
EM: m/z = 458,20 $[M+H]^+$.

Quinta etapa

A una solución en DMF (25 ml) del compuesto 580E (2,47 g, 5,40 mmol) se le añadió carbonato de cesio (5,28 g, 16,2 mmol) y bromodifenilmetano (4,02 g, 16,3 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A la solución de reacción se le añadió agua (50 ml) con enfriamiento en hielo y, a continuación, la mezcla se extrajo con acetato de etilo (150 ml x 2). Los extractos se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua (50 ml x 2) y una solución acuosa saturada de cloruro sódico (50 ml) y se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 50 % → 100 %, metanol/cloroformo = 10 % → 20 %) para obtener el compuesto 580F (1,60 g, 47,5 %) en forma de una espuma de color amarillo.
EM: m/z = 624,30 $[M+H]^+$.

Sexta etapa

A una solución en metanol (40 ml) del compuesto 580F (1,60 g, 2,56 mmol) se le añadió cloruro de hidrógeno (solución de acetato de etilo 4 N, 20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida, al residuo resultante se le añadió bicarbonato sódico acuoso saturado (20 ml) a temperatura ambiente y, a continuación, la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto

580G (920 mg, 70,4 %) en forma de una espuma de color blanco.
EM: m/z = 510,25 $[M+H]^+$.

Séptima etapa

A una solución en THF (80 ml) del compuesto 580G (816 mg, 1,60 mmol) se le añadió dióxido de manganeso (2,39 g, 27,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 19 horas. Después de la solución de reacción se filtró, el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante (785 mg) del compuesto 580H se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 508,20 $[M+H]^+$.

Octava etapa

A una solución del producto en bruto (635 mg, 1,25 mmol) del compuesto 580H obtenido en la séptima etapa y ácido amidosulfúrico (425 mg, 4,38 mmol) en metanol (30 ml) y agua (10 ml) se le añadió gota a gota una solución de clorito sódico (396 mg, 4,38 mmol) en agua (4 ml) durante 10 minutos con enfriamiento en hielo, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió una solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfito sódico (10 ml). El metanol se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos se combinaron, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico (10 ml) y se secaron con sulfato sódico. El filtrado se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 5801 se usó en una reacción posterior sin purificación.
EM: m/z = 524,25 $[M+H]^+$.

Novena etapa

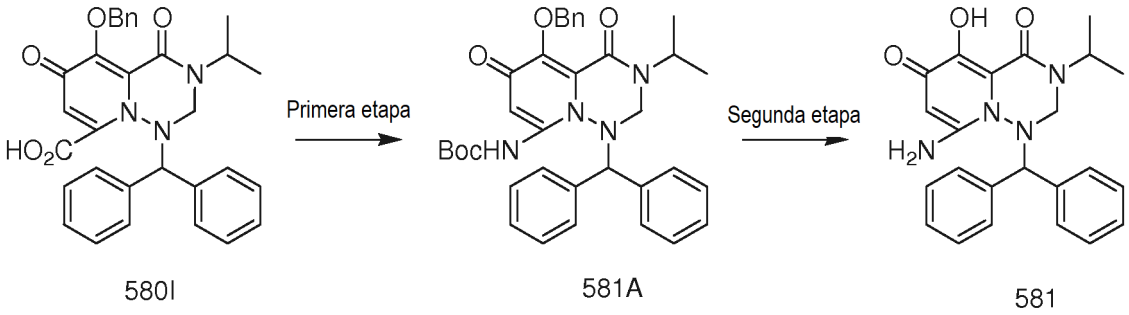
A una solución en cloruro de metileno (20 ml) del producto en bruto (164 mg, 0,313 mmol) del compuesto 5801 obtenido en la octava etapa, diisopropiletilamina (0,131 ml, 0,751 mmol), 1-metilimidazol (0,0300 ml, 0,376 mmol) y metilamina (solución en tetrahidrofurano 2,0 M, 0,188 ml, 0,376 mmol) se le añadió cloruro de ácido difenilfosfórico (0,0780 ml, 0,375 mmol) a temperatura ambiente, la mezcla se agitó durante 3,5 horas, se añadió clorhidrato de metilamina (25,0 mg, 0,370 mmol) y la mezcla se agitó durante 6 días. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 75 % → 100 %) para obtener el compuesto 580J (45,7 mg, 27,2 %) en forma de una espuma de color blanco.
EM: m/z = 537,30 $[M+H]^+$.

Décima etapa

A una solución en acetonitrilo (4 ml) del compuesto 580J (45,7 mg, 0,0850 mmol) y yoduro sódico (103 mg, 0,687 mmol) se le añadió clorotrimetilsilano (0,0870 ml, 0,681 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa al 5 % de hidrogenosulfito sódico (4 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con cloroformo. Después de combinar los extractos y secarlos con sulfato sódico, el residuo obtenido por concentración a presión reducida se purificó por CLEM preparativa. Se añadieron éter dietílico y n-hexano al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 580 (17,1 mg, 45,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,83 (3H, d, J = 4,8 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,85 (1H, m), 4,97 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,07 (1H, d a), 5,25 (1H, s), 5,86 (1H, s), 6,97 (2H, m), 7,15-7,24 (2H, m), 7,38-7,46 (6H, m).
EM: m/z = 447,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 581

[Fórmula química 631]



580I 581A 581

Primera etapa

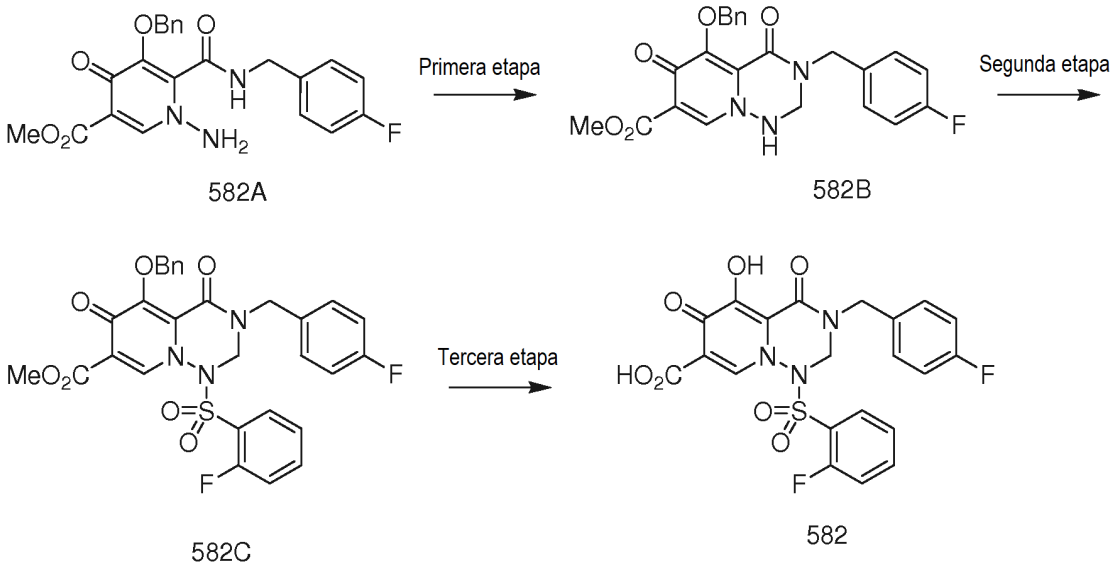
A una solución en *terc*-butanol (4 ml) del compuesto 5801 (398 mg, 0,760 mmol) se le añadió trietilamina (0,158 ml, 1,14 mmol) y azida de ácido difenilfosfórico (0,196 ml, 0,912 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (20 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo tres veces con cloroformo. Los extractos se combinaron y se secaron con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (metanol/cloroformo = 0 % → 10 %) para obtener el compuesto 581A (167 mg, 36,9 %) en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
EM: m/z = 595,10 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en cloruro de metileno (2 ml) del compuesto 581A (167 mg, 0,281 mmol) se le añadió ácido trifluoroacético (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa. Se añadieron acetato de etilo, éter dietílico y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 581 (29,4 mg, 25,9 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 0,81 (3H, d, J = 6,5 Hz), 0,98 (3H, d, J = 6,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,63 (1H, m), 4,68 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,80 (1H, s), 5,28 (1H, s), 6,34 (2H, s), 7,10-7,43 (8H, m), 7,81-7,83 (2H, m).
EM: m/z = 404,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 582

[Fórmula química 632]



Primera etapa

A una solución en etanol (4 ml) del compuesto 582A (200 mg, 0,470 mmol) sintetizado de acuerdo con el método de síntesis del ejemplo de referencia 65 se le añadió paraformaldehído (14,8 mg, 0,493 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 140 °C durante 45 minutos con irradiación de microondas. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 90 % → 100 %) para obtener el compuesto 582B (173 mg, 84,0 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 438,15 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

A una solución en cloruro de metileno (4 ml) del compuesto 582B (173 mg, 0,396 mmol), 4-dimetilaminopiridina (5,6 mg, 0,046 mmol) y trietilamina (0,164 ml, 1,18 mmol) se le añadió cloruro de 2-fluorobencenosulfonilo (0,0790 ml, 0,597 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 días. La solución de reacción se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 60 % → 80 %) para obtener el compuesto 582C (199 mg, 84,0 %) en forma de un sólido de color blanco.

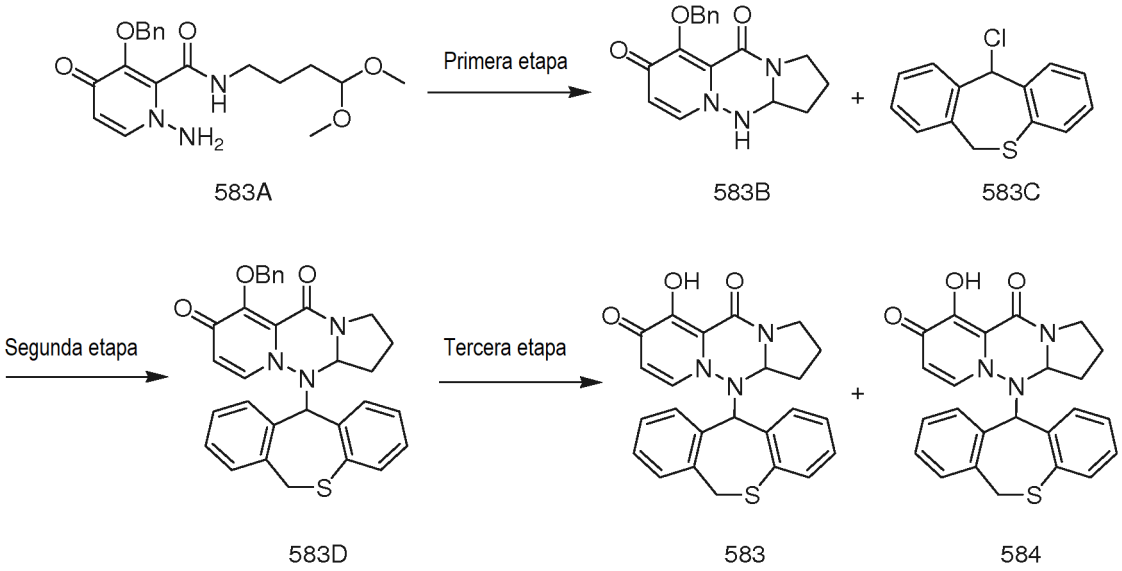
EM: m/z = 596,15 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

A una solución en ácido acético (2 ml) del compuesto 582C (162 mg, 0,272 mmol) se le añadió solución acuosa al 48 % de bromuro de hidrógeno (2 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 minutos con irradiación de microondas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y se añadieron éter dietílico y metanol al residuo resultante para convertirlo en un polvo, para obtener el compuesto 582 (160 mg, cuant.) en forma de un sólido de color amarillo.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 4,34 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,59 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,50 (1H, d, J = 14,3 Hz), 5,81 (1H, d, J = 14,3 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,35-7,40 (2H, m), 7,45-7,61 (2H, m), 7,78 (1H, m), 7,93 (1H, m), 8,42 (1H, s).
EM: m/z = 492,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 583, Ejemplo de referencia 584

[Fórmula química 633]



Primera etapa

El compuesto 583A (3,0 g, 0,99 mmol) sintetizado de acuerdo con el ejemplo de referencia 95 se añadió a tolueno (300 ml) y ácido acético (30,0 ml) para disolverlo y se añadió TsOH H_2O (0,1 g, 0,526 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas con calentamiento a reflujo. Después de concentrarlo a presión reducida, el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice amino ($CHCl_3$ /MeOH 50 : 1) para obtener el compuesto 583B (1,8 g, 72,4 %).
EM: m/z = 312 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 583B (233 mg, 0,748 mmol) y el compuesto 403C (197 mg, 0,8 mmol) se suspendieron en THF (7,5 ml) y se añadió NaHMDS (1,123 ml, 1,123 mmol, solución 1 M en) a temperatura ambiente en corriente de nitrógeno. Después de agitar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). La capa de acetato de etilo se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice ($CHCl_3$ /MeOH 20 : 1) para obtener el compuesto 583D (90 mg, 23,1 %).
EM: m/z = 522 $[M+H]^+$.

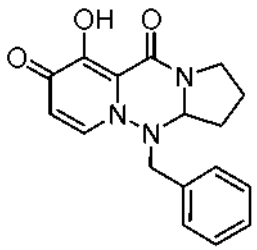
Tercera etapa

El compuesto 583D (90 mg, 0,173 mmol) se disolvió en un disolvente mezclado de MeOH (3 ml) y THF (3,00 ml) y se añadió paladio al 10 %-carbono (90 mg, 0,846 mmol). La mezcla se agitó durante 24 horas en corriente de hidrógeno (202,65 kPa) y los insolubles se filtraron. El residuo se purificó usando HPLC (MeCN-H_2O) y se resolvieron los diastereómeros.

Primera fracción (compuesto 583)
(15 mg, 20,1 %)
EM: m/z = 432 $[M+H]^+$.
Segunda fracción (compuesto 584)
(45 mg, 60,4 %)
EM: m/z = 432 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 585

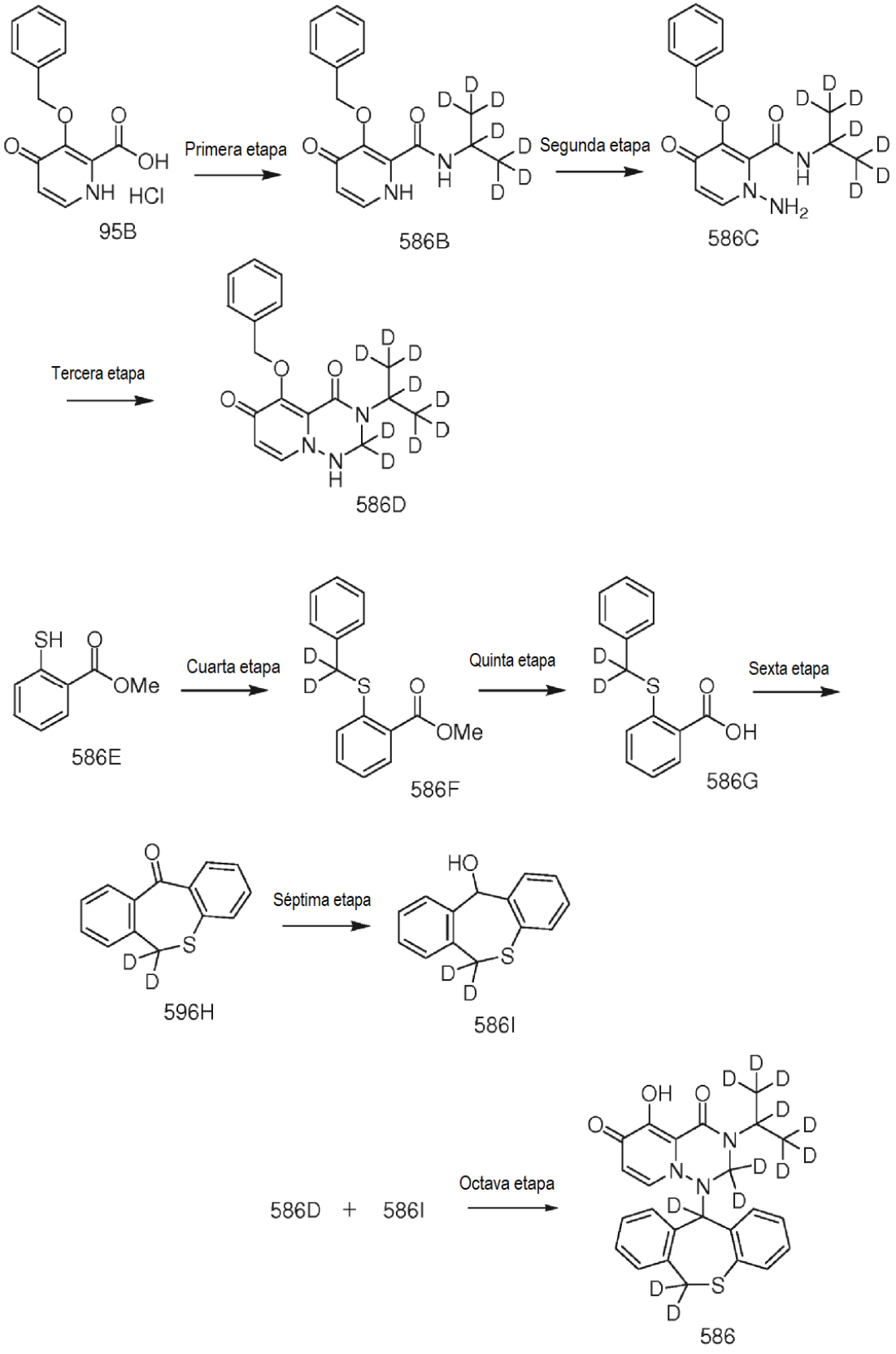
[Fórmula química 634]



El compuesto 585 se sintetizó por el mismo procedimiento que el del ejemplo de referencia 403.
RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,87-2,28 (4H, m), 3,40-3,80 (3H, m), 4,32 (1H, d, J = 12,96 Hz), 5,34 (1H, t, J = 7,32 Hz), 5,65 (1H, d, J = 7,63 Hz), 6,90 (1H, d, J = 7,78 Hz), 7,10-7,35 (5H, m).
EM: m/z = 312 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 586

[Fórmula química 635]



Primera etapa

El compuesto 95B (2,29 g, 8,12 mmol) se disolvió en piridina (10 ml), se añadieron clorhidrato de iso-propil-D_7-amina (1,00 g, 9,75 mmol), 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-ol (1,10 g, 8,12 mmol) y clorhidrato de N1-((etilimino)metilen)-N3,N3-dimetilpropan-1,3-diamina (3,11 g, 16,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. La solución de reacción se vertió en agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y el extracto se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Al compuesto resultante se le añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,36 g de un sólido de color blanco 586B.

Segunda etapa

El compuesto 586B (1,36 g, 4,64 mmol) obtenido en la primera etapa se disolvió en dimetilformamida (20 ml), se añadió carbonato potásico (3,20 g, 23,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 50 minutos. Se añadió O-(2,4-dinitrofenil)hidroxilamina (1,85 g, 9,27 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, el precipitado generado se retiró por filtración y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v) para obtener 835 mg de un sólido incoloro 586C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 5,28 (2H, s), 5,63 (2H, s), 6,32 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10 (1H, s a), 7,42 (6H, m).

Tercera etapa

El compuesto 586C (581 mg, 1,88 mmol) obtenido en la segunda etapa y paraformaldehído-D_2 (181 mg, 5,65 mmol) se añadieron a etanol (12 ml) y la mezcla se agitó a 140 °C durante 30 minutos con irradiación de microondas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna de amino y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Al compuesto resultante se le añadió éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 140 mg de un sólido de color blanco 586D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,39 (2H, d, J = 8,1 Hz), 5,36 (2H, s), 5,42 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,37 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,48 (6H, m).

Cuarta etapa

El compuesto 586E (972 mg, 5,78 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadieron hidruro sódico (60 %, 231 mg, 5,78 mmol) y bromuro de bencilo-D_2 (1,00 g, 5,78 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. La solución de reacción se añadió a ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 1,48 g de un sólido de color blanco 586F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,95 (3H, s), 7,17-7,48 (8H, m), 8,00 (1H, dd, J = 7,8, 1,3 Hz).

Quinta etapa

El compuesto 586F (1,50 g, 5,76 mmol) obtenido en la cuarta etapa se disolvió en metanol (20 ml) y tetrahidrofurano (20 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (14,4 ml, 28,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico diluido para acidificar la solución, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al compuesto resultante se le añadió n-hexano-acetato de etilo y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,17 g de un sólido de color blanco 586G.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,18-7,48 (8H, m), 8,11 (1H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz).

Sexta etapa

Al compuesto 586G (1,15 g, 4,67 mmol) obtenido en la quinta etapa se le añadió tolueno (10 ml), se añadieron dimetilformamida (0,100 ml, 1,29 mmol) y cloruro de tionilo (0,410 ml, 5,60 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1,5 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, la solución de reacción se concentró a presión reducida. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 1,16 g de un sólido de color blanco. A cloruro aluminio (718 mg, 5,38 mmol) se le añadió diclorometano (10 ml) y nitrometano (0,5 ml), se añadió una solución de diclorometano (5 ml) de 500 mg del compuesto obtenido anteriormente a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de hidróxido sódico, la mezcla se extrajo con cloruro de metileno y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se concentró a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (4:1, v/v). Al compuesto resultante se le añadió n-hexano y el residuo precipitado se filtró para obtener 155 mg de un sólido de color amarillo pálido 586H.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,21-7,39 (6H, m), 7,46 (1H, td, J = 7,5, 1,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,5, 1,4 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,0, 1,0 Hz).

Séptima etapa

El compuesto 586H (150 mg, 0,657 mmol) obtenido en la sexta etapa se disolvió en tetrahidrofurano (3 ml), se añadió hidruro de litio y aluminio-D_4 (13,8 mg, 0,329 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico diluido, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Al compuesto resultante se le añadió n-hexano-diclorometano y el residuo precipitado se filtró para obtener 114 mg de un sólido de color blanco 5861.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,17 (6H, m), 7,40-7,52 (2H, m).

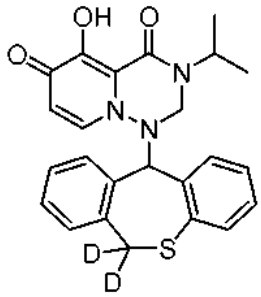
Octava etapa

El compuesto 586D (76,0 mg, 0,236 mmol) y 5861 (54,5 mg, 0,236 mmol) se disolvieron en ácido acético (3,2 ml) y se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (0,8 ml) con enfriamiento en agua. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, la mezcla se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al producto en bruto resultante se le añadió acetato de etilo-éter dietílico y el residuo precipitado se filtró para obtener 32 mg de un sólido de color blanco 586.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 5,57 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,82-7,44 (9H, m).
EM: m/z = 446 $[M+H]^+$

Usando un reactivo de hidrógeno pesado disponible en el comercio y de acuerdo con el ejemplo de referencia 586, se sintetizaron los compuestos 587 a 591.

Ejemplo de referencia 587

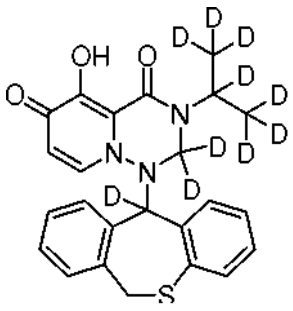
[Fórmula química 636]



EM: m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 588

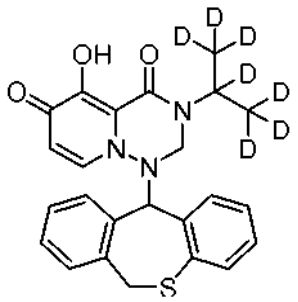
[Fórmula química 637]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,87 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,58 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,60 (1H, d, J = 12,6 Hz), 6,81-7,48 (9H, m).

Ejemplo de referencia 589

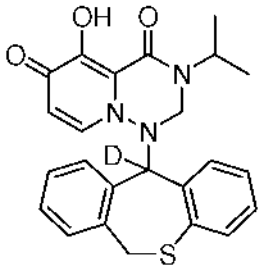
[Fórmula química 638]



EM: m/z = 441 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 590

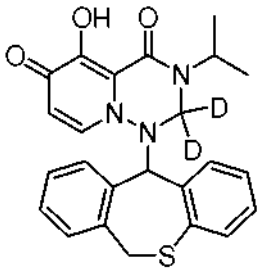
[Fórmula química 639]



EM: m/z = 435 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 591

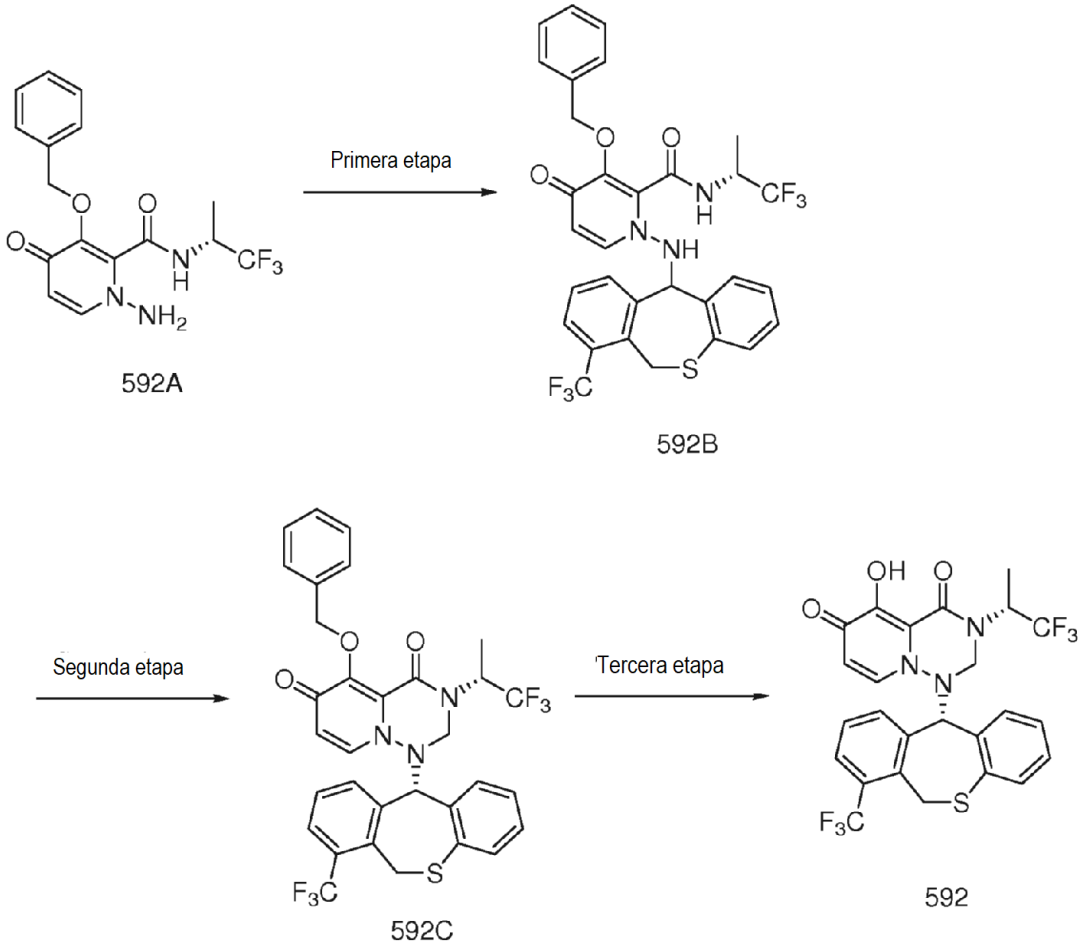
[Fórmula química 640]



EM: m/z = 436 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 592

[Fórmula química 641]



Primera etapa

El compuesto 592A (22,8 g, 64,1 mmol) y 7-(trifluorometil)-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ol (19 g, 64,1 mmol) se suspendieron en 1,2-dicloroetano, se añadió ácido dicloroacético (13,2 ml, 160 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas con calentamiento por reflujo. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano, después se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el sólido resultante se solidificó añadiendo acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 32 g (que contenía un 10 % de 592A) del compuesto 592B.
EM: m/z = 634 $[M+H]^+$.
Rf: 0,56 (solo AcOEt).

Segunda etapa

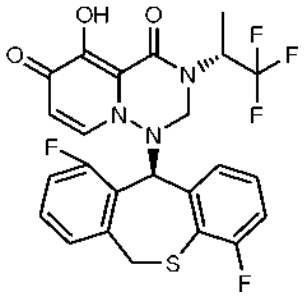
A una solución en N,N-dimetilacetoamida (120 ml) del compuesto 592B (6,0 g, 9,47 mmol) se le añadió 2-*terc*-butilimino2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina (16,5 ml, 56,8 mmol) y paraformaldehído (569 mg, 18,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Posteriormente, se añadió lentamente TsCl (3,61 g, 18,9 mmol) y la mezcla se agitó durante otras 2 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de HCl y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con hexano-acetato de etilo (2:3, v/v) y después se eluyeron con hexano-acetato de etilo (1 : 9, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 1,74 g del compuesto 592C en forma de un sólido de color amarillo pálido.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,96 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,81 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,17 (1H, s), 5,46 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,56 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,60 (1H, m), 5,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,73 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,29-7,38 (5H, m), 7,56 (2H, m), 7,78 (1H, m).
EM: m/z = 646 $[M+H]^+$.
Rf: 0,65 (solo AcOEt).

Tercera etapa

A una solución en N,N-dimetilacetoamida (34 ml) del compuesto 592C (1,7 g, 2,63 mmol) se le añadió LiCl anhidro (1,3 g, 31,6 mmol) y paraformaldehído (569 mg, 18,9 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa 1 N de HCl y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo times. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. Después de eliminar el disolvente por destilación, el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo-metanol (99 : 1, v/v) y después, con cloroformo-metanol (96 : 4, v/v). Una fracción objetivo se concentró y el sólido resultante se solidificó añadiendo acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 1,33 g del compuesto 592 en forma de un sólido incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,90 (1H, s a), 3,99 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,24 (1H, s), 5,54 (1H, m), 5,83 (1H, d, J = 7,72 Hz), 5,87 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 7,1 Hz), 6,84 (1H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,80 (1H, m).
EM: m/z = 556 $[M+H]^+$.
Rf: 0,46 ($CHCl_3$: MeOH = 9:1).

Ejemplo de referencia 593

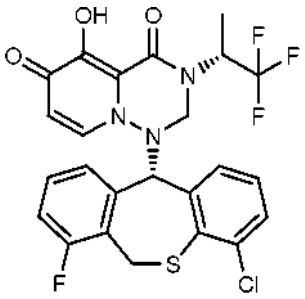
[Fórmula química 642]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,14 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,20 (1H, m), 5,68 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, m), 7,12-7,46 (5H, m).

Ejemplo de referencia 594

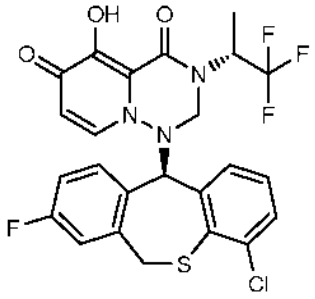
[Fórmula química 643]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,27 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,08 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,47 (1H, m), 5,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,75 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,83 (1H, s), 6,97 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 7,8, 1,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,41 (4H, m).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 595

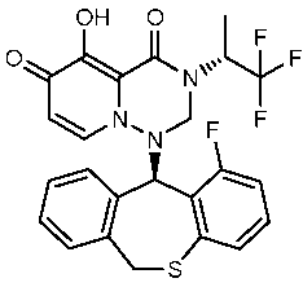
[Fórmula química 644]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,08 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,12 (1H, m), 5,16 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,51 (1H, s), 5,70 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,18 (2H, m), 7,37-7,43 (3H, m).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 596

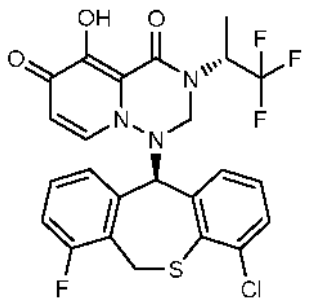
[Fórmula química 645]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,90 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,12 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,36 (1H, s), 5,58 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,71 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,70 (1H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 6,96-7,06 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,26 (2H, d, J = 3,5 Hz), 7,42 (2H, m).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 597

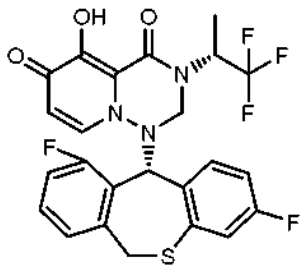
[Fórmula química 646]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,38 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,23 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,10 (1H, m), 5,12 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,44 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,52 (1H, s), 5,69 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,91 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,15 (2H, m), 7,28-7,40 (3H, m).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 598

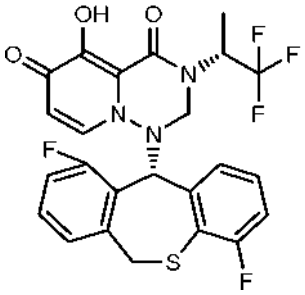
[Fórmula química 647]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,12 (3H, d, J = 7,3 Hz), 4,02 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,50 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,07 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,50 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,69 (1H, s), 5,75 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,73 (1H, td, J = 8,5, 2,6 Hz), 7,02 (2H, m), 7,21 (2H, m), 7,35 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,47 (1H, t, J = 6,8 Hz).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 599

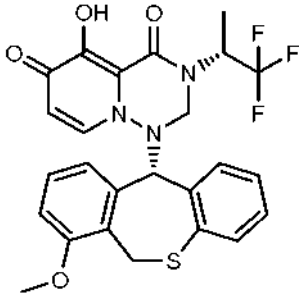
[Fórmula química 648]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,5 Hz), 4,11 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,51 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,49 (1H, m), 5,67 (3H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 13,6, 7,7 Hz), 7,11-7,24 (3H, m), 7,36 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, t, J = 6,9 Hz).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 600

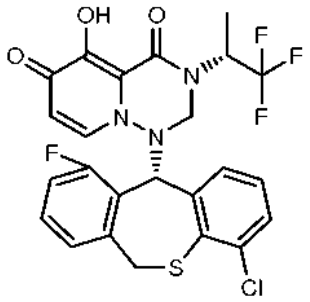
[Fórmula química 649]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,86 (3H, s), 4,22 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,34 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,46 (1H, m), 5,55 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, t, J = 7,2 Hz), 6,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,14 (6H, m).
EM: m/z = 518 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 601

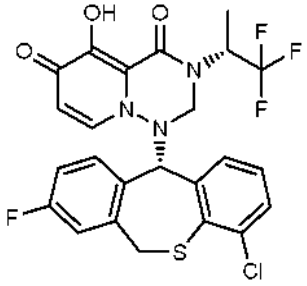
[Fórmula química 650]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,09 (3H, d, J = 7,1 Hz), 4,15 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,53 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,07 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,48 (1H, m), 5,70 (3H, m), 6,93 (2H, m), 7,14-7,26 (2H, m), 7,35-7,51 (3H, m).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 602

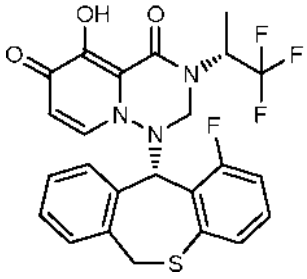
[Fórmula química 651]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,0 Hz), 4,03 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,03 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,46 (1H, m), 5,68-5,74 (3H, m), 6,94 (2H, m), 7,10-7,17 (2H, m), 7,34-7,40 (2H, m), 7,63 (1H, m).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 603

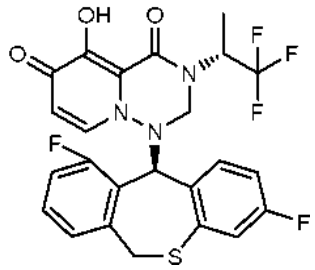
[Fórmula química 652]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,14 (3H, t, J = 6,3 Hz), 3,90 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,06 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,46 (1H, m), 5,63 (1H, s), 5,64 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,73 (1H, td, J = 8,3, 2,7 Hz), 6,96-7,04 (2H, m), 7,21 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,27 (1H, dt, J = 10,3, 3,7 Hz), 7,43 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,3 Hz).
EM: m/z = 506 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 604

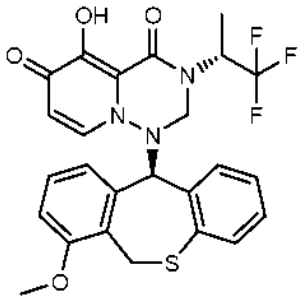
[Fórmula química 653]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,01 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,17 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,20 (1H, m), 5,63 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,66 (1H, s), 5,72 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,72 (1H, td, J = 8,3, 2,8 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,6, 6,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 10,0, 2,5 Hz), 7,19 (2H, m), 7,30 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,43 (1H, m).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 605

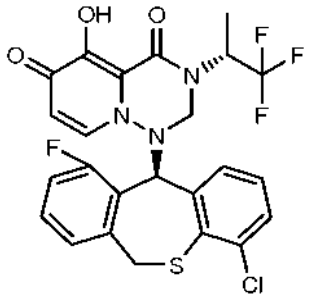
[Fórmula química 654]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,37 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,85 (3H, s), 4,23 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,13 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,14 (1H, m), 5,28 (1H, s), 5,30 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,63 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,80-7,25 (8H, m).
EM: m/z = 518 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 606

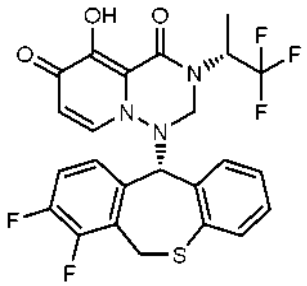
[Fórmula química 655]



RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 4,13 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,14 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,20 (1H, m), 5,69 (3H, m), 6,90 (2H, m), 7,18 (2H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, m).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 607

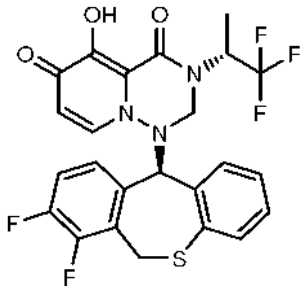
[Fórmula química 656]



EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 608

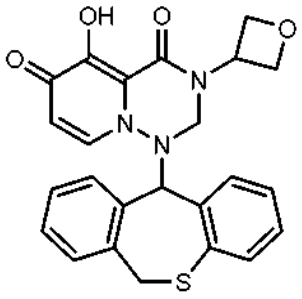
[Fórmula química 657]



EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 609

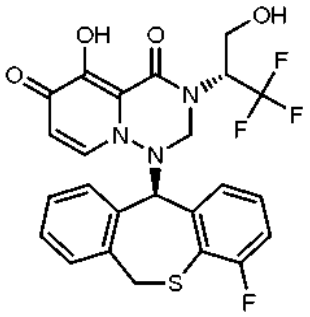
[Fórmula química 658]



EM: m/z = 448 $[M+H]^+$. TR=1,54 min.

Ejemplo de referencia 610

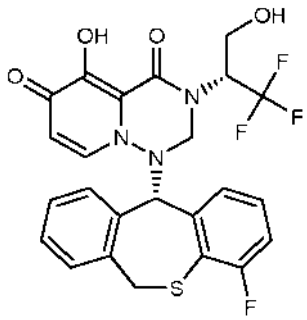
[Fórmula química 659]



EM: m/z = 522 $[M+H]^+$. TR=1,84 min.

Ejemplo de referencia 611

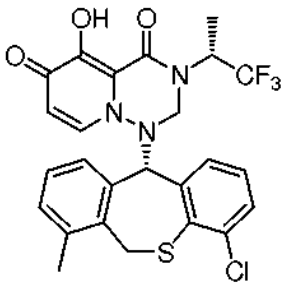
[Fórmula química 660]



EM: m/z = 522 $[M+H]^+$. TR=1,76 min.

Ejemplo de referencia 612

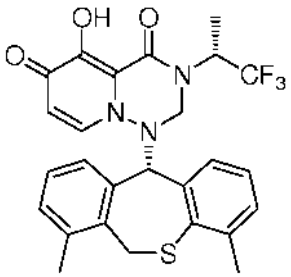
[Fórmula química 661]



EM: m/z = 536 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 613

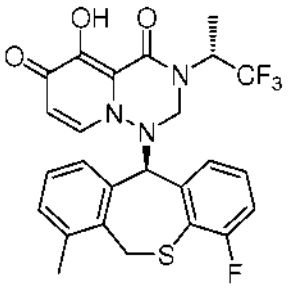
[Fórmula química 662]



EM: m/z = 516 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 614

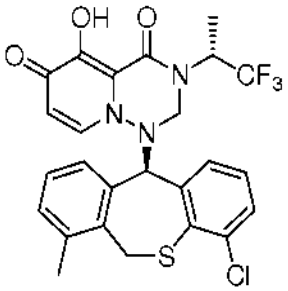
[Fórmula química 663]



EM: m/z = 520 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 615

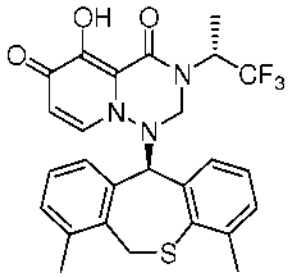
[Fórmula química 664]



EM: m/z = 536 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 616

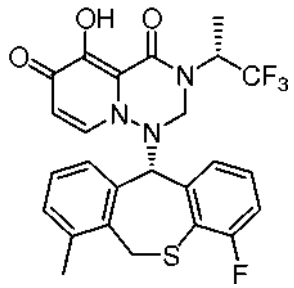
[Fórmula química 665]



EM: m/z = 516 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 617

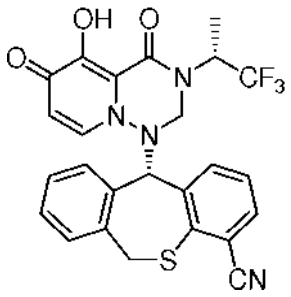
[Fórmula química 666]



EM: m/z = 520 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 618

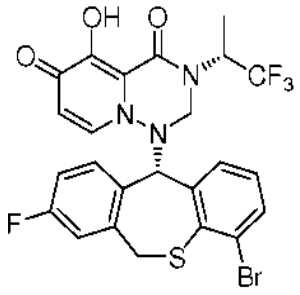
[Fórmula química 667]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,5 Hz), 3,82 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,49 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,18 (1H, s), 5,51 (1H, m), 5,71 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,88 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,94 (2H, m), 7,14-7,52 (6H, m).
EM: m/z = 513,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 619

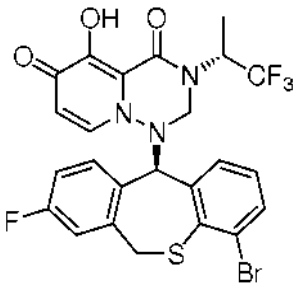
[Fórmula química 668]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,00 (1H, s a), 3,65 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,17 (1H, s), 5,51 (1H, m), 5,74 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68-6,75 (2H, m), 6,98 (1H, dt, J = 2,6, 8,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 2,6, 8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 5,3, 8,3 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 2,6, 6,9 Hz).
EM: m/z = 585 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 620

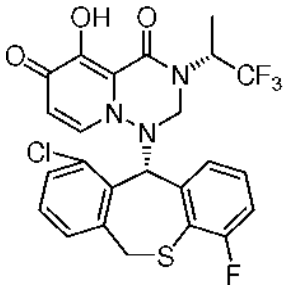
[Fórmula química 669]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,42 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,00 (1H, s a), 3,63 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,54 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,05 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,24 (1H, s), 5,37 (1H, m), 5,77 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,79 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 2,1, 7,3 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 2,6, 8,4 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 2,6, 8,4 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,16 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 2,1, 7,3 Hz).
EM: m/z = 585 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 621

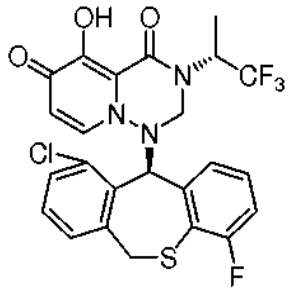
[Fórmula química 670]



EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 622

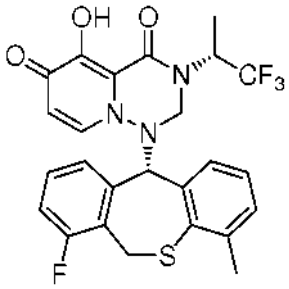
[Fórmula química 671]



EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 623

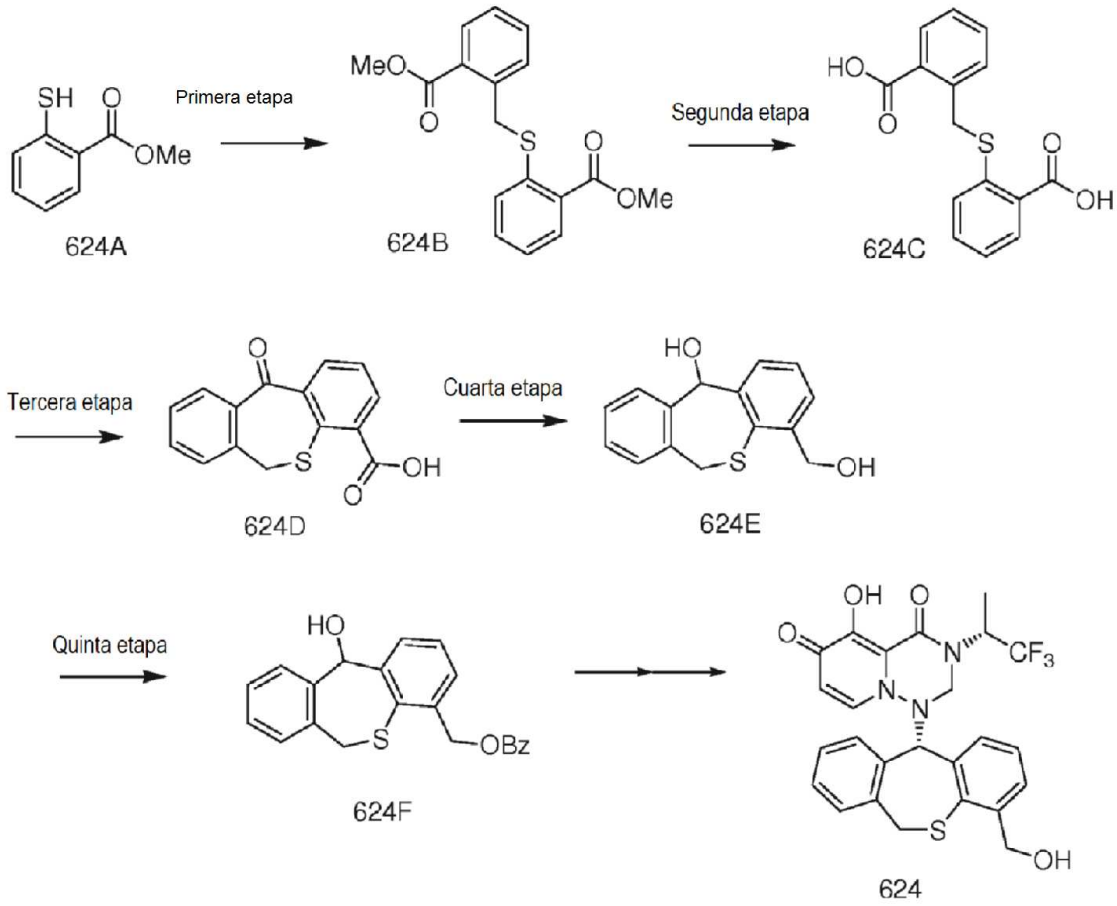
[Fórmula química 672]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,10 (1H, s a), 2,25 (3H, s), 4,21 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,48 (1H, d, 13,3 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,18 (1H, s), 5,37 (1H, dd, J = 2,0, 13,6 Hz), 5,52 (1H, s), 5,80 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,75 (1H, t, J = 7,6 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,17-7,24 (2H, m).
EM: m/z = 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 624

[Fórmula química 673]



Primera etapa

El compuesto 624A (14,7 g, 87,0 mmol) y 2-(bromometil)benzoato de metilo (20,0 g, 87,0 mmol) se disolvieron en DMF (200 ml), se añadió carbonato de cesio (42,7 g, 131 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se filtró, se añadió acetato de etilo al filtrado y la mezcla se lavó con agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Después de secar la capa orgánica con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. El sólido resultante se trituró añadiendo hexano y se eliminó por filtración para obtener 26,2 g de un sólido de color blanco 624B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,89 (6H, s), 4,64 (2H, s), 7,14-7,52 (6H, m), 7,94 (2H, t, J = 7,1 Hz).

Segunda etapa

El compuesto 624B (26,2 g, 83,0 mmol) se disolvió en metanol (200 ml) y THF (200 ml), se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (207 ml, 414 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. A la solución de reacción se le añadió ácido clorhídrico diluido para acidificar la solución y el precipitado de color blanco generado se filtró y se secó para obtener 23,1 g de un sólido de color blanco 624C.
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 4,58 (2H, s), 7,20 (1H, td, J = 7,2, 1,3 Hz), 7,35-7,54 (5H, m), 7,85 (2H, t, J = 6,9 Hz).

Tercera etapa

Al compuesto 624C (2,66 g, 9,23 mmol) se le añadió ácido polifosfórico (30 g) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 3 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente, se añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener 2,37 g de un sólido de color pardo claro 624D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,05 (2H, s), 7,27 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,52 (1H, td, J = 7,6, 1,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,5, 1,1 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 7,6, 1,7 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 8,1, 1,7 Hz).

Cuarta etapa

Al compuesto 624D (96,0 mg, 0,355 mmol) se le añadió tolueno (2 ml), se añadieron DMF (0,028 mmol) y cloruro de tionilo (0,131 ml, 1,80 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 1 hora. Después del disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, la sustancia se disolvió en metanol (1 ml) y THF (1 ml), se añadió borohidruro sódico (100 mg, 2,64 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió una solución acuosa de cloruro de amonio, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) para obtener 41 mg de un sólido de color blanco 624E.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,09 (1H, t, J = 6,3 Hz), 2,79 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,43 (2H, d, J = 1,3 Hz), 4,76 (2H, m), 6,33 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,18-7,34 (5H, m), 7,52-7,56 (2H, m).

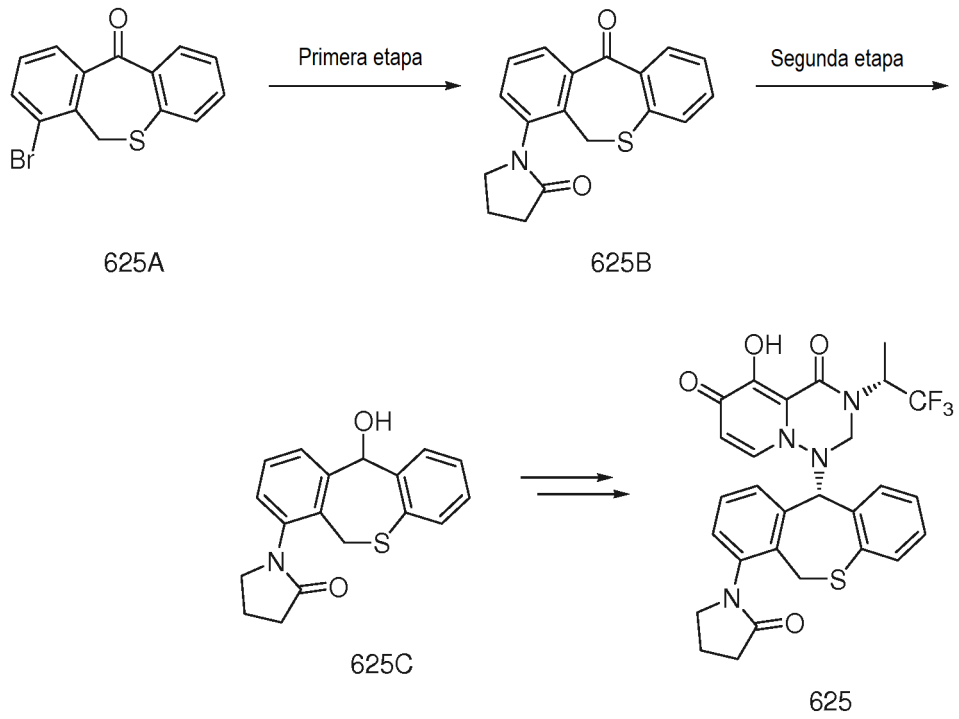
Quinta etapa

El compuesto 624E (40,0 mg, 0,155 mmol) se disolvió en diclorometano (2 ml), se añadieron piridina (61,2 mg, 0,774 mmol) y cloruro de benzoílo (21,8 mg, 0,155 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v) para obtener 30 mg de un sólido de color blanco 624F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,83 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,41 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,42 (2H, s), 6,35 (1H, d, J = 2,9 Hz), 7,12-7,58 (5H, m), 8,06 (2H, dd, J = 8,2, 1,4 Hz).

A continuación en el presente documento, de acuerdo con el ejemplo de referencia 592, el compuesto 624 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 518 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 625

[Fórmula química 674]



Primera etapa

A una solución en tolueno (3,3 ml) del compuesto 625A (700 mg, 2,29 mmol) se le añadió 2-pirrolidona (264 µl, 3,44 mmol), N,N'-dimetiletilendiamina (49 µl, 0,46 mmol), yoduro de cobre (87 mg, 0,46 mmol) y carbonato potásico (634 mg, 4,59 mmol) en corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó a 110 °C durante 8 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la solución de reacción se purificó directamente por cromatografía en columna sobre gel de

sílice. La elución con cloroformo-metanol (19 : 1, v/v) y concentración de una fracción objetivo proporcionó 620 mg del compuesto 625B en forma de un sólido de color blanco grisáceo.
EM: m/z = 310 $[M+H]^+$.
Rf: 0,50 ($CHCl_3$: MeOH = 19 : 1).

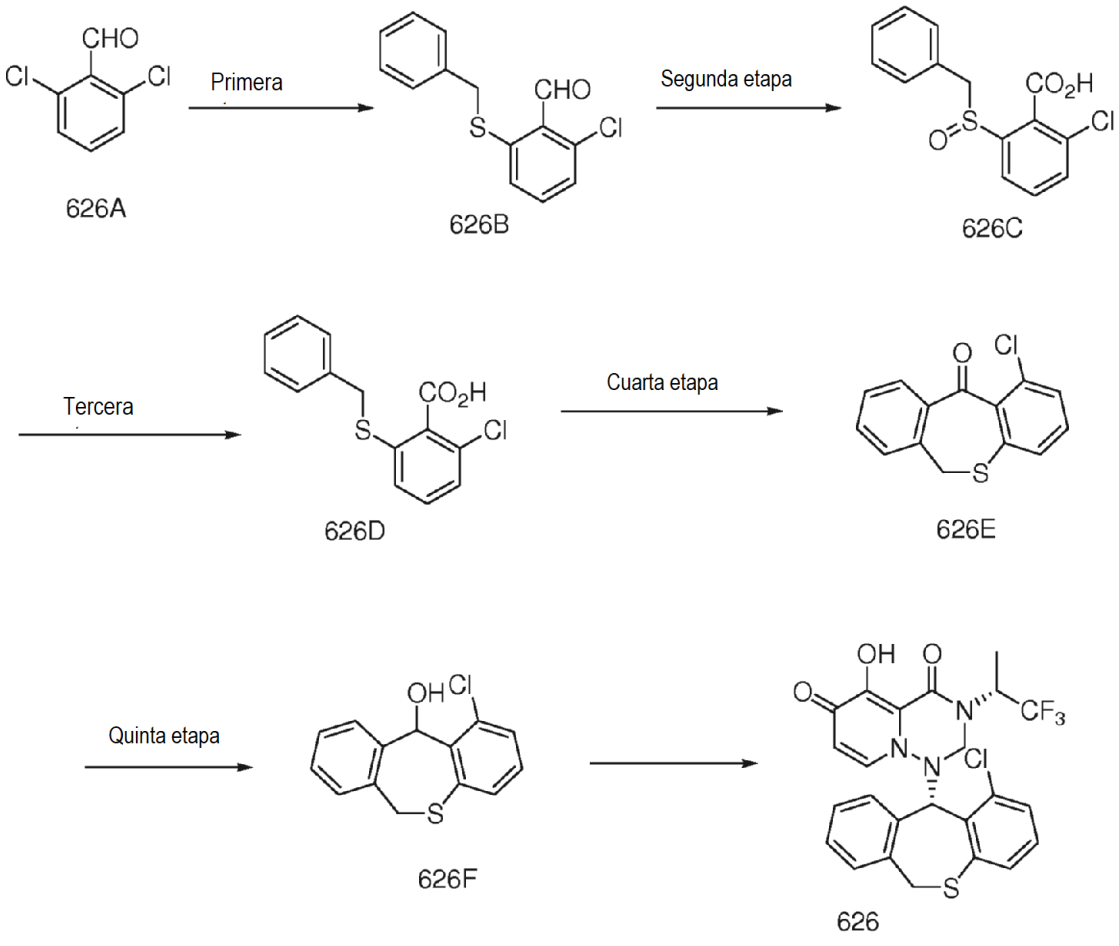
Segunda etapa

Una solución en THF (8 ml) del compuesto 625B (620 mg, 2,0 mmol) se añadió a una solución en MeOH (4 ml) enfriada en hielo de NaBH4 (227 mg, 6,0 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Después de se añadió agua, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo, la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el sólido resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. La elución con cloroformo-metanol (19 : 1, v/v) y concentración de una fracción objetivo proporcionó 621 mg del compuesto 625C en forma de un sólido incoloro.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,26 (2H, m, J = 6,9, 7,2, 8,0 Hz), 2,61 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,89 (1H, d, J = 2,9 Hz), 3,77 (2H, m, J = 6,9, 7,2, 9,7 Hz), 4,24 (1H, s a), 6,13 (1H, s), 7,02-7,14 (4H, m), 7,29 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,46 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,56 (1H, d, J = 6,0 Hz).
Rf: 0,30 ($CHCl_3$: MeOH = 19 : 1).

A continuación en el presente documento, de acuerdo con el ejemplo de referencia 592, el compuesto 625 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,32), 2,33 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,77-3,95 (2H, m), 4,60 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,16 (1H, s), 5,48 (1H, m), 5,50 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,82 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 1,2, 7,6 Hz), 6,83 (1H, dt, J = 7,6, 10,2 Hz), 7,04-7,17 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,31 (1H, d, J = 3,7 Hz).
EM: m/z = 571 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 626

[Fórmula química 675]



Primera etapa

Una solución en N,N-dimetilformamida (200 ml) del compuesto 626A (20,0 g, 114 mmol) y fenilmetanotiol (14,19 g, 114 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y se puso t-butoxipotassio (14,11 g, 126 mmol) durante 20 minutos mientras se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, la temperatura se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua tres veces, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo éter diisopropílico para obtener 15,0 g del compuesto 626B.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,16 (2H, s), 7,19-7,41 (8H, m), 10,61 (1H, s).
EM: m/z = 263 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 626B (6,9 g, 26,3 mmol) se suspendió en 1,4-dioxano (60 ml), se añadió ácido sulfámico (5,61 g, 57,8 mmol) y la mezcla se enfrió a de 1 a 3 °C. A la solución de reacción se le añadió gota a gota una solución acuosa (20 ml) de hipoclorito sódico (5,23 g, 57,8 mmol) durante 10 minutos mientras la temperatura se mantenía a la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, la temperatura se elevó gradualmente hasta la temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua helada y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo éter diisopropílico para obtener 7,1 g del compuesto 626C.
RMN ^{1}H (DMSO-d6) δ: 3,99 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,11 (2H, s a), 7,33 (3H, s a), 7,49 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,73 (1H, d, J = 7,2 Hz), 10,4 (1H, s a).
EM: m/z = 295 $[M+H]^+$.

Tercera etapa

El compuesto 626C (8,0 g, 27,1 mmol) se suspendió en acetonitrilo (40 ml) y se añadió yoduro sódico (12,1 g, 81,0 mmol). En la solución de reacción se puso eterato de BF3 (5,16 ml, 40,7 mmol) de una vez y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua helada y una solución acuosa al 10 % de sulfito sódico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo éter diisopropílico para obtener 5,0 g del compuesto 626D.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,11 (2H, s), 7,22-7,34 (8H, m).
EM: m/z = 277 $[M-H]^+$.

Cuarta etapa

El compuesto 626D (2,5 g, 9,0 mmol) se puso en 20 g de ácido polifosfórico calentado a 120 °C durante 60 minutos. A continuación, la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. Después de enfriar la solución de reacción a temperatura ambiente y poner la mezcla en agua enfriada con hielo, se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con n-hexano y después, con n-hexano-acetato de etilo (1:1, v/v). Una fracción objetivo se concentró y se solidificó añadiendo hexano para obtener 710 mg del compuesto 626E en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,05 (2H, s), 7,20-7,25 (2H, m), 7,32-7,37 (2H, m), 7,46 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,2 Hz).
EM: m/z = 261 $[M-H]^+$.

Quinta etapa

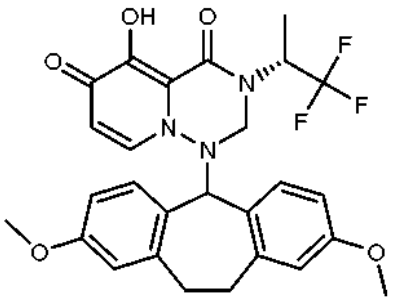
Una solución en tetrahidrofurano (10 ml) del compuesto 626E (730 mg, 2,80 mmol) se enfrió a de 1 a 3 °C y se puso borohidruro de litio (61 mg, 2,80 mmol) mientras se mantenía a la misma temperatura. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua helada y una solución acuosa al 10 % de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. El extracto se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se solidificó añadiendo éter diisopropílico para obtener 530 mg del compuesto 626F.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,48 (1H, d, J = 5,3 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,2 Hz), 6,14 (1H, d, J = 5,3 Hz), 7,03-7,46 (7H, m).

A continuación en el presente documento, de acuerdo con el ejemplo de referencia 592, el compuesto 626 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,92 (1H, d, J = 7,8 Hz), 4,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 5,08 (1H, d, J = 7,8

Hz), 5,39-5,52 (1H, m), 5,60-5,65 (2H, m), 5,76 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,17-7,55 (7H, m), 8,31 (1H, s).

Ejemplo de referencia 627

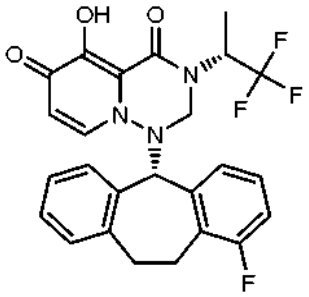
[Fórmula química 676]



EM: m/z = 530 $[M+H]^+$. TR=2,08 min.

Ejemplo de referencia 628

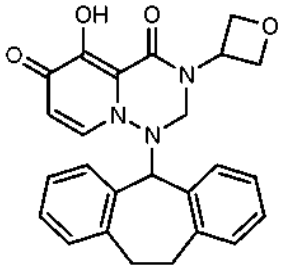
[Fórmula química 677]



EM: m/z = 530 $[M+H]^+$. TR=2,21 min.

Ejemplo de referencia 629

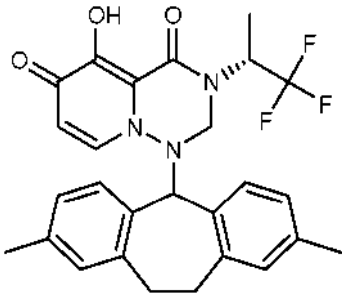
[Fórmula química 678]



EM: m/z = 430 $[M+H]^+$. TR=1,64 min.

Ejemplo de referencia 630

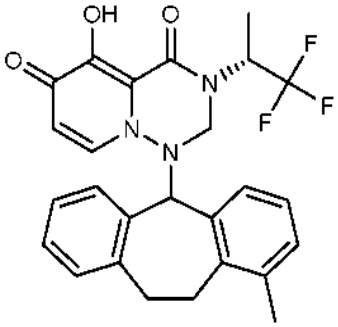
[Fórmula química 679]



EM: m/z = 498 $[M+H]^+$. TR=2,43 min.

Ejemplo de referencia 631

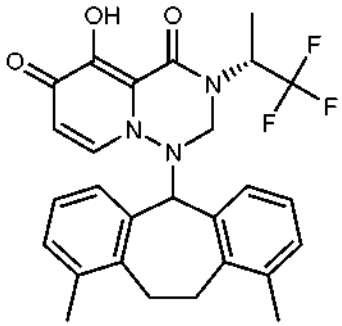
[Fórmula química 680]



EM: m/z = 484 $[M+H]^+$. TR=2,24 min.

Ejemplo de referencia 632

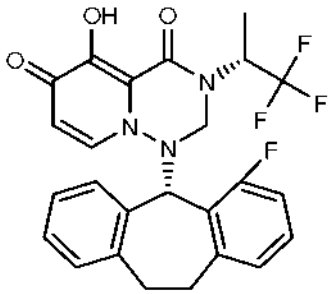
[Fórmula química 681]



EM: m/z = 498 $[M+H]^+$. TR=2,35 min.

Ejemplo de referencia 633

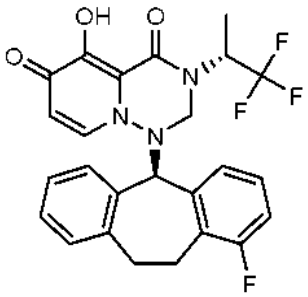
[Fórmula química 682]



EM: m/z = 488 $[M+H]^+$. TR=2,12 min.

Ejemplo de referencia 634

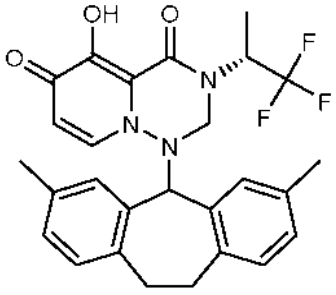
[Fórmula química 683]



EM: m/z = 488 $[M+H]^+$. TR=2,17 min.

Ejemplo de referencia 635

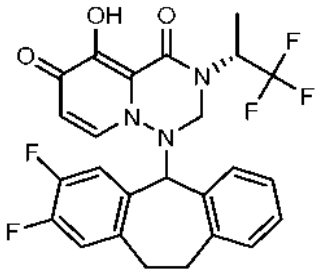
[Fórmula química 684]



EM: m/z = 498 $[M+H]^+$. TR=2,40 min.

Ejemplo de referencia 636

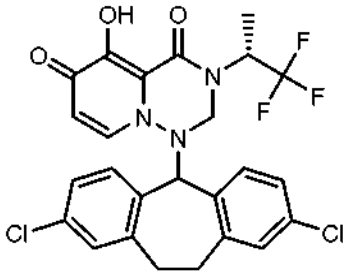
[Fórmula química 685]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$. TR=2,17 min.

Ejemplo de referencia 637

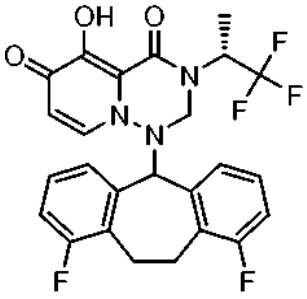
[Fórmula química 686]



EM: m/z = 538 $[M+H]^+$ TR=2,46 min..

Ejemplo de referencia 638

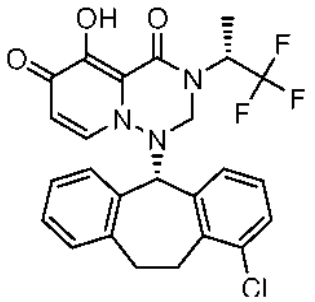
[Fórmula química 687]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$ TR=2,21 min..

Ejemplo de referencia 639

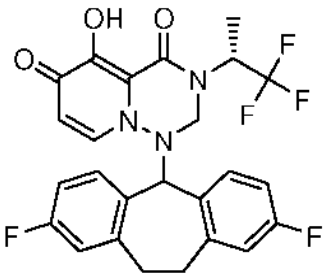
[Fórmula química 688]



EM: m/z = 504 $[M+H]^+$ TR=2,36 min..

Ejemplo de referencia 640

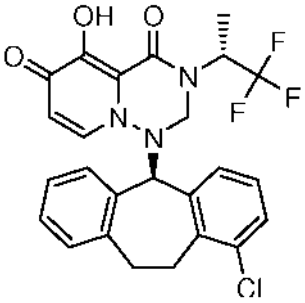
[Fórmula química 689]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$ TR=2,17 min..

Ejemplo de referencia 641

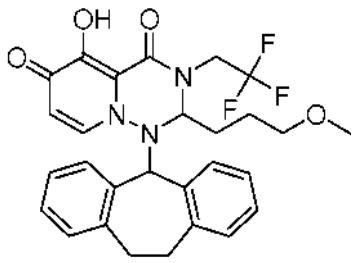
[Fórmula química 690]



EM: m/z = 504 $[M+H]^+$ TR=2,36 min.

Ejemplo de referencia 642

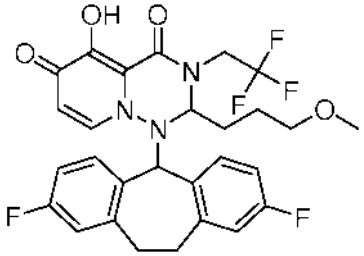
[Fórmula química 691]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,47-1,58 (1H, m), 1,62-1,75 (2H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,83-2,91 (1H, m), 3,00-3,11 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,18-3,24 (1H, m), 3,47-3,72 (2H, m), 4,08-4,23 (2H, m), 4,36-4,54 (2H, m), 4,92 (1H, s), 5,79 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,60-6,68 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,10-7,39 (6H, m).

Ejemplo de referencia 643

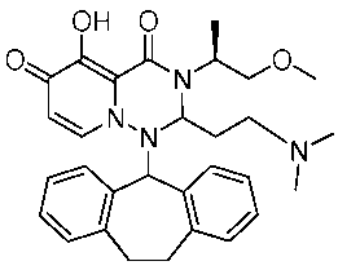
[Fórmula química 692]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,47-1,56 (1H, m), 1,59-1,72 (2H, m), 1,81-1,91 (1H, m), 2,83 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 14,7 Hz), 3,00-3,11 (1H, m), 3,16 (3H, s), 3,19-3,26 (2H, m), 3,47-3,57 (1H, m), 3,77-3,91 (1H, m), 4,16-4,34 (2H, m), 4,40-4,45 (1H, m), 4,96 (1H, s), 5,86 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,63-6,71 (2H, m), 6,82-6,85 (1H, m), 6,91-6,98 (1H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,11-7,15 (1H, m).

Ejemplo de referencia 644

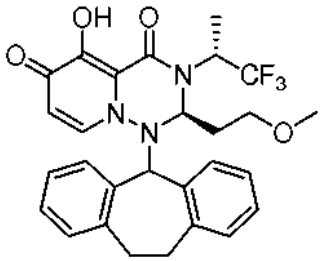
[Fórmula química 693]



EM: m/z = 517 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 645

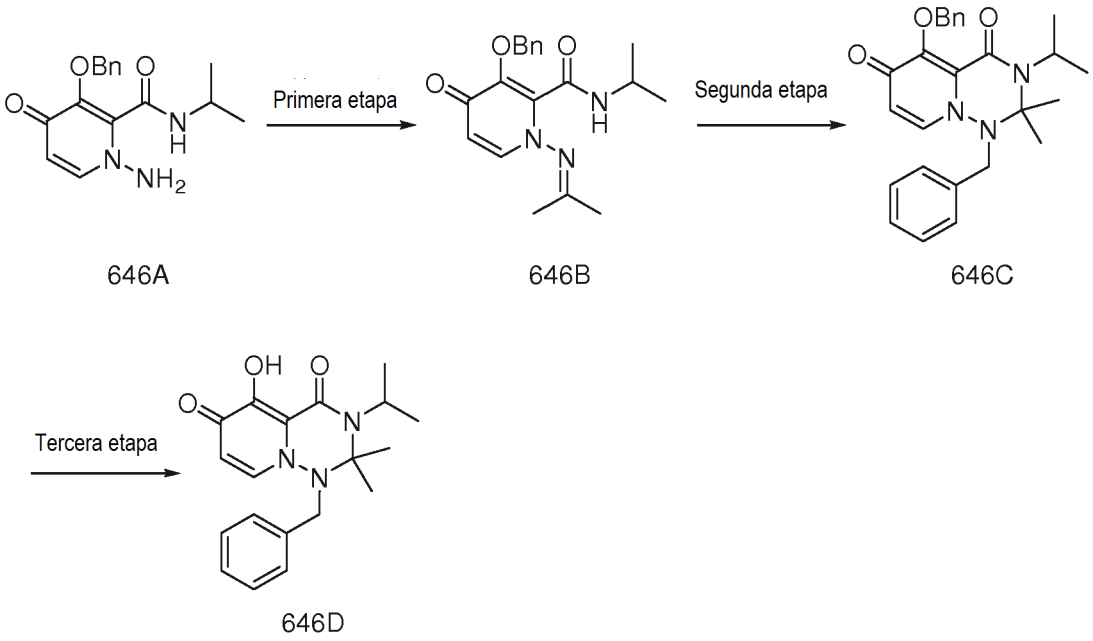
[Fórmula química 694]



EM: m/z = 528 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 646

[Fórmula química 695]



Primera etapa

El compuesto 646A (100 mg, 0,33 mmol) se disolvió en acetona (1 ml) - tolueno (1 ml), se añadió ácido acético (0,02 ml, 0,33 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (10 : 1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 117 mg del compuesto 646B en forma de un aceite.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,10 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,95 (3H, s), 2,17 (3H, s), 4,01 (1H, c, J = 14,3 Hz), 5,30 (2H, s), 6,36 (1H, s a), 6,45 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,92 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,29-7,40 (5H, m).

Segunda etapa

Una solución en DMF (170 ml) del compuesto 646B se enfrió en hielo a de 1 a 3 °C y se añadieron bromuro de bencilo (0,11 ml, 0,92 mmol) y carbonato de cesio (301 mg, 0,92 mmol). Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 3 horas, la mezcla se distribuyó entre acetato de etilo y agua. La capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua dos veces y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (10 : 1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 10 mg del compuesto 646C en forma de un aceite.

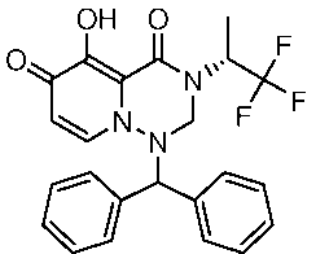
EM: m/z = 432 $[M+H]^+$

Tercera etapa

El compuesto 646C (10 mg, 0,023 mmol) se disolvió en MeOH (0,5 ml), se añadió Pd al 10 % -C (2,5 mg) y la mezcla se sometió a una reacción de reducción catalítica en corriente de hidrógeno. El catalizador se retiró por filtración y el filtrado se concentró. El residuo resultante se purificó por diol cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y después, con cloroformo-metanol (10 : 1, v/v). La concentración de una fracción objetivo proporcionó 3,4 mg del compuesto 646 en forma de un aceite.
EM: m/z = 342 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 647

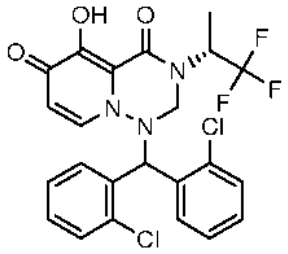
[Fórmula química 696]



RMN ^1H (DMSO-d_6) δ: 1,03-1,30 (3H, m), 4,51 (1H, t, J = 14,41 Hz), 5,12-5,55 (4H, m), 7,18-7,46 (9H, m), 7,58-7,69 (2H, m).
EM: m/z = 444,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 648

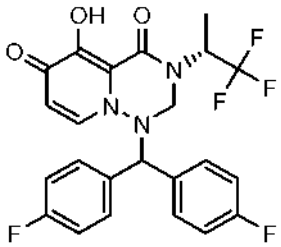
[Fórmula química 697]



RMN ^1H (DMSO-$d_{6)}$ δ: 1,12-1,35 (2H, m), 4,46-4,55 (1H, m), 5,24-5,61 (3H, m), 6,33-6,42 (1H, m), 7,23-7,67 (8H, m), 8,22-8,29 (1H, m).
EM: m/z = 512,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 649

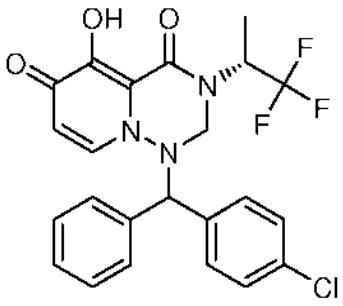
[Fórmula química 698]



EM: m/z = 480,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 650

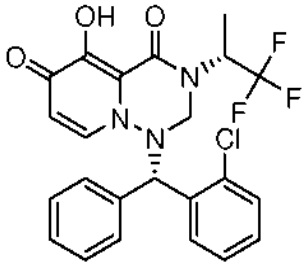
[Fórmula química 699]



EM: m/z = 520 $[M+H]^+$. TR=2,21 min.

Ejemplo de referencia 651

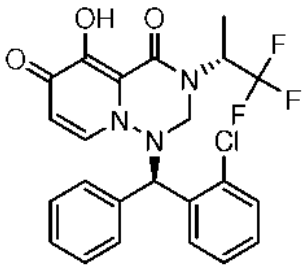
[Fórmula química 700]



EM: m/z = 487 $[M+H]^+$. TR=2,04 min.

Ejemplo de referencia 652

[Fórmula química 701]



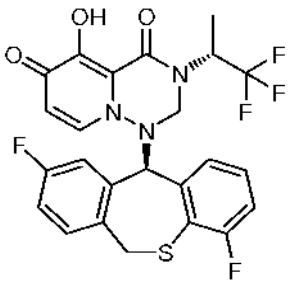
EM: m/z = 478 $[M+H]^+$. TR = 2,04 min.

Método CLEM

Columna: ACQUITY UPLC marca registrada BEH C18 (1,7 µm i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)
Velocidad de caudal: 0,8 ml/min.
Longitud de onda de detección de UV: 254 nm
Fase móvil: una solución acuosa que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [A], una solución de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [B]
Gradiente: se llevó a cabo un gradiente lineal del 10 % al 100 % de disolvente [B] durante 3,5 minutos y el 100 % de disolvente [B] se mantuvo durante 0,5 minutos.

Ejemplo de referencia 653

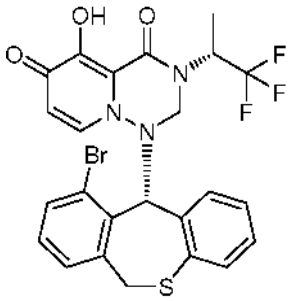
[Fórmula química 702]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,69 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,14-5,20 (2H, m), 5,32-5,45 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,81 (1H, ddd, J = 7,8, 7,8, 3,9 Hz), 6,87-6,96 (2H, m), 7,11 (1H, ddd, J = 8,2, 8,2, 2,6 Hz), 7,17 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,4, 5,4 Hz).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 654

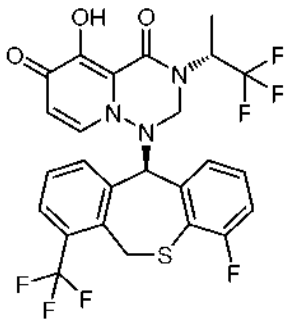
[Fórmula química 703]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,43-5,56 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,83 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,94 (1H, s), 6,81-6,91 (2H, m), 7,07-7,18 (3H, m), 7,26 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz).
EM: m/z = 566, 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 655

[Fórmula química 704]

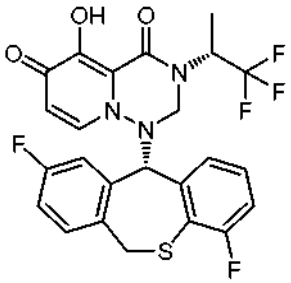


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,44 (3H, d, J = 7,4 Hz), 4,07 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,13 (1H, d, J = 12,6

Hz), 5,34-5,47 (2H, m), 5,79 (1H, d, J = 7,7 Hz), 5,93 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,82 (1H, ddd, J = 7,9, 7,9, 5,6 Hz), 6,89-6,97 (1H, m), 7,14 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,40 (2H, d, J = 5,2 Hz), 7,76-7,83 (1H, m).
EM: m/z = 573 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 656

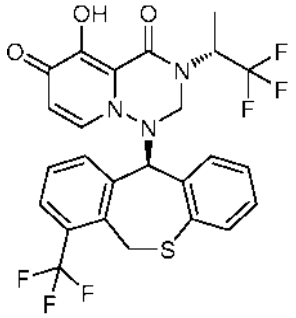
[Fórmula química 705]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, d, J = 7,4 Hz), 3,72 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,13 (1H, s), 5,50-5,58 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,84 (1H, ddd, J = 7,9, 7,9, 5,6 Hz), 6,91-7,00 (2H, m), 7,11-7,19 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,4, 5,4 Hz).
EM: m/z = 524 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 657

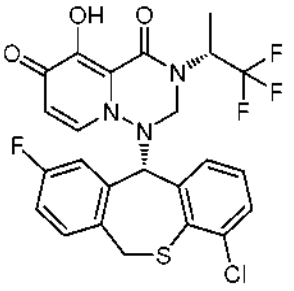
[Fórmula química 706]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,97 (1H, d, J = 14,5 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,12 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,32 (1H, s), 5,35-5,49 (1H, m), 5,76 (1H, d, J = 7,6 Hz), 5,90 (1H, d, J = 14,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,6 Hz), 6,78-6,86 (1H, m), 7,03-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 7,7, 0,8 Hz), 7,36-7,43 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J = 6,3, 2,9 Hz).
EM: m/z = 556 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 658

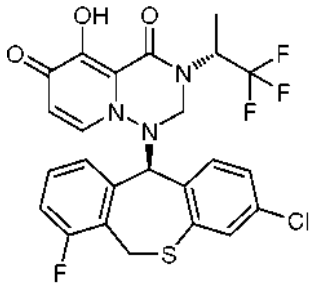
[Fórmula química 707]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,74 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,13 (1H, s), 5,47-5,60 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,86 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,5, 2,5 Hz), 7,10-7,20 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,39 (1H, dd, J = 8,4, 5,4 Hz).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 659

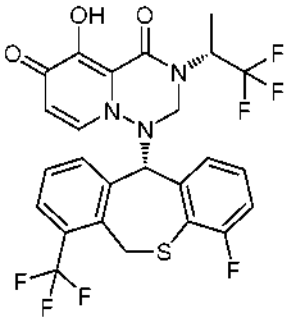
[Fórmula química 708]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,15 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,21 (1H, s), 5,31-5,45 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,51 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 2,6 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 8,4, 5,6 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15-7,25 (2H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,0 Hz).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 660

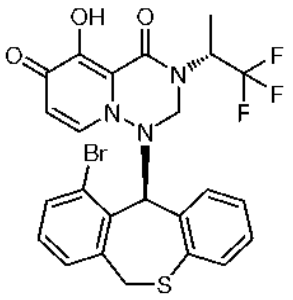
[Fórmula química 709]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,4 Hz), 4,09 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,32 (1H, s), 5,48-5,60 (1H, m), 5,85-5,95 (2H, m), 6,56 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,85 (1H, ddd, J = 8,0, 8,0, 5,6 Hz), 6,92-7,00 (1H, m), 7,11 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,39-7,44 (2H, m), 7,80-7,87 (1H, m).
EM: m/z = 574 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 661

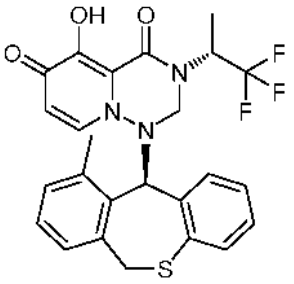
[Fórmula química 710]



EM: m/z = 566, 568 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 662

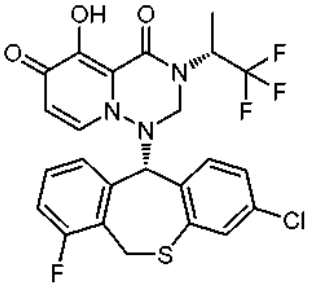
[Fórmula química 711]



EM: m/z = 502 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 663

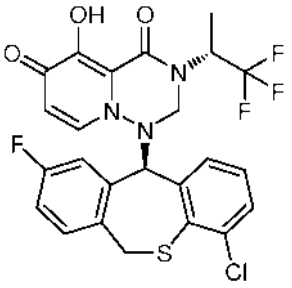
[Fórmula química 712]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,1 Hz), 4,33 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,16 (1H, s), 5,46-5,59 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,90 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,54 (1H, ddd, J = 7,7, 7,7, 2,5 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 8,7, 5,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,3, 2,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,15 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,0 Hz).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 664

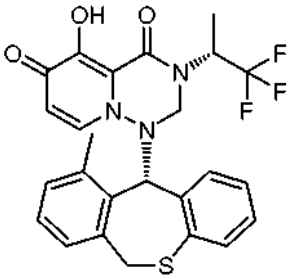
[Fórmula química 713]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, d, J = 7,1 Hz), 3,71 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,13-5,19 (2H, m), 5,32-5,45 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,74 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 7,7, 1,4 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 7,8, 7,8 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,07-7,18 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,2, 5,5 Hz).
EM: m/z = 540 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 665

[Fórmula química 714]

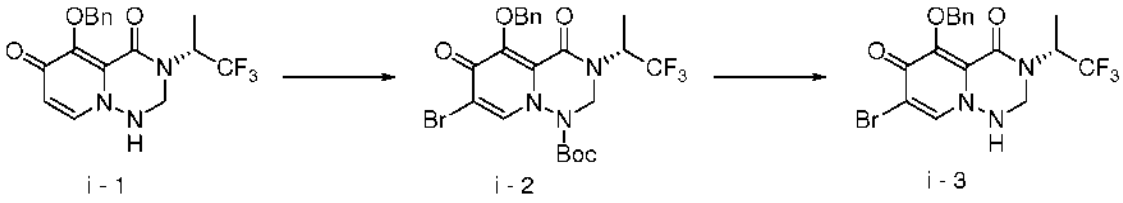


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,35 (3H, s), 3,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,49 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,82 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,39-5,51 (2H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,79-6,87 (1H, m), 7,05 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,10-7,15 (3H, m), 7,22 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,27-7,33 (1H, m).
EM: m/z = 502 $[M+H]^+$.

A continuación se muestran los métodos para sintetizar los compuestos intermedios i-1 a i-72 para sintetizar los compuestos parentales.

Síntesis del compuesto intermedio i-3

[Fórmula química 715]



Etapa 1

El compuesto i-1 (50,0 g, 136 mmol) se disolvió en diclorometano (500 ml), se añadieron Boc2O (34,8 ml, 150 mmol) y DMAP (831 mg, 6,81 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, se añadió NBS (29,1 g, 163 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante una noche.

La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por

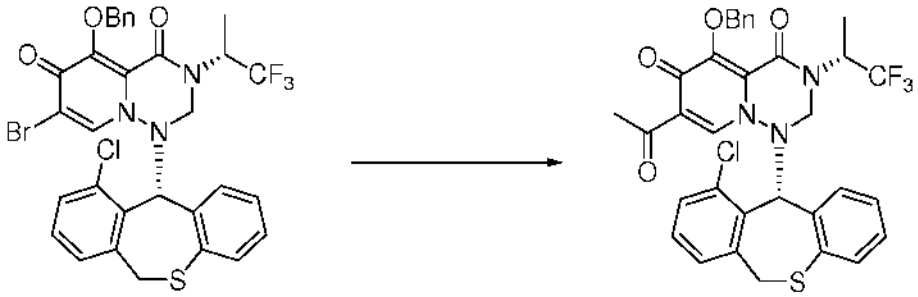
cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-2 (64,0 g rendimiento del 86 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8,62 (s, 1H), 7,58 (t, J = 8,6 Hz, 2H), 7,38 (s a, 3H), 5,44 (s a, 1H), 5,23 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 5,14 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 3,40 (s, 1H), 1,47-1,43 (m, 12H).

Etapa 2

Una solución en metanol (600 ml) del compuesto i-2 (64,0 g, 117 mmol) se enfrió a 0 °C con agua enfriada con hielo. Una solución acuosa 2 mol/l de hidróxido sódico (76 ml, 152 mmol) se añadió a la misma y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. En un baño de hielo, la mezcla se neutralizó con 2 mol/l de ácido clorhídrico y el sólido precipitado se separó por filtración. El sólido se lavó con agua y se secó para obtener el compuesto i-3 (40,5 g rendimiento del 78 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 8,38 (s, 1H), 7,62 (t, J = 6,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 7,35-7,33 (m, 3H), 5,29 (s a, 1H), 5,11 (c, J = 12,5 Hz, 2H), 4,75 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,65 (t, J = 11,1 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 7,1 Hz, 3H).

Síntesis del compuesto intermedio i-5

[Fórmula química 716]



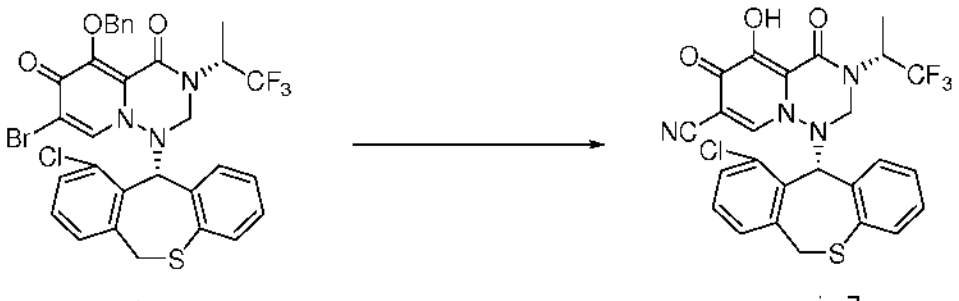
i - 4 i - 5

Etapa 1

Al compuesto i-4 (6,60 g, 9,55 mmol), se le añadió dioxano (66 ml), $Pd_2(PPh_3)_2$ (670 mg, 0,955 mmol) y tributil(1-etoxi-vinil)estaño (4,84 ml, 14,3 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas y 30 minutos. Después de enfriar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-5 (5,50 g rendimiento del 88 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,75 (s, 1H), 7,59 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,50 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 5H), 7,11 (s, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,54 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,64 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 5,57 (s a, 1H), 5,45 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,25 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,02 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Síntesis del compuesto intermedio i-7

[Fórmula química 717]



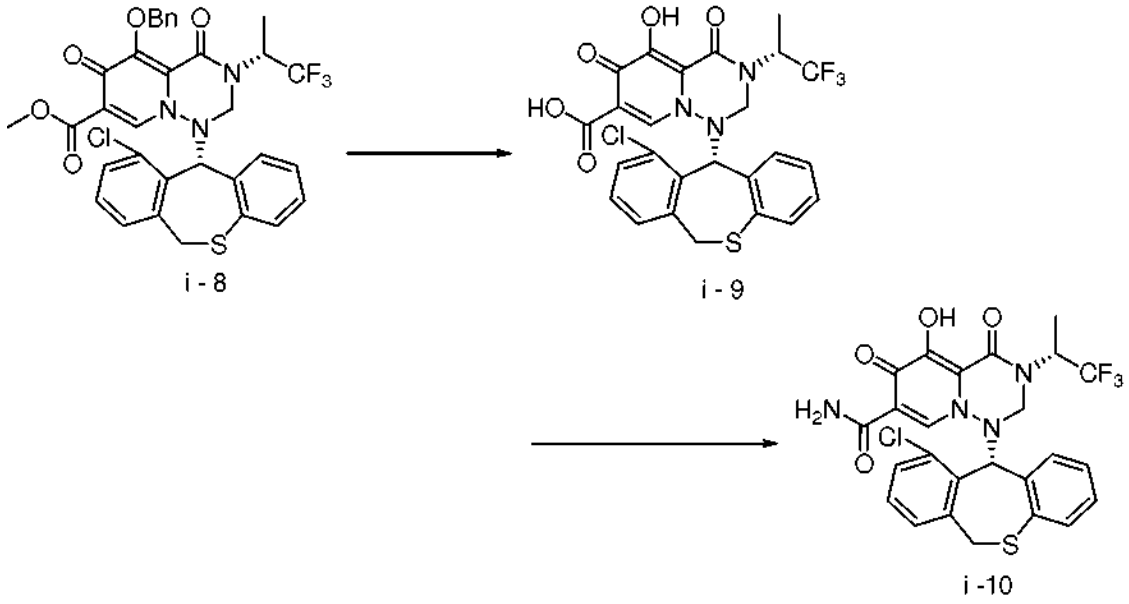
i - 6 i - 7

Etapa 1

Al compuesto i-6 (40 mg, 0,058 mmol) se le añadió dimetilacetamida (0,5 ml) y cianuro de cobre (I) (52 mg, 0,579 mmol) y la mezcla se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 26 horas. Se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico (20 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa (método 14) para obtener el compuesto i-7 (8,0 mg rendimiento del 25 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,58 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,21 (s a, 2H), 6,92-6,88 (m, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,65 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,95 (s a, 1H), 4,49 (s a, 1H), 3,97 (d, J = 13,4 Hz, 2H), 1,02 (s, 3H).

Síntesis del compuesto intermedio i-10

[Fórmula química 718]



i - 8 i - 9 i -10

Etapa 1

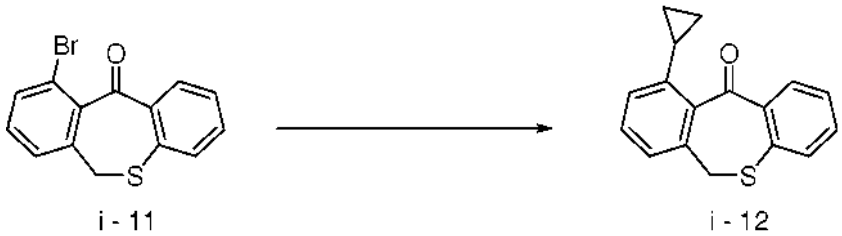
Al compuesto i-8 (110 mg, 0,164 mmol) se le añadió metanol (1 ml), tetrahidrofurano (1 ml) y 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (0,246 ml, 0,492 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas, después 2 mol/l de solución acuosa de hidróxido sódico (0,164 ml, 0,328 mmol) se agitó adicionalmente a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se neutralizó con 2 mol/l de ácido clorhídrico y después se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto i-9 (91 mg, 98 %).
EM: m/z = 566 $[M+H]^+$. TR = 2,30 min.

Etapa 2

Al compuesto i-9 (20 mg, 0,035 mmol) se le añadió dimetilformamida (0,5 ml), 2 mol/l de solución de metanol-amoniaco (0,053 ml, 0,106 mmol), [cloruro de 4-(4,6-dimetoxi-1,3,5-triazin-2-il)-4-metilmorfolinio] (29,3 mg, 0,106 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, se añadió una solución al 28 % de metóxido sódico-metanol (34,1 mg, 0,177 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 1 hora. Después de añadir 0,5 mol/l de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa (método 14) para obtener el compuesto i-10 (4,0 mg rendimiento del 20 %).
EM: m/z = 565 $[M+H]^+$. TR = 2,03 min.

Síntesis del compuesto intermedio i-12

[Fórmula química 719]



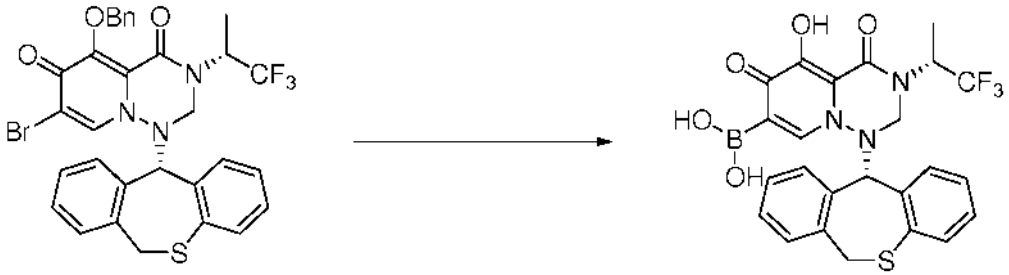
i - 11 i - 12

Etapa 1

Al compuesto i-11 (1,00 g, 3,28 mmol) se le añadió tetrahidrofurano (25 ml), dicloruro de [1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II) (214 mg, 4,91 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (727 mg, 4,91 mmol) y 2 mol/l de una solución acuosa de carbonato sódico (4,91 ml, 9,83 mmol) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se calentó a reflujo durante 20 horas. Después de añadir agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-cloroformo) para obtener el compuesto i-12 (350 mg rendimiento del 24 %).
EM: m/z = 267 $[M+H]^+$. TR = 2,46 min.

Síntesis del compuesto intermedio i-14

[Fórmula química 720]



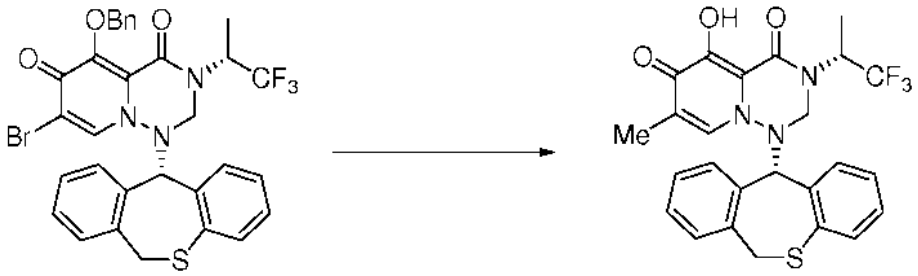
i - 13 i - 14

Etapa 1

Al compuesto i-13 (200 mg, 0,305 mmol) se le añadió tetrahidrofurano (3 ml), bis(pinacolato)diboro (232 mg, 0,914 mmol), $PdCl_2(ddpf)•CH_2Cl_2$ (24,9 mg, 0,030 mmol) y acetato potásico (90 mg, 0,914 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas y 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se filtró con celite y el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida. Después de añadir 1 mol/l de ácido clorhídrico, la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. A la sustancia de color pardo obtenida se le añadió dimetilacetamida (2 ml) y cloruro de litio (64,5 mg, 1,53 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 4 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió 1 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por CLEM preparativa (método 14) para obtener el compuesto i-14 (59 mg rendimiento del 37 %).
EM: m/z = 532 $[M+H]^+$. TR = 2,02 min.

Síntesis del compuesto intermedio i-16

[Fórmula química 721]

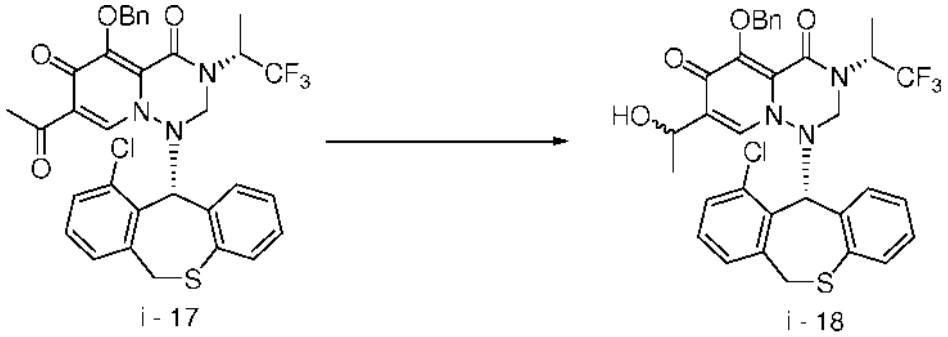


Etapa 1

Al compuesto i-15 (20 mg, 0,030 mmol) se le añadió tetrahidrofurano (0,5 ml), PEPPSI-IPr (2,07 mg, 3,05 µmol) y 2 mol/l de solución de metil cloruro de cinc -tetrahidrofurano (0,076 ml, 0,152 mmol) y la mezcla se calentó con agitación en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 3 horas en corriente de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadieron 2 mol/l de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DIOL, hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-16 (4,0 mg rendimiento del 26 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 (s, 2H), 7,08 (s, 2H), 6,91 (s, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,68 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 5,56 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 5,05 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,52 (s, 3H), 1,18 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

Síntesis del compuesto intermedio i-18

[Fórmula química 722]

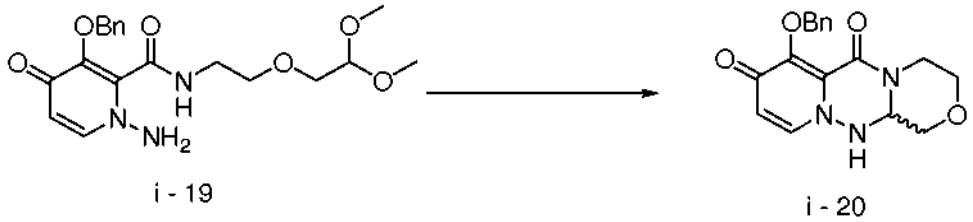


Etapa 1

El compuesto i-17 (50 mg, 0,076 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y la mezcla se enfrió a -78 °C con hielo seco-acetona. Se añadieron a la misma 1,06 mol/l de una solución de hidruro de diisobutilaluminio -hexano (0,108 ml, 0,115 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de sal de Rochelle y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y después se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-18 (35 mg rendimiento del 70 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,53 (s, 3H), 7,46 (s, 2H), 7,36 (d, J = 7,3 Hz, 3H), 7,29 (s, 1H), 7,15 (s, 2H), 6,80 (s a, 1H), 6,47 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,61 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,53 (s a, 1H), 5,33 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 5,13 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,01 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,47 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 3,98 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,71 (d, J = 5,3 Hz, 3H).

Síntesis del compuesto intermedio i-20

[Fórmula química 723]

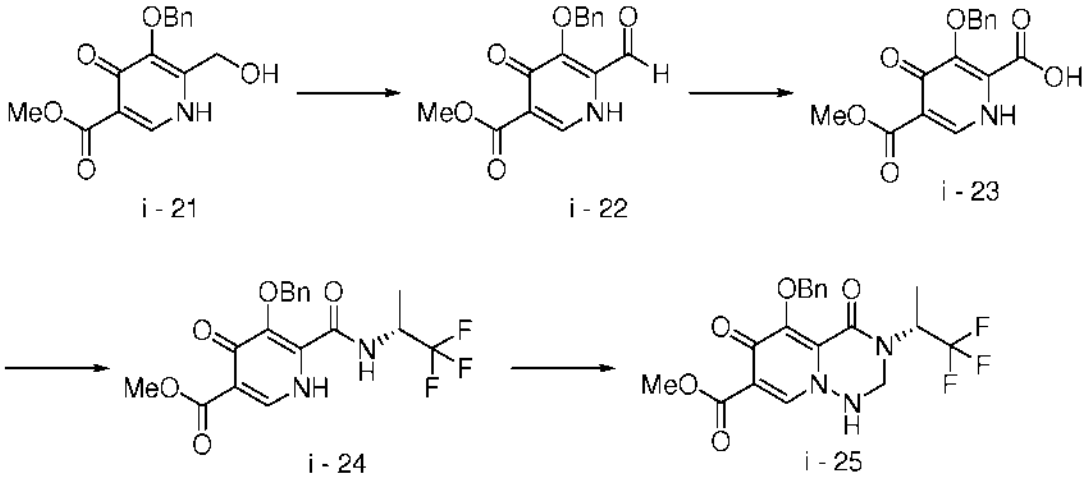


Etapa 1

Al compuesto i-19 (560 mg, 1,43 mmol) se le añadió tolueno (250 ml), ácido acético (25 ml) y ácido tosílico monohidrato (54,4 mg, 0,286 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 16 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-20 (210 mg rendimiento del 45 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,36-7,27 (m, 5H), 6,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,79 (t, J = 11,7 Hz, 1H), 4,14 (d, J = 13,4 Hz, 1H), 4,02 (s a, 2H), 3,43 (t, J = 13,0 Hz, 1H), 3,13 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 11,1 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-25

[Fórmula química 724]



Etapa 1

El compuesto i-21 (30,0 g, 104 mmol) se suspendió en metanol (450 ml) y se disolvió por calentamiento a 65 °C. Se añadió dióxido de manganeso (75 g, 863 mmol) y la mezcla se agitó a 65 °C durante 2 horas. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. Al residuo resultante se le añadió tetrahidrofurano-éter diisopropílico para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto i-22 (27,55 g rendimiento del 93 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,99 (s, 3H), 5,43 (s, 2H), 7,27-7,45 (m, 6H), 8,62 (s, 1H), 10,05 (s, 1H).

Etapa 2

Se disolvió clorito sódico (34,6 g, 383 mmol) en agua (150 ml) y la mezcla se enfrió a 0 °C con agua enfriada con hielo. Se añadió a la misma ácido amidosulfúrico (37,2 mg, 383 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 minutos. El compuesto i-22 (27,5 g, 96 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (450 ml) y DMF (45 ml) en otro matraz y la mezcla se enfrió a 0 °C con agua enfriada con hielo. La solución acuosa preparada como anteriormente se añadió gota a gota a la misma y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El disolvente se concentró a presión reducida, se añadieron agua y éter diisopropílico y el sólido se filtró para obtener el compuesto i-23 (19,49 g rendimiento del 67 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,74 (s, 3H), 5,11 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 4H), 7,44-7,50 (m, 2H), 8,11 (s, 1H).

Etapa 3

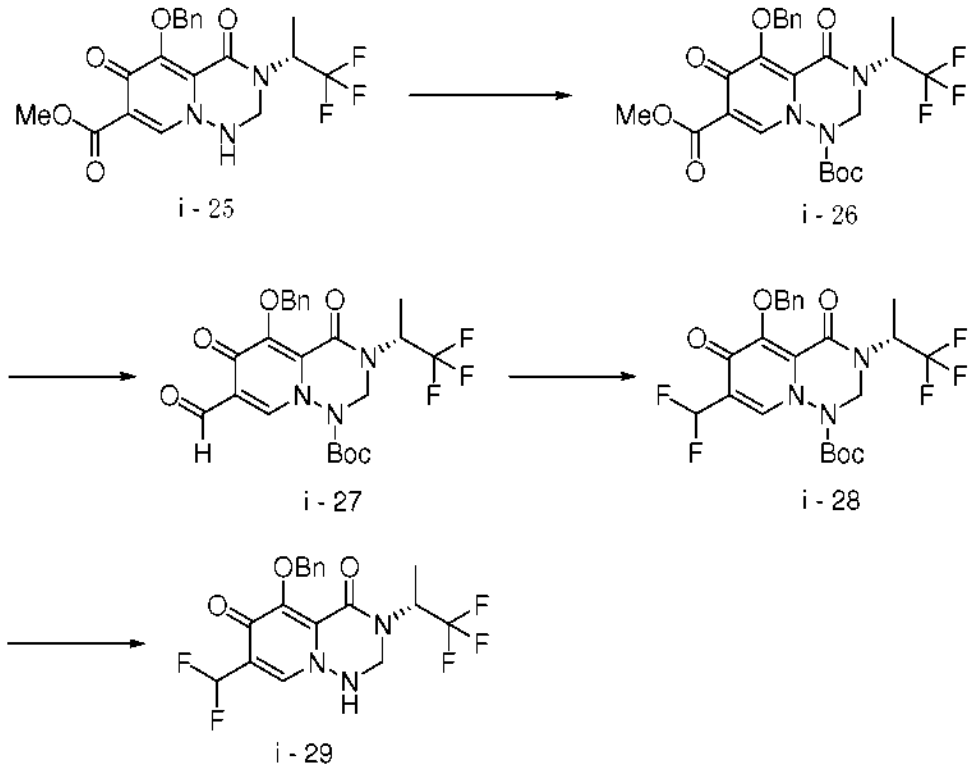
El compuesto i-23 (14,0 g, 46,2 mmol) se disolvió en DMF (140 ml) y la solución se enfrió en hielo. Se añadieron clorhidrato de (R)-1,1,1-trifluoroisopropilamina (10,36 g, 69,2 mmol), EDC (11,50 g, 60,0 mmol), HOBt (8,11 g, 60,0 mmol) y trietilamina (19,2 ml, 138 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto i-24 (12,87 g rendimiento del 70 %).
EM: m/z = 399,1 $[M+H]^+$.

Etapa 4

El compuesto i-24 (12,55 g, 31,5 mmol) se disolvió en DMF (130 ml). Se añadió carbonato potásico (21,77 g, 158 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió 2,4-dinitrofenilhidroxilamina (9,41 g, 47,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió cloroformo, el sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. A la solución en DMF resultante se le añadió paraformaldehído (851 mg, 28,3 mmol) y ácido acético (0,09 ml, 1,58 mmol) y la mezcla se agitó a 110 °C durante 3 horas y 30 minutos. La solución de reacción se dejó enfriar, el disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto i-25 (8,15 g rendimiento del 61 %).
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,79 (s, 3H), 4,39-4,54 (m, 2H), 5,14 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,24 (m, 1H), 5,28 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,54 (m, 1H), 7,25-7,33 (m, 3H), 7,45-7,52 (m, 2H), 8,18 (s, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-29

[Fórmula química 725]



Etapa 1

El compuesto i-25 (1,5 g, 3,5 mmol) se suspendió en diclorometano. Se añadieron Boc_2O (0,86 ml, 3,7 mmol) y DMAP (43 mg, 0,35 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el

residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-26 (1,59 g rendimiento del 86 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,33-1,50 (m, 12H), 3,91 (s, 3H), 4,71 (m, 0,6H), 4,88 (m, 0,4H), 5,13-5,60 (m, 4H), 7,27-7,37 (m, 3H), 7,49-7,66 (m, 2H), 8,16 (s, 1H).

Etapa 2

El compuesto i-26 (1,5 g, 2,9 mmol) se suspendió en tolueno (30 ml) en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se enfrió a -78 °C con hielo seco-acetona. Se añadió gota a gota a la misma una solución de DIBAL-hexano (3,0 ml, 3,1 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo para detener la reacción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de tartrato potásico y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Se separaron dos capas y la capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-27 (568 mg rendimiento del 40 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,38-1,49 (m, 12H), 4,58-4,81 (m, 1H), 5,23-5,70 (m, 4H), 7,27-7,40 (m, 3H), 7,47-7,65 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 10,32 (s, 1H).

Etapa 3

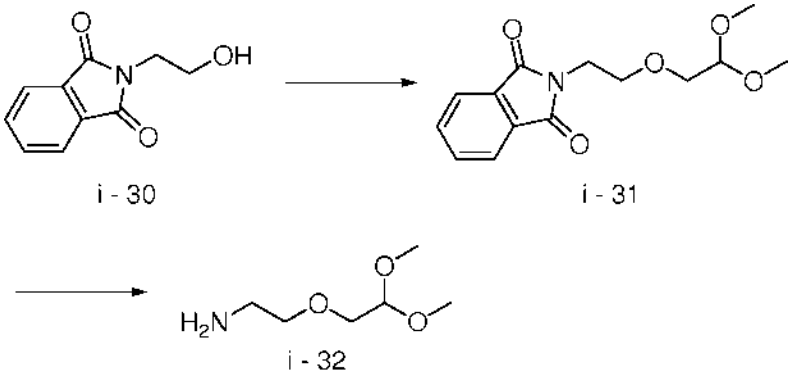
El compuesto i-27 (550 mg, 1,1 mmol) se disolvió en diclorometano (11 ml). La solución se enfrió en hielo, se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminosulfuro (0,72 ml, 3,9 mmol) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-28 (408 mg rendimiento del 71 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,36-1,52 (m, 12H), 4,68 (m, 0,7H), 4,78 (m, 0,3H), 5,18-5,59 (m, 4H), 6,89 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,47-7,63 (m, 2H), 7,64 (s, 1H).

Etapa 4

El compuesto i-28 (400 mg, 0,77 mmol) se disolvió en metanol (6 ml). La solución se enfrió en hielo, se añadieron 2 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,5 ml, 1,0 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La solución de reacción se diluyó añadiendo agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto i-29 (286 mg rendimiento del 89 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,38 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 4,47 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 5,22 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,29 (m, 1H), 5,34 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,82 (m, 1H), 6,80 (t, J = 55,2 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,48-7,55 (m, 2H), 7,71 (s, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-32

[Fórmula química 726]



Etapa 1

El compuesto i-30 (13,3 g, 69,9 mmol) se disolvió en DMF (60 ml). La solución se enfrió en hielo, se añadió hidruro sódico (3,3 g, 83 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos. Se añadieron a la misma bromoacetaldehído dimetil acetal (12,3 ml, 104 mmol) y yoduro potásico (1,16 g, 7,0 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió agua a la solución de reacción para detener la reacción y la mezcla se extrajo con

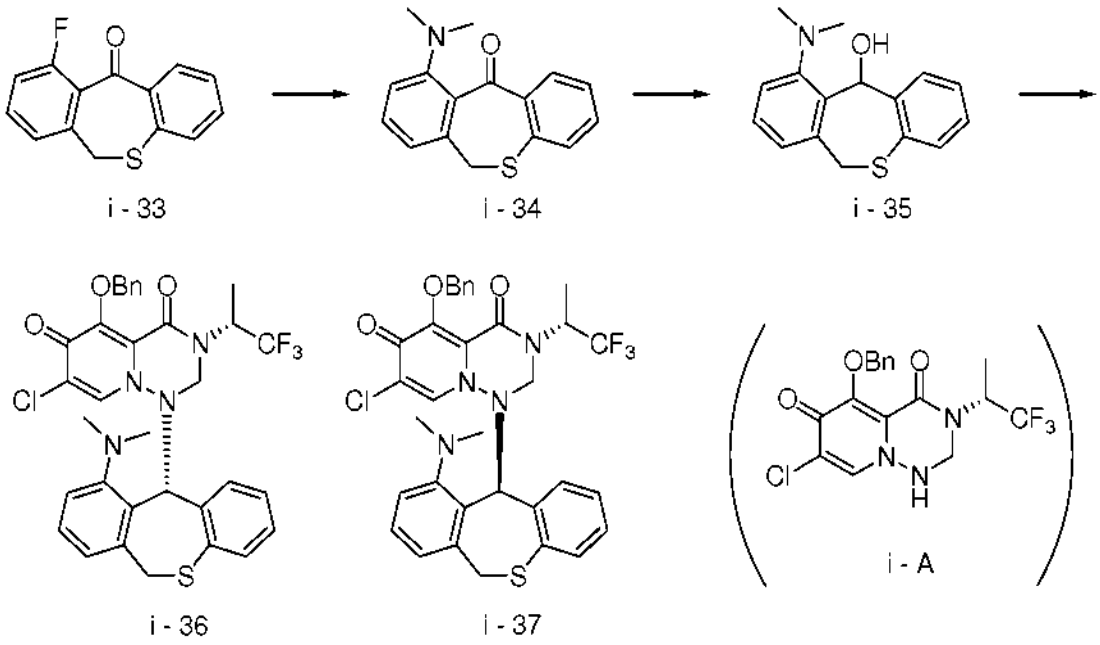
acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-31 (8,8 g rendimiento del 45 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,34 (s, 6H), 3,53 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,76 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 4,44 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,72 (m, 2H), 7,85 (m, 2H).

Etapa 2

El compuesto i-31 (8,79 g, 31,5 mmol) se disolvió en etanol (100 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (3,0 ml, 62,9 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 horas. Después de un periodo de refrigeración, el sólido precipitado se retiró por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El sólido precipitado se eliminó por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto i-32 (4,37 g rendimiento del 93 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,87 (m, 2H), 3,40 (s, 6H), 3,49-3,57 (m, 4H), 4,53 (m, 1H).

Síntesis de los compuestos intermedios i-36 y i-37

[Fórmula química 727]



Etapa 1

El compuesto i-33 (1,00 g, 4,09 mmol) se disolvió en DMF (5 ml), se añadieron clorhidrato de dimetilamina (384 mg, 4,71 mmol), carbonato potásico (651 mg, 4,71 mmol) y trietilamina (0,653 ml, 4,71 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 160 °C durante 17,5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-34 (587 mg rendimiento del 53 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,71 (s, 6H), 3,96 (s, 2H), 6,68 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,18-7,36 (m, 4H), 7,99 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H).

Etapa 2

El compuesto i-34 (587 mg, 2,18 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml), se añadió gota a gota solución de bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro sódico-tolueno (3,39 ml, 10,9 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3,5 horas. Con enfriamiento en hielo, se añadió una solución acuosa de sal de Rochelle (7,06 g, 25,0 mmol) (50 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-35 (460 mg

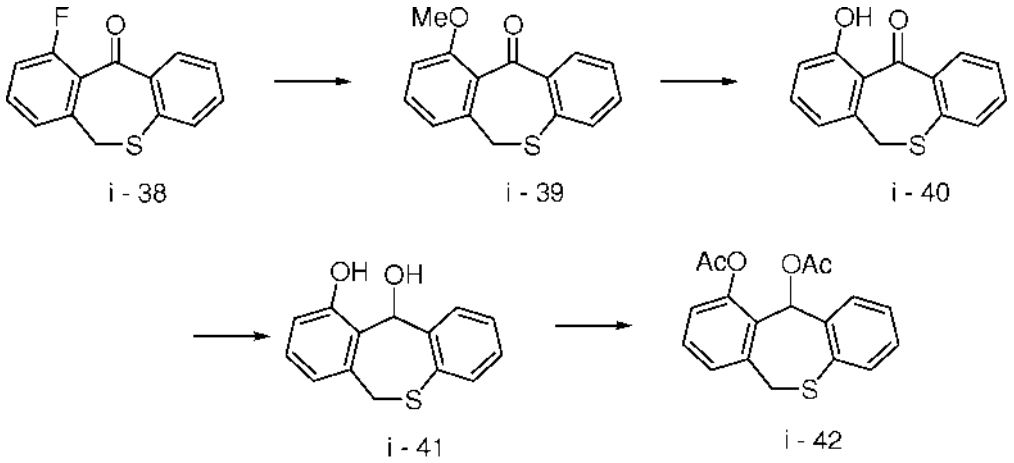
rendimiento del 78 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,61 (s, 6H), 3,67 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,95 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,96-7,18 (m, 4H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,79 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 9,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H).

Etapa 3

El compuesto i-35 (100 mg, 0,368 mmol) se disolvió en acetato de etilo (3 ml), se añadieron el compuesto i-A (222 mg, 0,553 mmol) y ácido cloroacético (104 mg, 1,11 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 120 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y agua y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-36 (107 mg rendimiento del 44 %) y el compuesto i-37 (42,7 mg rendimiento del 18 %).
4: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,96 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,48 (s, 6H), 3,49 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,35-5,52 (m, 2H), 5,59 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 6,57 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,72 (t, J = 7,1 Hz, 1H), 7,03-7,15 (m, 4H), 7,26-7,38 (m, 5H), 7,58-7,64 (m, 2H).
5: EM: m/z = 655,15 $[M+H]^+$.

Síntesis del compuesto intermedio i-42

[Fórmula química 728]



Etapa 1

El compuesto i-38 (12,0 g, 49,1 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (20 ml),) se añadió una solución de metóxido sódico-metanol (60,0 ml, 311 mmol y la mezcla se calentó a reflujo durante 4 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y al residuo resultante se le añadió diclorometano-hexano para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto i-39 (10,5 g rendimiento del 84 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,79 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 7,8, 6,2 Hz, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H).

Etapa 2

El compuesto i-39 se suspendió en diclorometano (100 ml) en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota 1 mol/l de una solución de tribromoborano-diclorometano (82,0 ml, 82,0 mmol) con enfriamiento en hielo, después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico con enfriamiento en hielo y después la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro sódico y la mezcla se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y al residuo resultante se le añadió diclorometano-hexano para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto i-40 (8,42 g rendimiento del 85 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,05 (s, 2H), 6,72 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 8,2, 1,1 Hz, 1H), 7,32-7,48 (m, 4H), 8,29 (dd, J = 7,6, 2,1 Hz, 1H), 12,35 (s, 1H).

Etapa 3

El compuesto i-40 (500 mg, 2,06 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (10 ml), se añadió gota a gota solución de

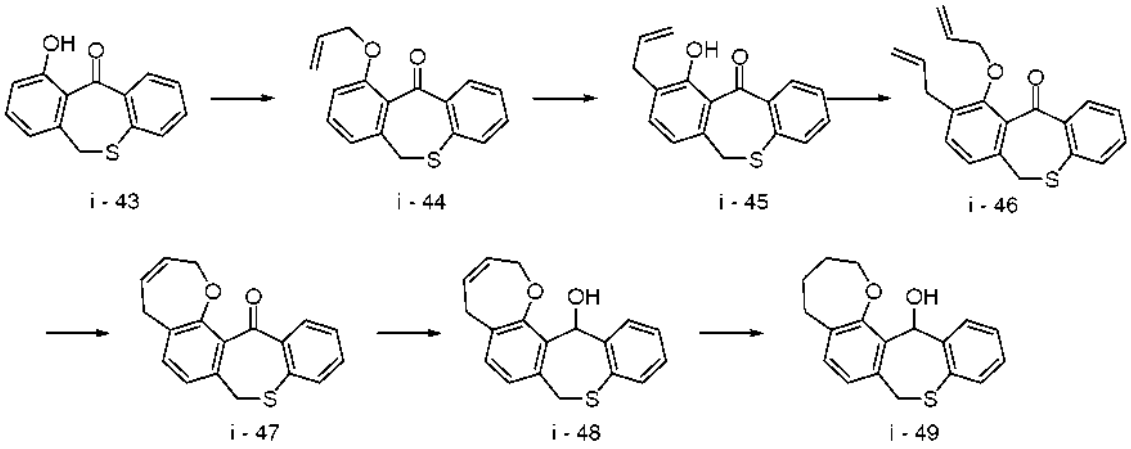
bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro sódico-tolueno (3,21 ml, 10,3 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. Con enfriamiento en hielo, se añadió una solución acuosa de sal de Rochelle (2,82 g, 10,0 mmol) (20 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y al residuo resultante se le añadió diclorometano-hexano para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto i-41 (389 mg rendimiento del 77 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,28 (s, 1H), 3,77 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,73-6,78 (m, 2H), 7,06-7,17 (m, 4H), 7,60-7,65 (m, 1H), 8,45 (s, 1H).

Etapa 4

El compuesto i-41 (150 mg, 0,614 mmol) se suspendió en acetonitrilo (1,5 ml), se añadieron trietilamina (0,426 ml, 3,07 mmol), ácido acético anhídrido (0,290 ml, 3,07 mmol) y DMAP (37,5 mg, 0,307 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico acuoso y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-42 (171 mg rendimiento del 85 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,03 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 3,55 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,97-7,16 (m, 5H), 7,24 (s, 1H), 7,29 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-49

[Fórmula química 729]



Etapa 1

El compuesto i-43 (4,06 g, 16,7 mmol) se disolvió en DMSO (40 ml), se añadieron fosfato potásico (7,11 g, 33,5 mmol) y bromuro de alilo (2,18 ml, 25,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y al residuo resultante se le añadió hexano para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto i-44 (4,28 g rendimiento del 91 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,00 (s, 2H), 4,50-4,55 (m, 2H), 5,20-5,26 (m, 1H), 5,32-5,41 (m, 1H), 5,89-6,03 (m, 1H), 6,84 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,29-7,37 (m, 2H), 7,92 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H).

Etapa 2

El compuesto i-44 (50,0 mg, 0,177 mmol) se disolvió en DMA (1 ml) y la solución se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 230 °C durante 6 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-45 (37,1 mg rendimiento del 74 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,43 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 5,05-5,15 (m, 2H), 6,01 (ddt, J = 17,3, 10,1, 6,8 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29-7,46 (m, 3H), 8,27 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 12,69 (s, 1H).

Etapa 3

El compuesto i-45 (600 mg, 2,13 mmol) se disolvió en DMSO (6 ml), se añadieron fosfato potásico (902 mg, 4,25 mmol) y bromuro de alilo (0,276 ml, 3,19 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-46 (642 mg rendimiento del 88 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,40 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 2H), 4,27-4,32 (m, 2H), 5,03-5,07 (m, 1H), 5,08-5,12 (m, 1H), 5,15-5,21 (m, 1H), 5,25-5,33 (m, 1H), 5,85-6,04 (m, 2H), 6,95 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,27 (m, 4H), 7,30-7,37 (m, 1H), 7,88-7,94 (m, 1H).

Etapa 4

El compuesto i-46 (560 mg, 1,74 mmol) se disolvió en diclorometano (56 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se añadió un catalizador Grubbs de segunda generación (147 mg, 0,174 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-47 (366 mg rendimiento del 72 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,22-3,28 (m, 2H), 3,82 (s, 2H), 4,42-4,47 (m, 2H), 5,23-5,31 (m, 1H), 5,57-5,67 (m, 1H), 6,72 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,00-7,07 (m, 2H), 7,11-7,19 (m, 1H), 7,74-7,79 (m, 1H).

Etapa 5

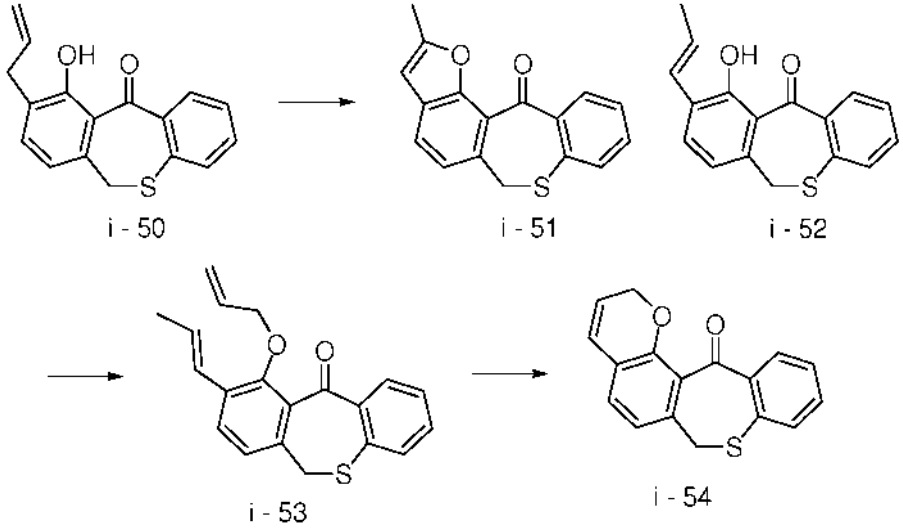
El compuesto i-47 (362 mg, 1,23 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml), se añadió gota a gota solución de bis(2-metoxietoxi)aluminiohidruro de sodio-tolueno (1,15 ml, 3,69 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 45 minutos con enfriamiento en hielo. Con enfriamiento en hielo, se añadió una solución acuosa de sal de Rochelle (2,11 g, 7,50 mmol) (30 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-48 (352 mg rendimiento del 97 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,29-3,40 (m, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 3,95 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,47-4,52 (m, 2H), 4,82 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,33-5,41 (m, 1H), 5,74-5,84 (m, 1H), 6,43 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,06-7,14 (m, 3H), 7,46-7,52 (m, 1H).

Etapa 6

A una solución en tetrahidrofurano-metanol (1:1,3 ml) del compuesto i-48 (215 mg, 0,725 mmol) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (77,0 mg, 0,073 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas en atmósfera de hidrógeno. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-49 (139 mg rendimiento del 64 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,45-1,55 (m, 1H), 1,67-1,80 (m, 1H), 1,85-2,01 (m, 2H), 2,65-2,85 (m, 2H), 3,63-3,74 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 4,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,58-4,70 (m, 1H), 6,44 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 3H), 7,49-7,55 (m, 1H).

Síntesis del compuesto intermedios i-51 y i-54

[Fórmula química 730]



Etapa 1

El compuesto i-51 (676 mg, 2,39 mmol) se disolvió en dioxano (10 ml), se añadieron diclorobis(acetonitrilo)paladio (155 mg, 0,599 mmol), carbonato sódico (254 mg, 2,39 mmol) y benzoquinona (259 mg, 2,39 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 100 °C durante 27 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-51 (166 mg rendimiento del 25 %) y el compuesto i-52 (280 mg rendimiento del 41 %).
16: EM: m/z = 280,95 $[M+H]^+$.
17: RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,92 (dd, J = 6,6, 1,6 Hz, 3H), 4,01 (s, 2H), 6,25 (dc, J = 15,8, 6,6 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 7,30-7,51 (m, 4H), 8,26-8,31 (m, 1H), 12,67 (s, 1H).

Etapa 2

El compuesto i-52 (250 mg, 0,885 mmol) se disolvió en DMSO (2,5 ml), se añadieron fosfato potásico (376 mg, 1,77 mmol) y bromuro de alilo (0,115 ml, 1,33 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-53 (285 mg rendimiento del 100 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,88 (dd, J = 6,6, 1,5 Hz, 3H), 3,98 (s, 2H), 4,31 (dt, J = 5,5, 1,3 Hz, 2H), 5,17 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 5,29 (dc, J = 17,9, 1,5 Hz, 1H), 5,90-6,02 (m, 1H), 6,21 (dc, J = 17,9, 6,6 Hz, 1H), 6,57 (dd, J = 15,9, 1,2 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17-7,24 (m, 2H), 7,28-7,36 (m, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,2, 1,4 Hz, 1H).

Etapa 3

El compuesto i-53 (310 mg, 0,961 mmol) se disolvió en diclorometano (31 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió un catalizador de Grubbs de segunda generación (82,0 mg, 0,096 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-54 (170 mg rendimiento del 63 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,95 (s, 2H), 4,82 (dd, J = 3,4, 1,8 Hz, 2H), 5,75 (dt, J = 9,9, 3,4 Hz, 1H), 6,38 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,19-7,26 (m, 2H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,95-8,00 (m, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-56

[Fórmula química 731]

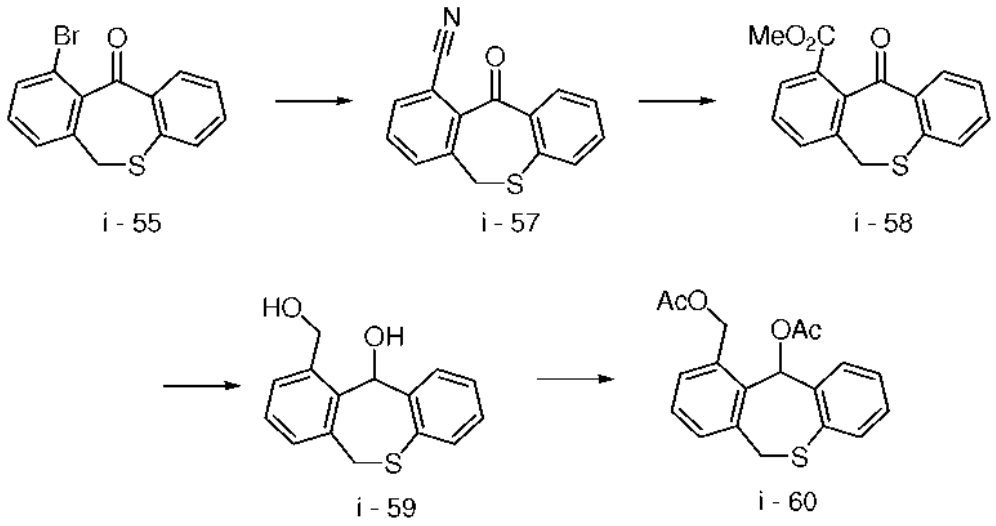
i - 55 i - 56

Etapa 1

El compuesto i-55 (100 mg, 0,328 mmol) se suspendió en DMF (1 ml), se añadieron 2,2-difluoro-2-(fluorosulfonil)acetato de metilo (0,124 ml, 0,983 mmol) y yoduro de cobre (68,6 mg, 0,360 mmol) y la mezcla se agitó a 130 °C durante 4 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto i-56 (96 mg rendimiento del 100 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,04 (s, 2H), 7,17-7,26 (m, 2H), 7,29-7,36 (m, 1H), 7,41-7,53 (m, 2H), 7,57-7,62 (m, 1H), 7,78 (d, J = 7,8 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-60

[Fórmula química 732]



i - 55 i - 57 i - 58

i - 59 i - 60

Etapa 1

El compuesto i-55 (3,00 g, 9,83 mmol) se suspendió en DMF (30 ml), se añadió cianuro de cobre (2,64 g, 29,5 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 8 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y al residuo resultante se le añadió diclorometano-éter dietílico-hexano para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto i-57 (1,72 g rendimiento del 70 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 4,06 (s, 2H), 7,27-7,35 (m, 2H), 7,40-7,57 (m, 3H), 7,68 (dd, J = 7,4, 1,4 Hz, 1H), 8,16-8,21 (m, 1H).

Etapa 2

El compuesto i-57 (25,0 mg, 0,099 mmol) se suspendió en metanol (0,5 ml), se añadió cloruro de trimetilsililo (0,051 ml, 0,398 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4,5 horas. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con cloroformo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice

(hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-58 (11,4 mg rendimiento del 40 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,87 (s, 3H), 4,09 (s, 2H), 7,25-7,53 (m, 5H), 7,86-7,91 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H).

Etapa 3

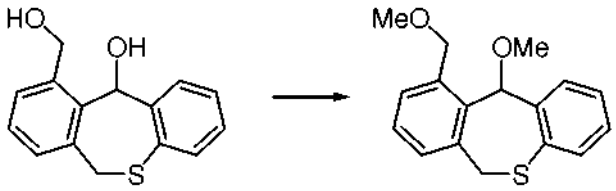
El compuesto i-58 (600 mg, 2,11 mmol) se añadió a tetrahidrofurano (8 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (481 mg, 12,66 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 45 minutos con enfriamiento en hielo. Con enfriamiento en hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,5 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-59 (415 mg rendimiento del 76 %).
RMN ^{1}H (DMSO-d_6) δ: 3,48-3,70 (m, 1H), 4,34-4,49 (m, 2H), 4,95 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 5,18-5,47 (m, 1H), 5,79-5,88 (m, 2H), 6,78-6,95 (m, 3H), 6,99-7,11 (m, 3H), 7,22 (d, J = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 4

El compuesto i-59 (70,0 mg, 0,271 mmol) se suspendió en acetonitrilo (1 ml), se añadieron trietilamina (0,188 ml, 1,36 mmol), ácido acético anhídrido (0,128 ml, 1,36 mmol) y DMAP (16,6 mg, 0,135 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto i-60 (93,0 mg rendimiento del 100 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,92 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 3,53 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 1,4 Hz, 2H), 5,47 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 7,03-7,20 (m, 4H), 7,24-7,31 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 7,6, 1,2 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-61

[Fórmula química 733]



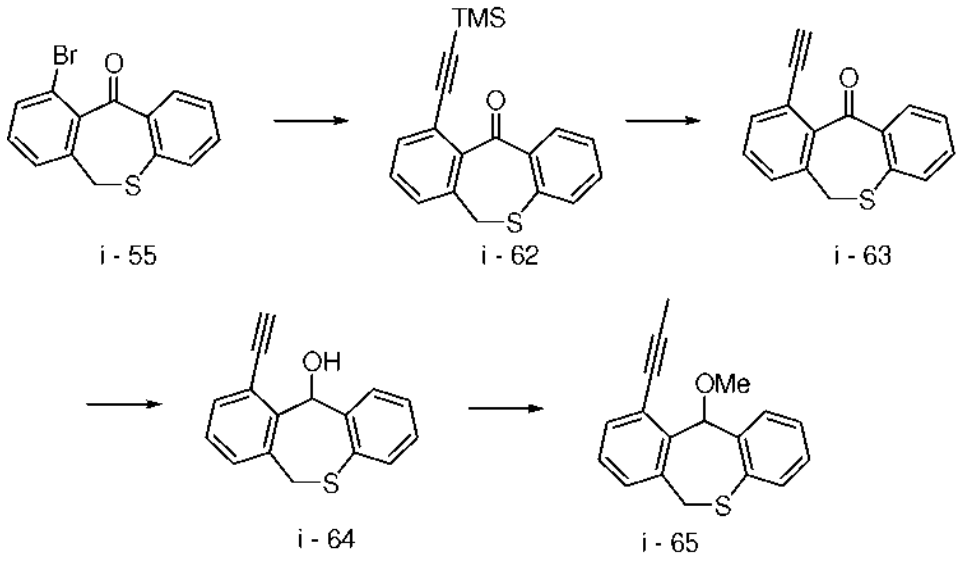
i - 59 i - 61

Etapa 1

El compuesto i-59 (100 mg, 0,387 mmol) se añadió a tetrahidrofurano en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro sódico (37,2 mg, 0,929 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 5 minutos con enfriamiento en hielo. A continuación se añadió yoduro de metilo (0,145 ml, 2,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-61 (106 mg rendimiento del 96 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,29 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,40 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 4,45-4,58 (m, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,70 (d, J = 13,1 Hz, 1H), 7,00-7,24 (m, 6H), 7,35 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-65

[Fórmula química 734]



Etapa 1

El compuesto i-55 (2,10 g, 6,88 mmol) se suspendió en DMF (10,5 ml), se añadieron yoduro de cobre (262 mg, 1,38 mmol), diclorobis(trifenilfosfina)paladio (966 mg, 1,38 mmol), trimetilsililacetileno (4,86 ml, 34,4 mmol) y trietilamina (14,0 ml, 101 mmol) y la mezcla se agitó en un tubo cerrado herméticamente a 140 °C durante 11 horas. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y el sólido se retiró por filtración. El filtrado se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-62 (1,34 g rendimiento del 60 %).
EM: m/z = 323,05 $[M+H]^+$.

Etapa 2

El compuesto i-62 (1,34 g, 4,16 mmol) se disolvió en metanol (40 ml), se añadió carbonato potásico (1,72 g, 12,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-63 (967 mg rendimiento del 93 %).
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 3,20 (s, 1H), 4,05 (s, 2H), 7,14-7,30 (m, 4H), 7,40 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (dt, J = 7,7, 0,8 Hz, 1H).

Etapa 3

El compuesto i-63 (619 mg, 2,47 mmol) se añadió a tetrahidrofurano (12 ml) en atmósfera de nitrógeno, se añadió hidruro de litio y aluminio (282 mg, 7,42 mmol) con enfriamiento en hielo y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo. Con enfriamiento en hielo, se añadió gota a gota una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 ml) y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de ácido clorhídrico y solución acuosa saturada de cloruro sódico, después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-64 (554 mg rendimiento del 89 %).
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 2,73 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 3,57 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,04-7,26 (m, 5H), 7,37-7,44 (m, 2H).

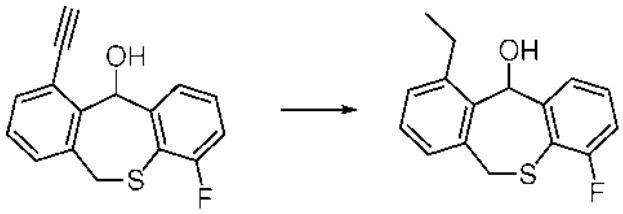
Etapa 4

Una solución en tetrahidrofurano (2 ml) del compuesto i-64 (50,0 mg, 0,198 mmol) se enfrió a -78 °C con hielo seco-

acetona en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la misma 1,65 mol/l de una solución de n-butillitio-hexano (0,312 ml, 0,515 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla se volvió a enfriar a -78 °C con hielo seco-acetona, después se añadió yoduro de metilo (0,248 ml, 3,96 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó durante 1,5 horas mientras se calentaba la mezcla a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1,5 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-65 (44,9 mg rendimiento del 81 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,14 (s, 3H), 3,34 (s, 3H), 3,38 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 7,01-7,23 (m, 5H), 7,29 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-67

[Fórmula química 735]



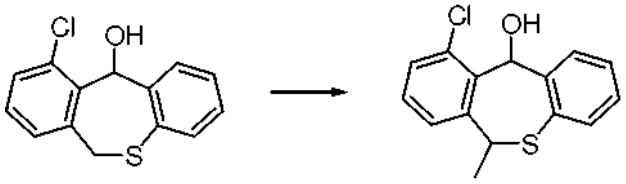
i - 66 i - 67

Etapa 1

A una solución en tetrahidrofurano-metanol (1 : 1,6 ml) del compuesto i-66 (520 mg, 1,92 mmol) se le añadió paladio al 10 % sobre carbono (205 mg, 0,192 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora en atmósfera de hidrógeno. El sólido se retiró por filtración y el filtrado se eliminó por destilación a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-67 (370 mg rendimiento del 70 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,48 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,82 (dc, J = 2,7, 7,5 Hz, 2H), 3,63 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,97-7,32 (m, 7H).

Síntesis del compuesto intermedio i-69

[Fórmula química 736]



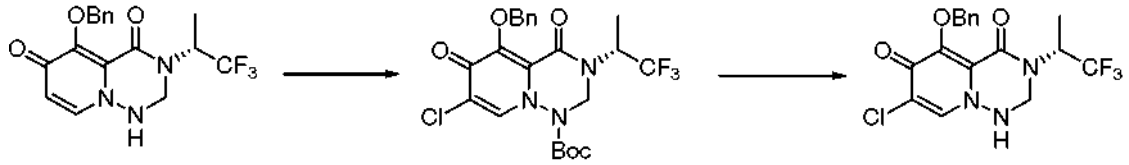
i - 68 i - 69

Etapa 1

Una solución en tetrahidrofurano (40 ml) del compuesto i-68 (1,00 g, 3,81 mmol) se enfrió a -78 °C con hielo seco-acetona en atmósfera de nitrógeno. Se añadió gota a gota a la misma 1,65 mol/l de una solución n-butillitio-hexano (6,92 ml, 11,4 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se volvió a enfriar a -78 °C con hielo seco-acetona, después se añadió gota a gota yoduro de metilo (2,38 ml, 38,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 2,5 horas mientras se calentaba la mezcla a temperatura ambiente. Después de la solución de reacción se concentró, se añadió agua y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto i-69 (522 mg rendimiento del 50 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,74 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 4,96-5,09 (m, 2H), 6,65 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,10-7,28 (m, 6H), 7,49-7,52 (m, 1H).

Síntesis del compuesto intermedio i-72

[Fórmula química 737]



Etapa 1

El compuesto i-70 (500 mg, 1,36 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadieron Boc_2O (0,348 ml, 1,50 mmol) y DMAP (16 mg, 0,136 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A continuación, se añadió NCS (273 mg, 2,04 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 7 horas y después se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La solución de reacción se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto i-71 (670 mg rendimiento del 98 %).
EM: m/z = 502,12 $[M+H]^+$

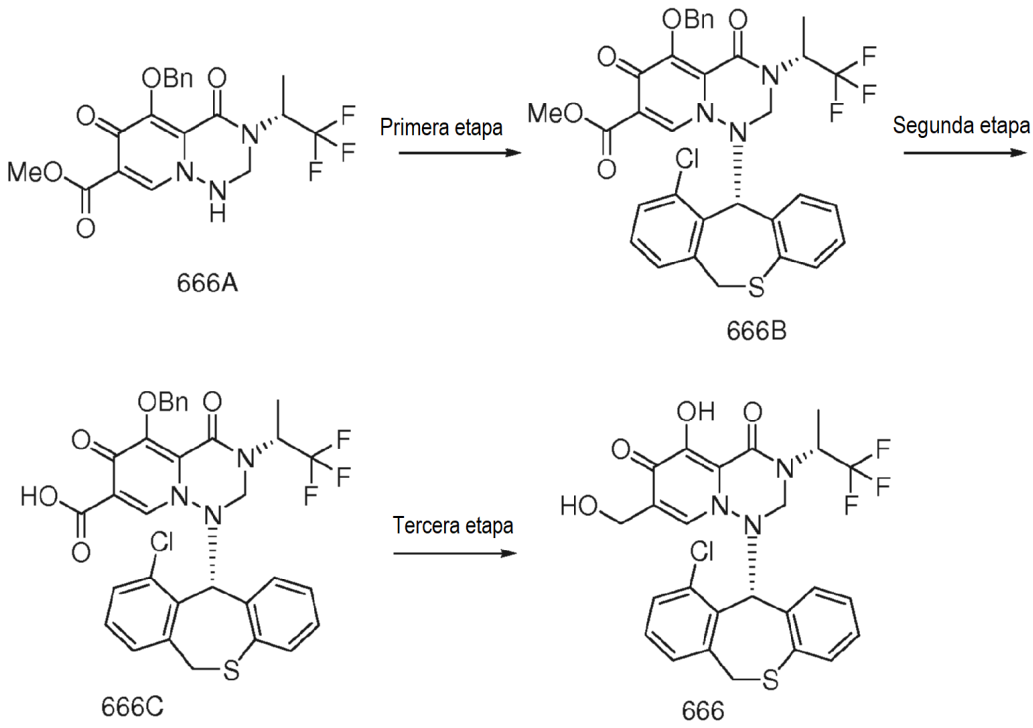
Etapa 2

A una solución en etanol del compuesto i-71 (670 mg, 1,34 mmol) se le añadió una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico (3,34 ml, 6,67 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 3 horas. Se añadió bicarbonato sódico acuoso saturado, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida para obtener el compuesto i-72 (452 mg, 1,13 mmol).
EM: m/z = 402,08 $[M+H]^+$

A continuación en el presente documento, los ejemplos de referencia 666 a 775 se sintetizaron usando los compuestos intermedios anteriores.

Síntesis del ejemplo de referencia 666

[Fórmula química 738]



Primera etapa

El compuesto 666A (1,0 g, 2,4 mmol), 10-cloro-6,11-dihidrodibenzo[b,e]tiepin-11-ol (741 mg, 2,8 mmol) y una solución de ácido propanofosfónico anhídrido- acetato de etilo al 50 % (10 ml, 16,8 mmol) se mezclaron y la mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, la solución se diluyó y la solución se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto 666B (451 mg rendimiento del 29 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,76 (s, 3H), 4,37 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,43 (d, 10,5 Hz, 1H), 5,53-5,66 (m, 3H), 5,86 (s, 1H), 6,58 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 7,04-7,13 (m, 2H), 7,26-7,38 (m, 6H), 7,58-7,63 (m, 2H), 7,99 (s, 1H).

Segunda etapa

El compuesto 666B (570 mg, 0,85 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (6 ml) y metanol (1,5 ml). La solución se enfrió en hielo, se añadió a la misma 2 mol/l de una solución acuosa de hidróxido sódico (0,64 ml, 1,28 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico a la solución de reacción para detener la reacción y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto 666C (433 mg rendimiento del 78 %).

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,62 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,50-5,62 (m, 3H), 5,66 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 6,38 (m, 1H), 6,70 (m, 1H), 7,05-7,16 (m, 2H), 7,26-7,39 (m, 6H), 7,51-7,56 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 14,31 (s, 1H).

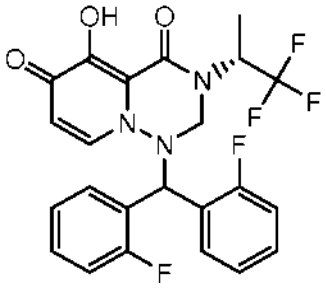
Tercera etapa

El compuesto 666C (289 mg, 0,44 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (5 ml). La solución se enfrió en hielo, se añadieron trietilamina (0,18 ml, 1,3 mmol) y cloroformiato de etilo (0,11 ml, 1,1 mmol) y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se enfrió a -78 °C con hielo seco-acetona, se añadió una solución de DIBAL-hexano (2,1 ml, 2,2 mmol) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 40 minutos. A la solución de reacción se le añadió acetato de etilo para detener la reacción y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio y la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 horas. La capa orgánica se

secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMF (2 ml). Se añadió cloruro de litio (70 mg, 1,7 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con 2 mol/l de ácido clorhídrico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y al residuo resultante se le añadió acetato de etilo-éter diisopropílico para precipitar un sólido, después el sólido se filtró para obtener el compuesto 666 (40,5 mg rendimiento del 17 %).
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,50 (m, 1H), 5,72 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,83 (m, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,27-7,39 (m, 1H).
EM: m/z = 552,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 667

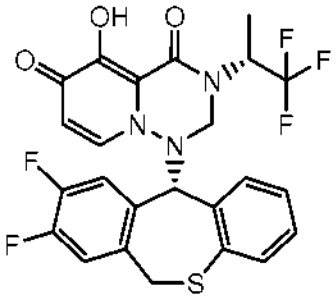
[Fórmula química 739]



EM: m/z = 480,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 668

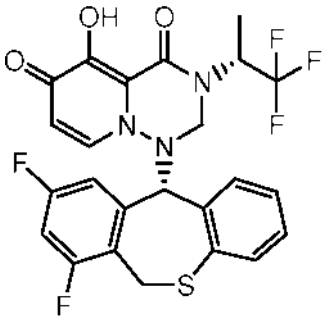
[Fórmula química 740]



EM: m/z = 524 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 669

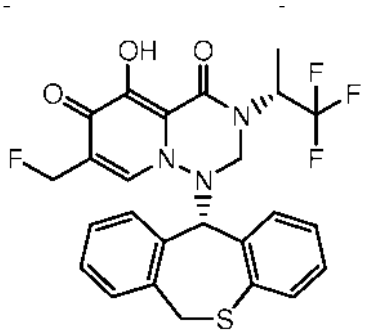
[Fórmula química 741]



EM: m/z = 524 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 670

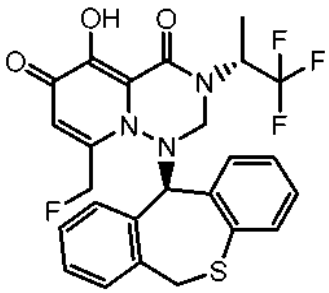
[Fórmula química 742]



EM: m/z = 520 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 671

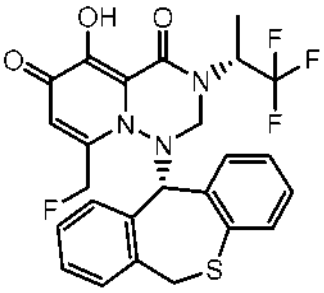
[Fórmula química 743]



EM: m/z = 520 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 672

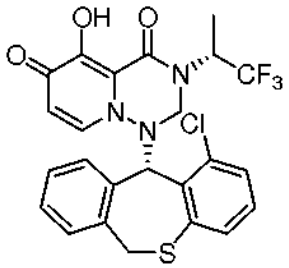
[Fórmula química 744]



EM: m/z = 520 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 673

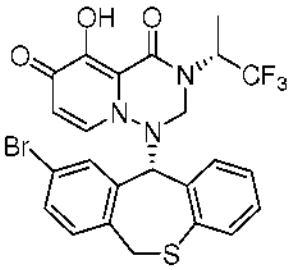
[Fórmula química 745]



EM: m/z = 522,19 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 674

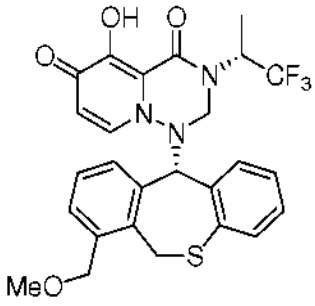
[Fórmula química 746]



EM: m/z = 566,98 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 675

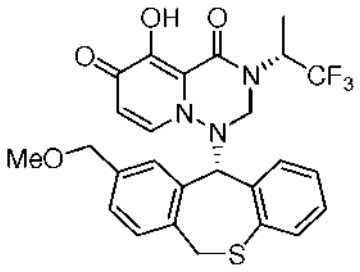
[Fórmula química 747]



EM: m/z = 532,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 676

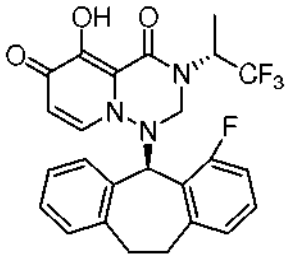
[Fórmula química 748]



EM: m/z = 532,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 677

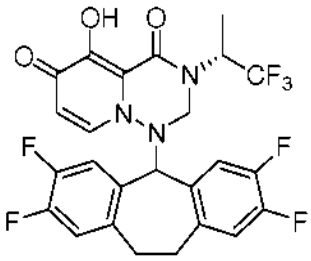
[Fórmula química 749]



EM: m/z = 488 [M+H]+. TR=2,11 min.

Ejemplo de referencia 678

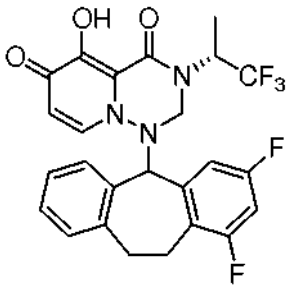
[Fórmula química 750]



EM: m/z = 542 $[M+H]^+$. TR=2,23 min.

Ejemplo de referencia 679

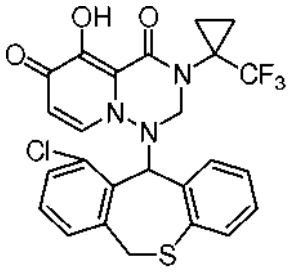
[Fórmula química 751]



EM: m/z = 506 $[M+H]^+$. TR=2,21 min.

Ejemplo de referencia 680

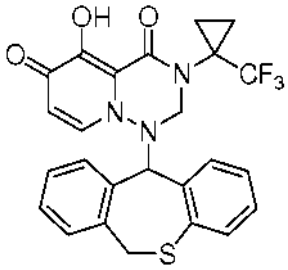
[Fórmula química 752]



EM: m/z = 534 $[M+H]^+$. TR=2,06 min.

Ejemplo de referencia 681

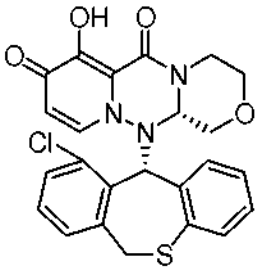
[Fórmula química 753]



EM: m/z = 500 $[M+H]^+$. TR=2,05 min.

Ejemplo de referencia 682

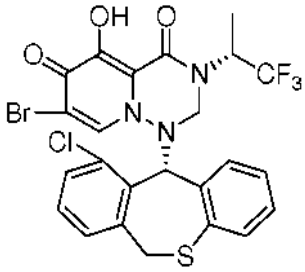
[Fórmula química 754]



EM: m/z = 482 $[M+H]^+$. TR=1,76 min.

Ejemplo de referencia 683

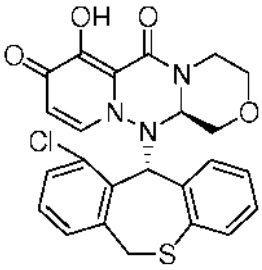
[Fórmula química 755]



EM: m/z = 600 $[M+H]^+$. TR=2,32 min. *(j')y V* 6

Ejemplo de referencia 684

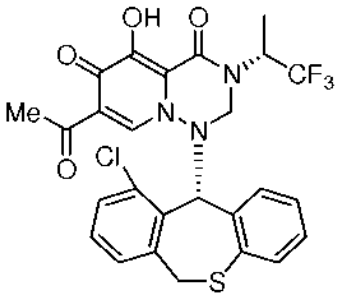
[Fórmula química 756]



EM: m/z = 482 [M+H]+. TR=1,82 min.

Ejemplo de referencia 685

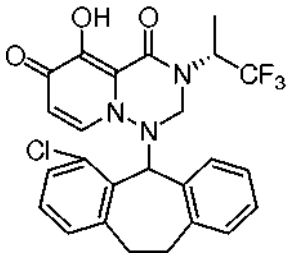
[Fórmula química 757]



EM: m/z = 564 [M+H]+. TR=2,23 min.

Ejemplo de referencia 686

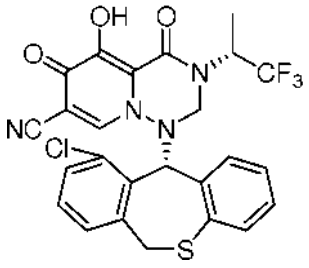
[Fórmula química 758]



EM: m/z = [M+H]+. TR=. min.

Ejemplo de referencia 687

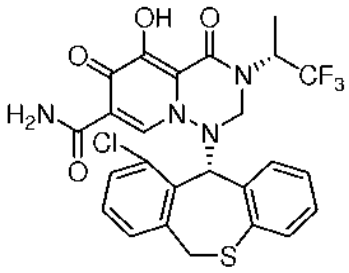
[Fórmula química 759]



EM: m/z = 547 [M+H]+. TR=2,20 min.

Ejemplo de referencia 688

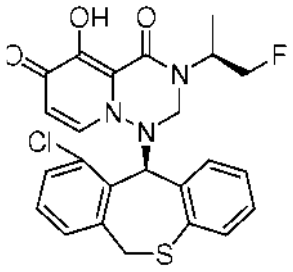
[Fórmula química 760]



EM: m/z = 565 [M+H]+. TR=2,03 min.

Ejemplo de referencia 689

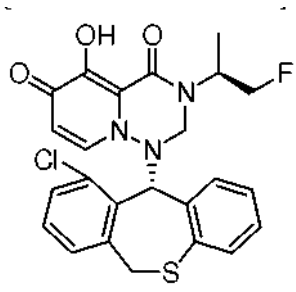
[Fórmula química 761]



EM: m/z = 486 [M+H]+. TR=1,96 min.

Ejemplo de referencia 690

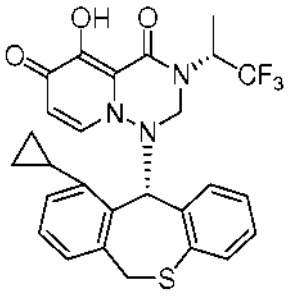
[Fórmula química 762]



EM: m/z = 486 [M+H]+. TR=1,96 min.

Ejemplo de referencia 691

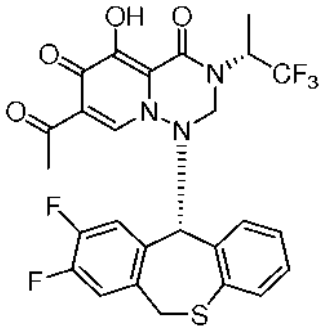
[Fórmula química 763]



EM: m/z = 529 [M+H]+. TR=2,21 min.

Ejemplo de referencia 692

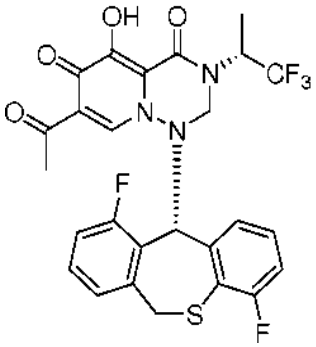
[Fórmula química 764]



EM: m/z = 566 [M+H]+. TR=2,23 min.

Ejemplo de referencia 693

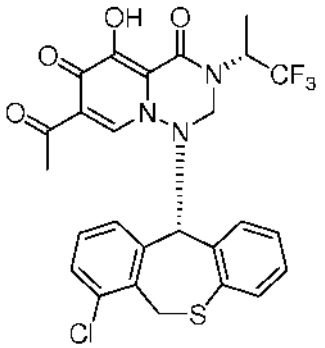
[Fórmula química 765]



EM: m/z = 566 [M+H]+. TR=2,16 min.

Ejemplo de referencia 694

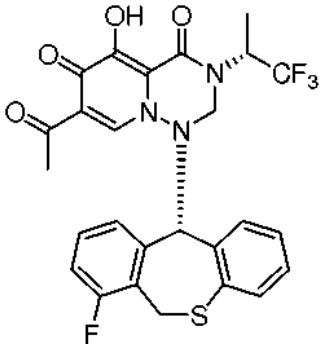
[Fórmula química 766]



EM: m/z = 564 [M+H]+. TR=2,33 min.

Ejemplo de referencia 695

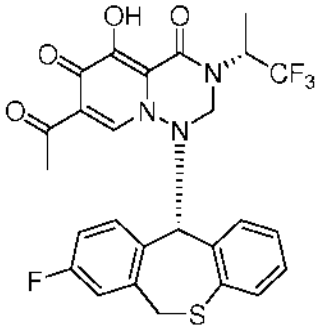
[Fórmula química 767]



EM: m/z = 548 [M+H]+. TR=2,20 min.

Ejemplo de referencia 696

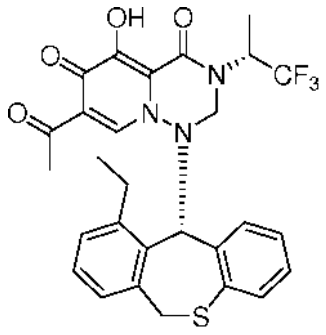
[Fórmula química 768]



EM: m/z = 548 [M+H]+. TR=2,17 min.

Ejemplo de referencia 697

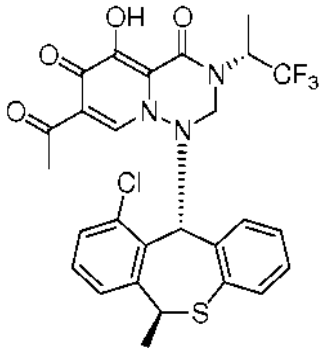
[Fórmula química 769]



EM: m/z = 558 [M+H]+. TR=2,31 min.

Ejemplo de referencia 698

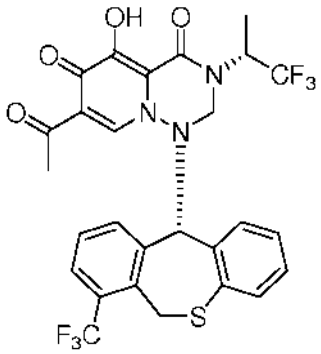
[Fórmula química 770]



EM: m/z = 578 [M+H]+. TR=2,35 min.

Ejemplo de referencia 699

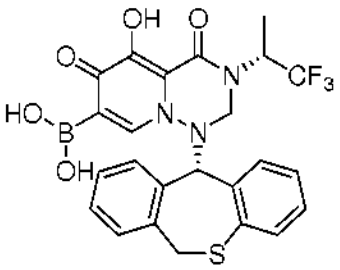
[Fórmula química 771]



EM: m/z = 598 [M+H]+. TR=2,37 min.

Ejemplo de referencia 700

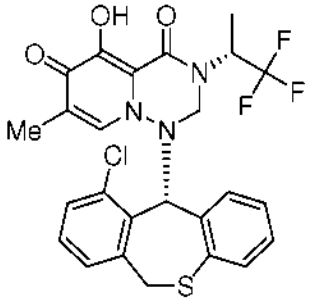
[Fórmula química 772]



EM: m/z = 532 [M+H]+. TR=2,02 min.

Ejemplo de referencia 701

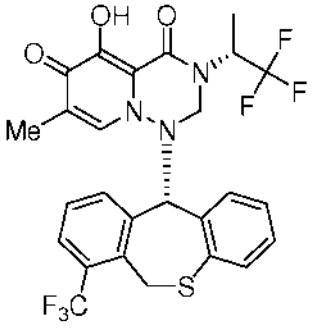
[Fórmula química 773]



EM: m/z = 536 [M+H]+. TR=2,14 min.

Ejemplo de referencia 702

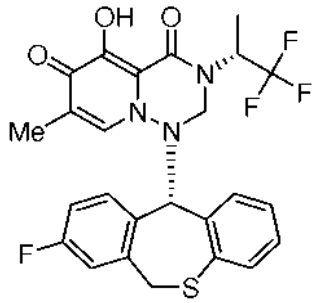
[Fórmula química 774]



EM: m/z = 570 [M+H]+. TR=2,35 min.

Ejemplo de referencia 703

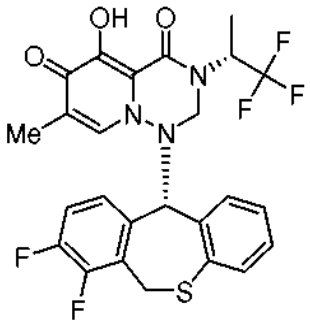
[Fórmula química 775]



EM: m/z = 520 [M+H]+. TR=2,13 min.

Ejemplo de referencia 704

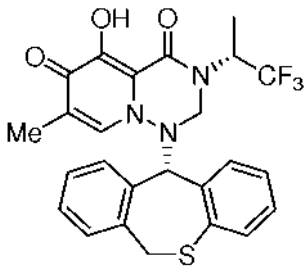
[Fórmula química 776]



EM: m/z = 538 [M+H]+. TR=2,24 min.

Ejemplo de referencia 705

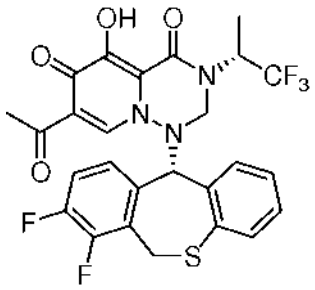
[Fórmula química 777]



EM: m/z = 502 [M+H]+. TR=2,13 min.

Ejemplo de referencia 706

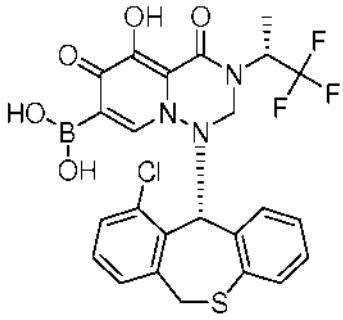
[Fórmula química 778]



EM: m/z = 566 [M+H]+. TR=2,27 min.

Ejemplo de referencia 707

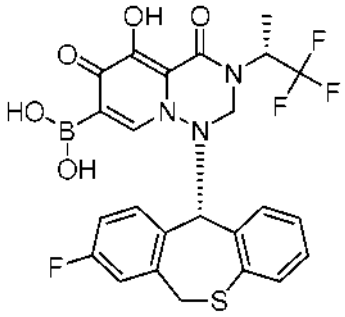
[Fórmula química 779]



EM: m/z = 566 [M+H]+. TR=2,11 min.

Ejemplo de referencia 708

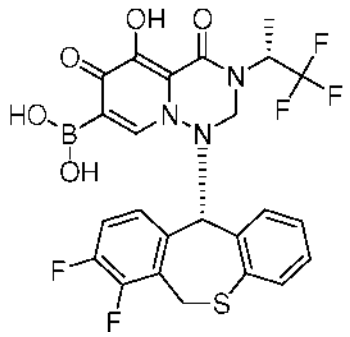
[Fórmula química 780]



EM: m/z = 550 [M+H]+. TR=2,06 min.

Ejemplo de referencia 709

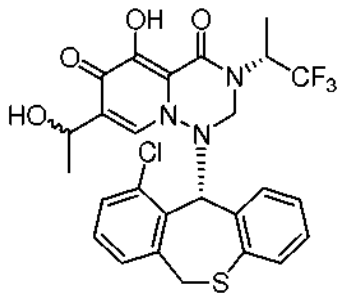
[Fórmula química 781]



EM: m/z = 568 [M+H]+. TR=2,14 min.

Ejemplo de referencia 710

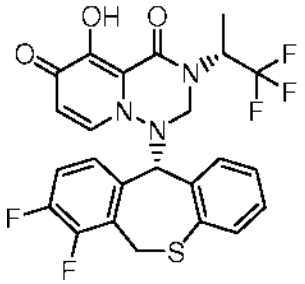
[Fórmula química 782]



EM: m/z = 566 [M+H]+. TR=2,00 min.

Ejemplo de referencia 711

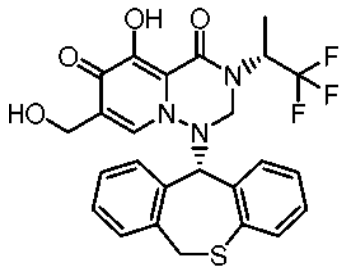
[Fórmula química 783]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,23 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 4,11 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,41 (dd, J = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 5,54 (m, 1H), 5,82 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,16 (d, J = 7,2 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 712

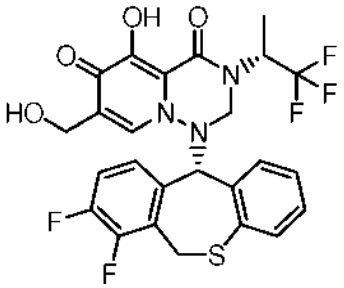
[Fórmula química 784]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,61 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,88 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,51 (m, 1H), 5,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,66 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 7,18 (m, 1H), 7,24-7,30 (m, 2H), 7,35-7,46 (m, 2H). EM: m/z = 518,3 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 713

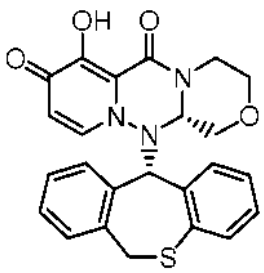
[Fórmula química 785]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 4,07 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,10 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,12 (s, 1H), 5,44 (dd, J = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,02-7,13 (m, 3H), 7,25 (s, 1H).
EM: m/z = 554,2 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 714

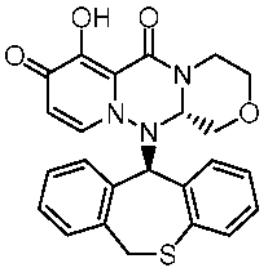
[Fórmula química 786]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,98 (m, 1H), 3,46 (m, 1H), 3,57 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,79 (dd, J = 12,3, 3,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 11,4, 3,0 Hz, 1H), 4,63 (m, 2H), 5,25 (s, 1H), 5,52 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,70 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,04-7,10 (m, 3H), 7,19-7,37 (m, 3H), 7,43 (m, 1H).
EM: m/z = 448,1 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 715

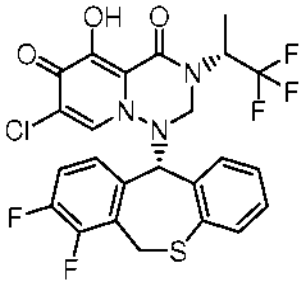
[Fórmula química 787]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,83 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 3,55 (t, J = 10,5 Hz, 1H), 3,61 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,78 (dd, J = 12,0, 3,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, J = 11,1, 3,0 Hz, 1H), 4,50 (m, 1H), 4,60 (m, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,64 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,73 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,07-7,15 (m, 2H), 7,20-7,37 (m, 5H).
EM: m/z = 448,1 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 716

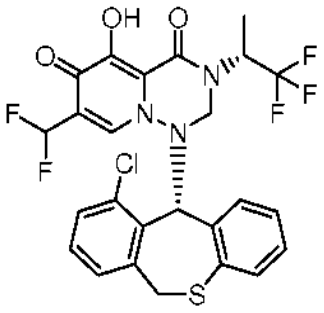
[Fórmula química 788]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,26 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 4,13 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 13,8, 2,4 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,03-7,20 (m, 3H), 7,50 (s, 1H).
EM: m/z = 558,0 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 717

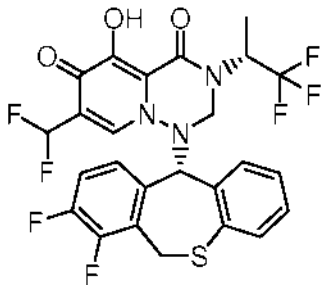
[Fórmula química 789]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,65 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,49 (m, 1H), 5,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,60 (t, J = 54,9 Hz, 1H), 6,77 (m, 1H), 6,86 (m, 1H), 7,11-7,16 (m, 2H), 7,28-7,37 (m, 3H), 7,49 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 718

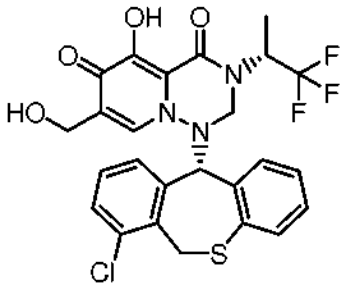
[Fórmula química 790]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 4,11 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,93 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 5,38 (dd, J = 13,8, 3,0 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 6,58 (t, J = 54,6 Hz, 1H), 6,65 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,02-7,15 (m, 3H), 7,52 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 719

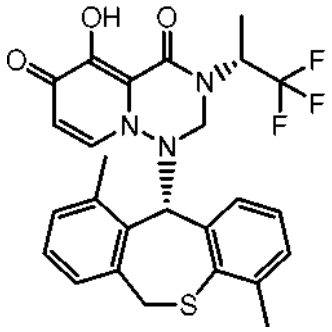
[Fórmula química 791]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 4,08 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,32 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,53 (m, 1H), 5,64 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 6,64 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,06-7,12 (m, 3H), 7,20 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,53 (m, 1H).
EM: m/z = 552,2 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 720

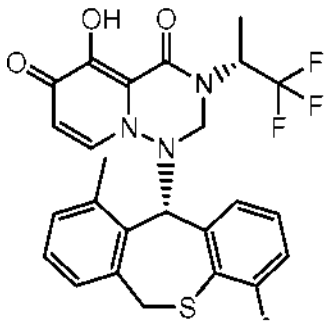
[Fórmula química 792]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,90 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,70 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,49 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,38-5,50 (m, 2H), 5,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,26-7,32 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 721

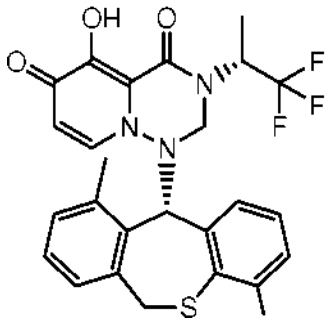
[Fórmula química 793]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,93 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 2,38 (s, 3H), 3,75 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,41-5,54 (m, 2H), 5,69 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,93 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,25-7,40 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 722

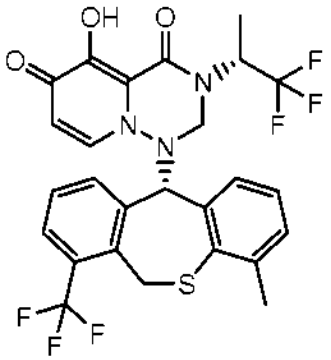
[Fórmula química 794]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,90 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 3,69 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,48 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,38-5,50 (m, 2H), 5,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 8,0, 5,5 Hz, 1H), 6,92-7,00 (m, 1H), 7,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 723

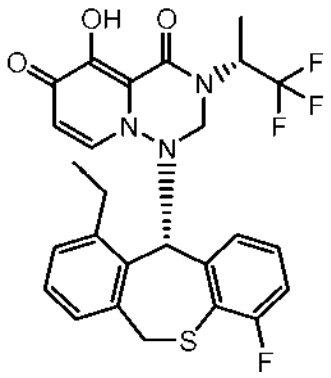
[Fórmula química 795]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,24 (s, 3H), 4,09 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 5,49-5,59 (m, 1H), 5,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 14,3 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02-7,10 (m, 2H), 7,34-7,43 (m, 2H), 7,70-7,83 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 724

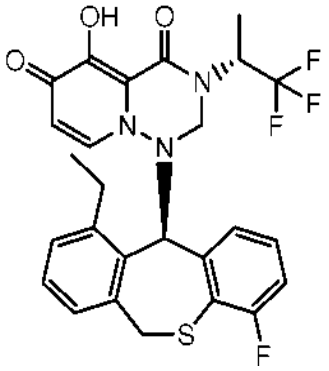
[Fórmula química 796]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,89 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 2,62-2,77 (m, 2H), 3,68 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 5,37-5,47 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,69 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,82 (td, J = 7,8, 5,8 Hz, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,36 (t, J = 7,5 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 725

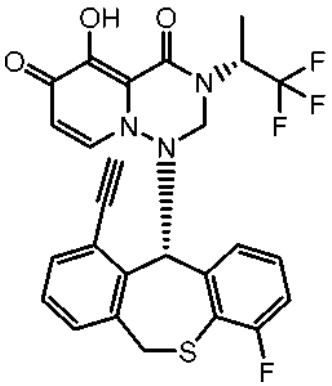
[Fórmula química 797]



EM: m/z = 534,20 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 726

[Fórmula química 798]

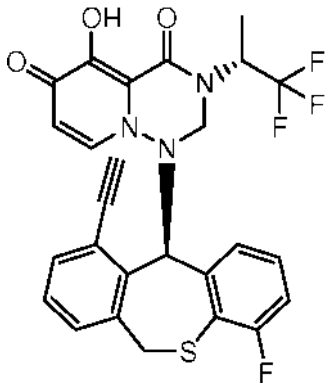


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,71 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,87 (d,

J = 12,9 Hz, 1H), 5,43-5,54 (m, 1H), 5,65 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,63 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84 (td, J = 8,0, 5,7 Hz, 1H), 6,91-7,00 (m, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 727

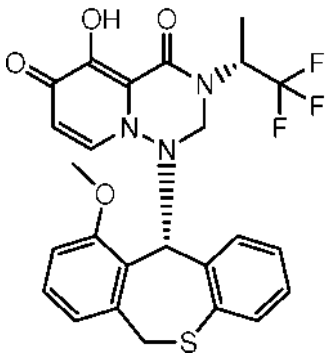
[Fórmula química 799]



EM: m/z = 530,10 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 728

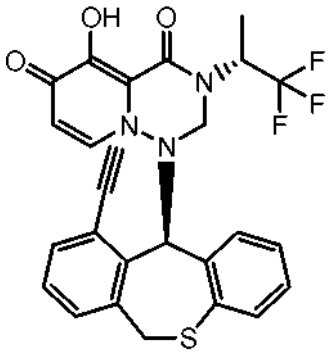
[Fórmula química 800]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H), 4,51 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,43-5,56 (m, 1H), 5,67 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77-6,86 (m, 2H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,05-7,10 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,35 (t, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 729

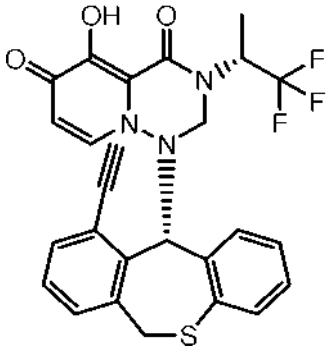
[Fórmula química 801]



EM: m/z = 512,10 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 730

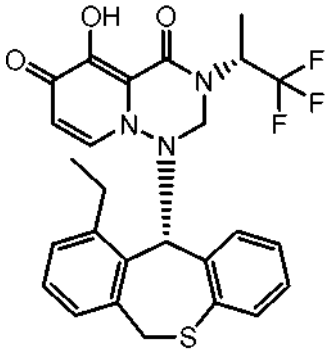
[Fórmula química 802]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,55 (s, 1H), 3,63 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,94 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,44-5,54 (m, 1H), 5,63 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,77 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,83-6,85 (m, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,36-7,40 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 1H).

Ejemplo de referencia 731

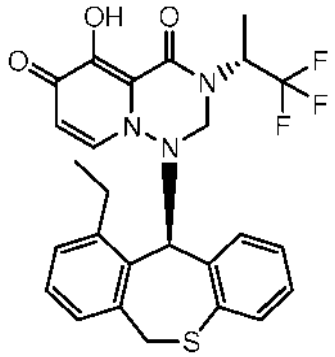
[Fórmula química 803]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,91 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,08 (t, J = 7,4 Hz, 3H), 2,62-2,79 (m, 2H), 3,59 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,82 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 5,38-5,48 (m, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,68 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,87 (m, 1H), 7,05 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09-7,14 (m, 2H), 7,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 732

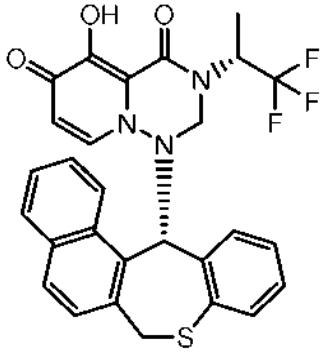
[Fórmula química 804]



EM: m/z = 516,75 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 733

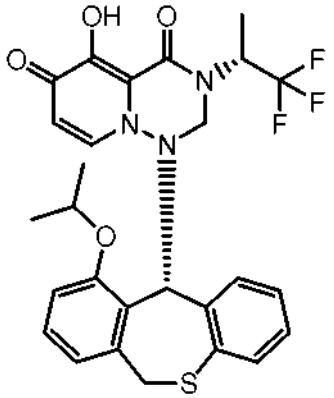
[Fórmula química 805]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 0,23 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,75 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,47 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,23-5,33 (m, 1H), 5,91 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,97 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 6,81-6,93 (m, 2H), 7,07-7,12 (m, 2H), 7,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,87 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 734

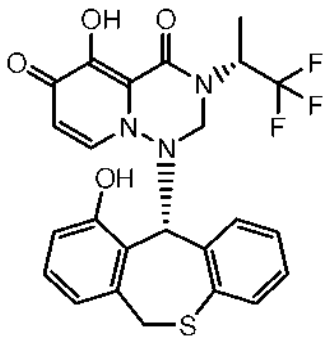
[Fórmula química 806]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (d, J = 5,8 Hz, 6H), 1,43 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 3,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,43-4,57 (m, 2H), 4,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,41-5,52 (m, 1H), 5,61 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,67 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,77-6,87 (m, 2H), 6,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,16 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 735

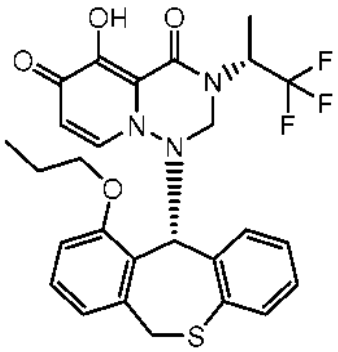
[Fórmula química 807]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 0,93 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,24-5,35 (m, 1H), 5,38 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 6,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,57-6,71 (m, 4H), 6,86-7,03 (m, 5H), 9,98 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 736

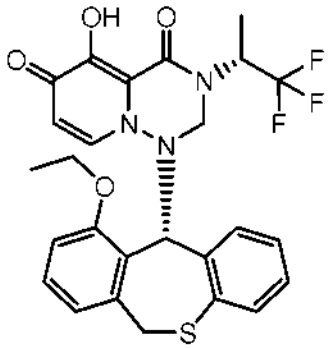
[Fórmula química 808]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,00-1,10 (m, 6H), 1,74-1,87 (m, 2H), 3,59 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,78-3,95 (m, 2H), 4,55 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,39-5,52 (m, 1H), 5,65 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 6,01-6,11 (m, 1H), 6,66 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,21-7,25 (m, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 737

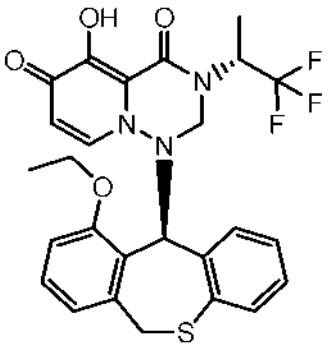
[Fórmula química 809]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,40 (t, J = 6,9 Hz, 3H), 3,59 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,87-4,07 (m, 2H), 4,53 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,43-5,53 (m, 1H), 5,64 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 6,70 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78-6,84 (m, 2H), 6,93 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,06-7,10 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 738

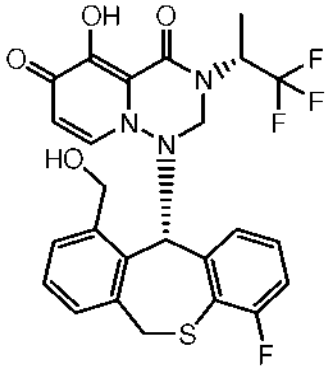
[Fórmula química 810]



EM: m/z = 532,5 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 739

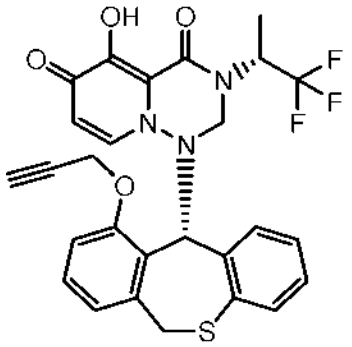
[Fórmula química 811]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,93 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 3,73 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,82-4,90 (m, 2H), 5,31-5,43 (m, 1H), 5,62 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,90 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,65 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,69-6,78 (m, 1H), 6,90-6,98 (m, 1H), 7,00 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,27-7,41 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 740

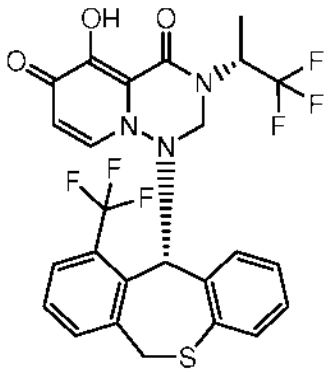
[Fórmula química 812]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,49 (s, 1H), 3,60 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,49-4,62 (m, 2H), 4,74 (dd, J = 15,9, 2,2 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,44-5,57 (m, 1H), 5,67 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 7,01 (dd, J = 8,1, 3,7 Hz, 2H), 7,05-7,12 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (t, J = 8,1 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 741

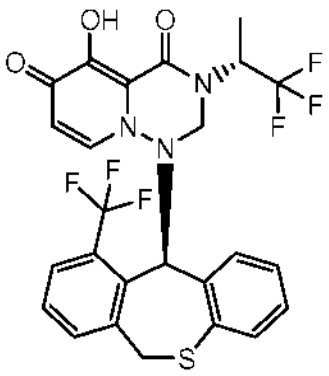
[Fórmula química 813]



EM: m/z = 556,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 742

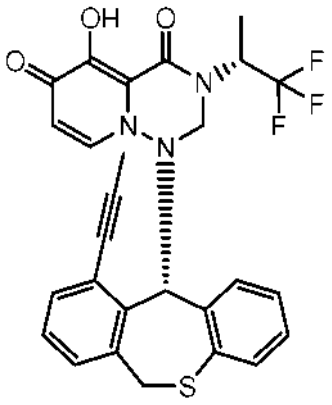
[Fórmula química 814]



EM: m/z = 556,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 743

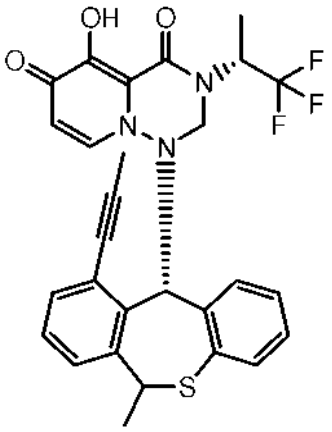
[Fórmula química 815]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,85 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,43-5,53 (m, 1H), 5,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,71 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 1H), 7,07-7,14 (m, 3H), 7,26-7,38 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 744

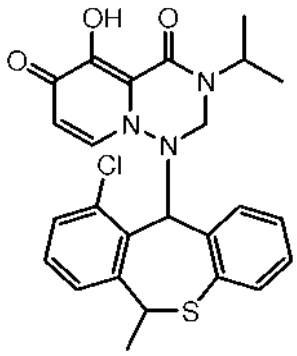
[Fórmula química 816]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 1,78 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 4,43 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 5,42-5,54 (m, 1H), 5,84 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,99 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,69 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,79-6,86 (m, 1H), 7,03-7,14 (m, 3H), 7,31-7,42 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 745

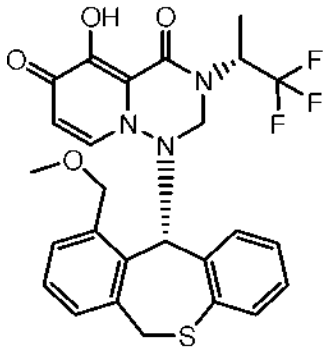
[Fórmula química 817]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,03 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,78 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 4,34 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,70-4,84 (m, 1H), 5,03 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 6,08-6,27 (m, 3H), 6,70-6,86 (m, 2H), 7,01-7,22 (m, 3H), 7,30-7,42 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 746

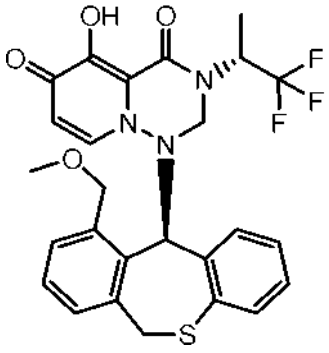
[Fórmula química 818]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,88 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,43 (s, 3H), 3,62 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,25-5,35 (m, 1H), 5,60 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,70 (s, 1H), 5,91 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,80-6,88 (m, 1H), 6,96 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,10-7,16 (m, 2H), 7,22 (dd, J = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 747

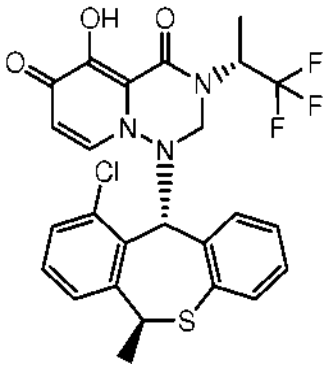
[Fórmula química 819]



EM: m/z = 532,20 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 748

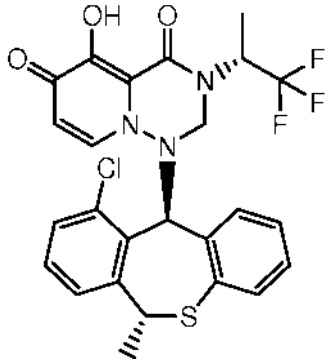
[Fórmula química 820]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,80 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 4,42 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,86 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,46-5,57 (m, 1H), 5,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,12 (c, J = 7,1 Hz, 1H), 6,77-6,89 (m, 2H), 7,04-7,17 (m, 3H), 7,33-7,45 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 749

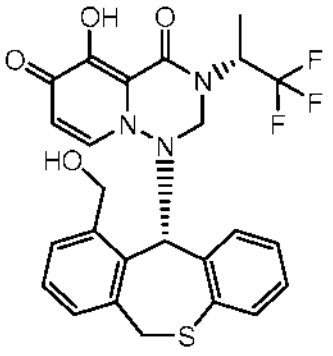
[Fórmula química 821]



EM: m/z = 536,05 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 750

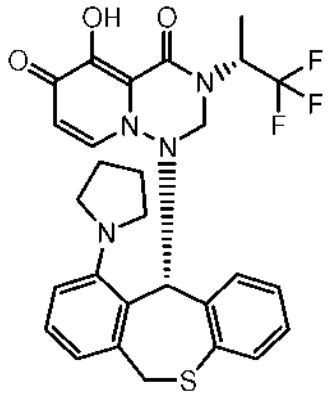
[Fórmula química 822]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,96 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 3,64 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,58 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,82-4,91 (m, 2H), 5,33-5,43 (m, 1H), 5,60 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 6,71-6,83 (m, 2H), 7,02 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,27-7,39 (m, 3H).

Ejemplo de referencia 751

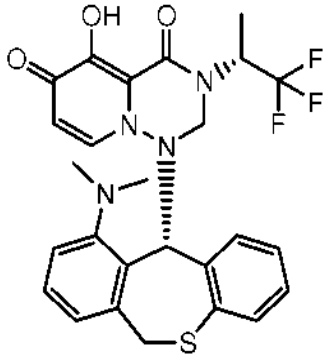
[Fórmula química 823]



EM: m/z = 557,20 [M+H]+.

Ejemplo de referencia 752

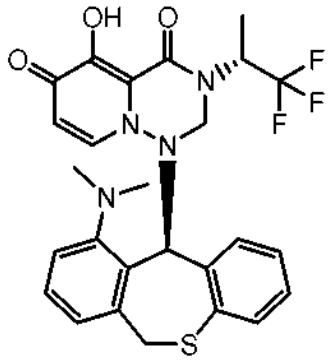
[Fórmula química 824]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,05 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,49 (s, 6H), 3,50 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,24 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,35-5,48 (m, 1H), 5,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,91 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,75-6,86 (m, 2H), 7,02-7,15 (m, 5H), 7,36 (t, J = 7,8 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 753

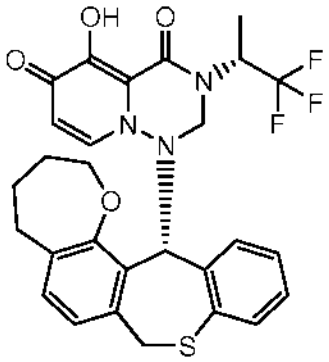
[Fórmula química 825]



EM: m/z = 531,25 $[M+H]^+$.

Ejemplo de referencia 754

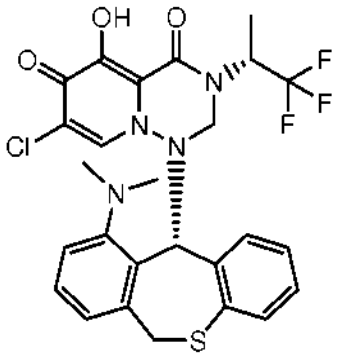
[Fórmula química 826]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,24-1,34 (m, 1H), 1,80 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,88-2,04 (m, 2H), 2,60-2,70 (m, 1H), 2,70-2,82 (m, 1H), 3,09 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 3,59 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 4,45 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,44-5,54 (m, 1H), 5,58 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 6,73 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,78-6,85 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,07-7,21 (m, 4H).

Ejemplo de referencia 755

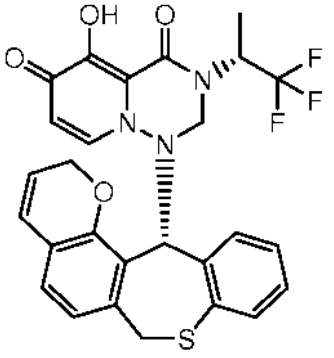
[Fórmula química 827]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 2,50 (s, 6H), 3,53 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,35-5,45 (m, 1H), 5,87 (d, J = 14,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 7,07-7,18 (m, 4H), 7,33-7,40 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 756

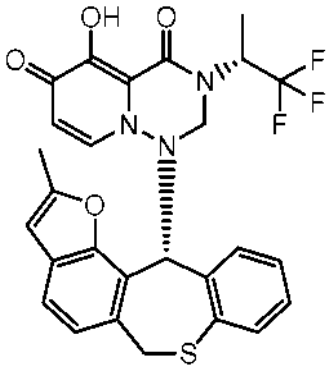
[Fórmula química 828]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 3,49-3,60 (m, 1H), 4,50-4,61 (m, 1H), 4,71 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,90 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,40-5,65 (m, 2H), 5,75-5,82 (m, 2H), 6,03-6,16 (m, 1H), 6,37 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 6,78-6,87 (m, 2H), 6,97 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,07-7,14 (m, 2H).

Ejemplo de referencia 757

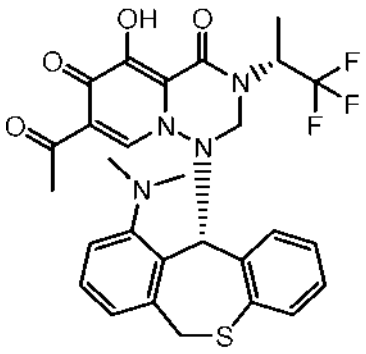
[Fórmula química 829]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,70 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,46 (s, 3H), 3,73 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,41-5,52 (m, 1H), 5,70 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 6,38 (s, 1H), 6,79-6,90 (m, 2H), 7,07-7,11 (m, 2H), 7,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ejemplo de referencia 758

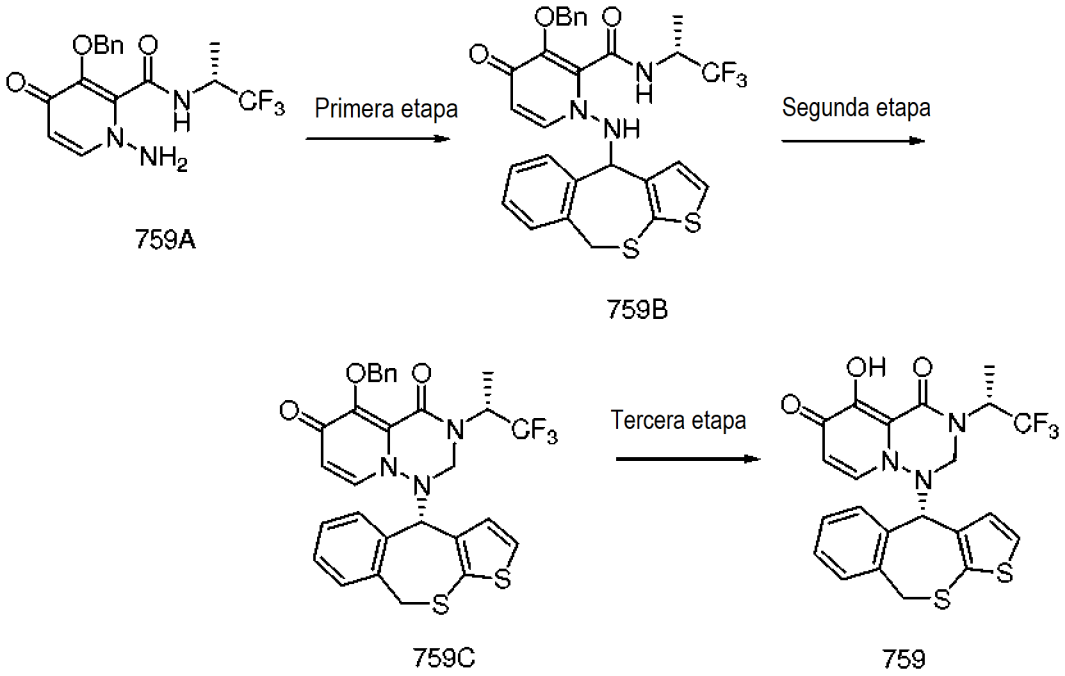
[Fórmula química 830]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,50 (s, 6H), 2,52 (s, 3H), 3,51 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,27 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,73 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,35-5,48 (m, 1H), 5,93 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,70-6,83 (m, 2H), 7,00-7,16 (m, 4H), 7,36 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H).

Ejemplo de referencia 759

[Fórmula química 831]



Primera etapa

El compuesto 759A (124 mg, 0,35 mmol) se suspendió en diclorometano. Se añadieron 4,9-dihidrobenzo[e]tieno[2,3-b]tiepin-ol (82 mg, 0,35 mmol) y ácido dicloroacético (87 µl, 1,05 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 759B (180 mg, rendimiento del 90 %).
EM: m/z = 572,29 [M+H]+.

Segunda etapa

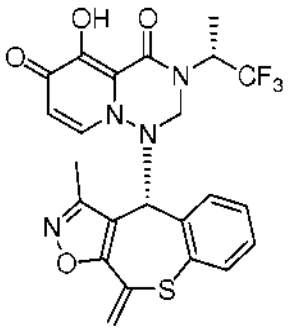
El compuesto 759B (108 mg, 0,18 mmol) se suspendió en DMA. Se añadieron paraformaldehído (113 mg, 0,38 mmol) y BEMP (0,33 ml, 1,13 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 minutos con enfriamiento en hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. A continuación se añadió cloruro de tosilo (72 mg, 0,38 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 días. Se añadió agua saturada de cloruro de amonio y el sólido precipitado se filtró. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 759C (16 mg, rendimiento del 15 %).
EM: m/z = 584,25 $[M+H]^+$

Tercera etapa

El compuesto 759C (16 mg, 0,03 mmol) se suspendió en DMF. Se añadió cloruro de litio (17 mg, 0,41 mmol) y la mezcla se agitó a 90 °C durante 7 horas. Se añadió una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice diol (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 759 (9 mg, 0,02 mmol).
EM: m/z = 494,18 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 760

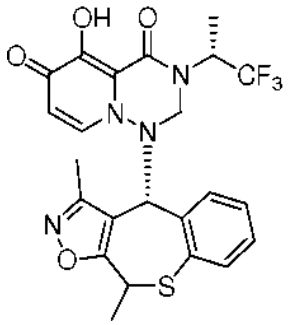
[Fórmula química 832]



EM: m/z = 505,11 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 761

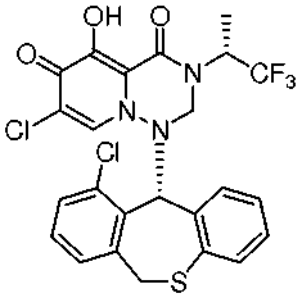
[Fórmula química 833]



EM: m/z = 507,09 [M+H]

Ejemplo de referencia 762

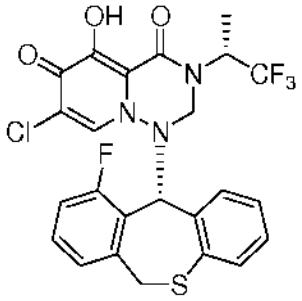
[Fórmula química 834]



EM: m/z = 556,18 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 763

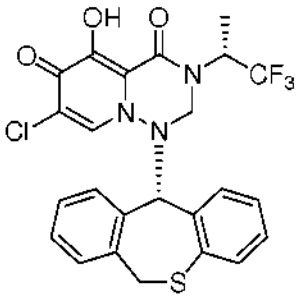
[Fórmula química 835]



EM: m/z = 540,12 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 764

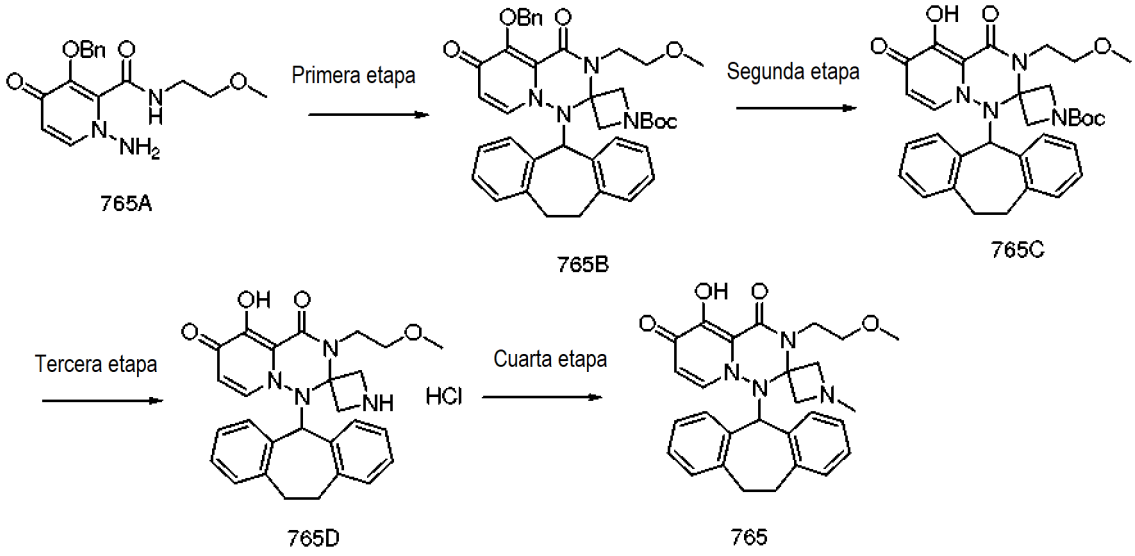
[Fórmula química 836]



EM: m/z = 522,05 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 765

[Fórmula química 837]



Primera etapa

El compuesto 765A (722 mg, 2,43 mmol) se suspendió en DMF. Se añadieron N-Boc azetidinona (1,25 g, 7,30 mmol) y carbonato de cesio (2,96 g, 12,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos con enfriamiento en hielo y después se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió 5-clorodibenzosuberano (1,67 g, 7,30 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas. Se separaron los insolubles por filtración, después se añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 765B (176 mg, rendimiento del 11 %).
EM: m/z = 663,33 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 765B (176 mg, 0,27 mmol) se suspendió en DMA. Se añadió cloruro de litio (113 mg, 2,66 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico y el sólido precipitado se filtró para obtener el compuesto 765C (92 mg, 0,16 mmol). EM: m/z = 573,29 $[M+H]^+$

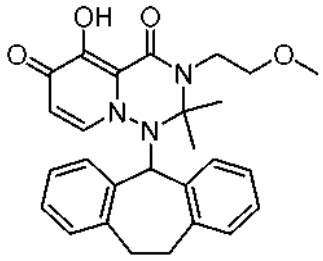
Tercera etapa

Al compuesto 765C (45 mg, 0,08 mmol) se le añadió HCl 4 N/dioxano (0,68 ml, 2,75 mmol) y la mezcla se agitó durante 3 horas con enfriamiento en hielo. La solución de reacción se diluyó con éter diisopropílico y el sólido generado se filtró para obtener el compuesto 765D (29 mg, 0,057 mmol).
EM: m/z = 474,19 $[M+H]^+$

Cuarta etapa

El compuesto 765D (31 mg, 0,06 mmol) se suspendió en diclorometano. Se añadieron formaldehído al 37 % (25 µl, 0,91 mmol), trietilamina (10 µl, 0,07 mmol), ácido acético (5 µl, 0,09 mmol) y $NaBH(OAc)_3$ (25 mg, 0,12 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua saturada de bicarbonato sódico, la mezcla se extrajo con cloroformo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, después el residuo se solidificó con hexano para obtener el compuesto 765 (15 mg, 0,03 mmol).
EM: m/z = 487,25 $[M+H]^+$

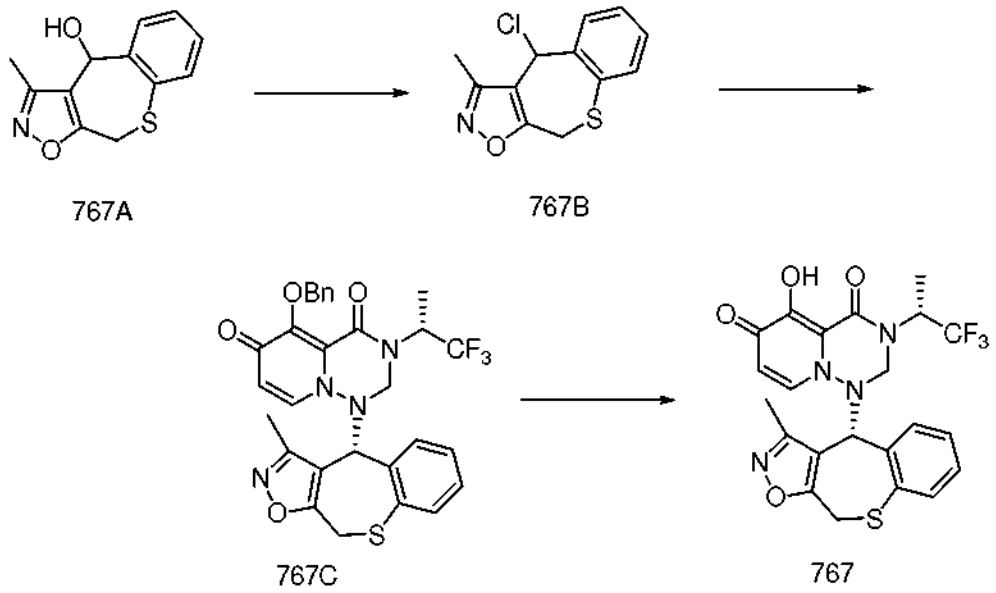
Ejemplo de referencia 766



EM: m/z = 461,23 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 767

[Fórmula química 838]



Primera etapa

El compuesto 767A (87 mg, 0,37 mmol) se suspendió en diclorometano. Se añadió cloruro de tionilo (54 µl, 0,75 mmol) y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 horas. Después de concentrar la solución de reacción, el residuo resultante se solidificó con hexano para obtener el compuesto 767B (48 mg, rendimiento del 51 %).

Segunda etapa

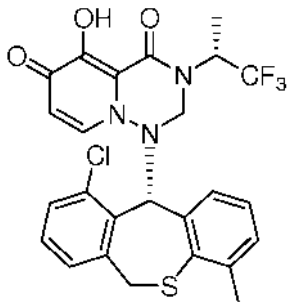
El compuesto 767B (70 mg, 0,19 mmol) se suspendió en DMF. Se añadieron el compuesto 12 (48 mg, 0,19 mmol) y carbonato de cesio (186 mg, 0,57 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se separaron los insolubles por filtración, después se añadió agua al filtrado y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 767C (32 mg, 0,06 mmol).
EM: m/z = 583,16 $[M+H]^+$

Tercera etapa

El compuesto 767C (31 mg, 0,05 mmol) se suspendió en THF-metanol. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (15 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas en atmósfera de hidrógeno. Se separaron los insolubles por filtración, después el filtrado se concentró y el residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice diol (cloroformo-metanol) para obtener el compuesto 767 (6 mg, 0,01 mmol).
EM: m/z = 493,16 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 768

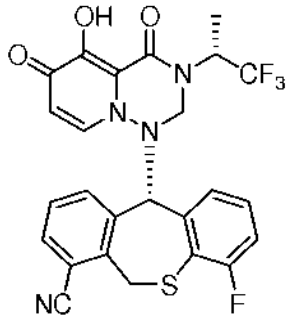
[Fórmula química 839]



EM: m/z = 536,19 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 769

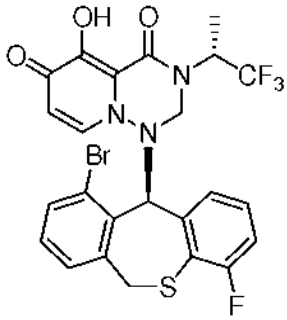
[Fórmula química 840]



EM: m/z = 531,49 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 770

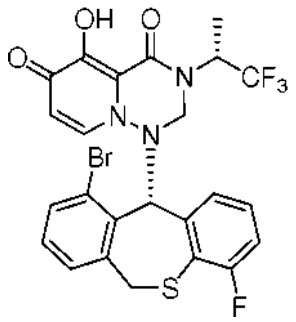
[Fórmula química 841]



EM: m/z = 584,09 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 771

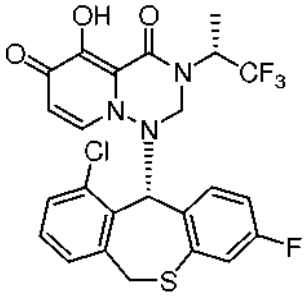
[Fórmula química 842]



EM: m/z = 586,07 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 772

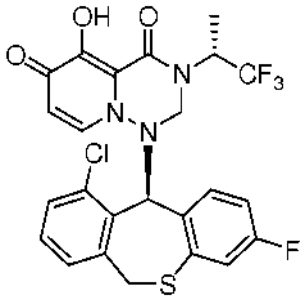
[Fórmula química 843]



EM: m/z = 540,14 $[M+H]^+$

Ejemplo de referencia 773

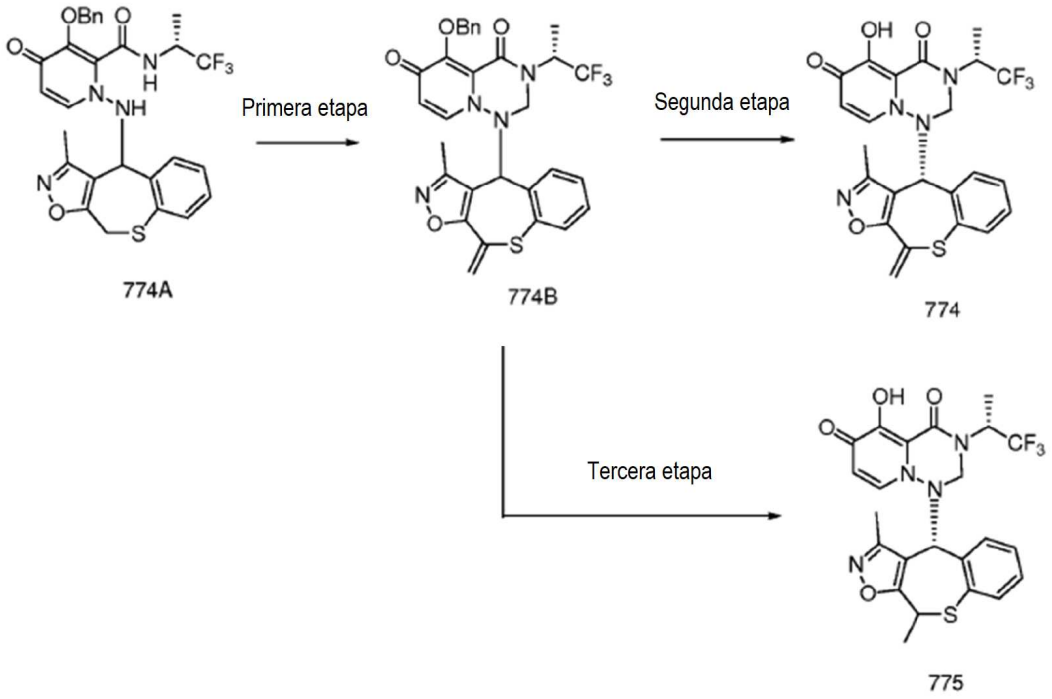
[Fórmula química 844]



EM: m/z = 540,14 $[M+H]^{+\cdot}$

Ejemplos de referencia 774 y 775

[Fórmula química 845]



Primera etapa

El compuesto 774A (111 mg, 0,20 mmol) se suspendió en DMA. Se añadieron paraformaldehído (11 mg, 0,39 mmol) y BEMP (0,34 ml, 1,17 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas. A continuación se añadió cloruro de tosilo (74 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas. Se añadió agua saturada en cloruro de amonio y el sólido precipitado se filtró. El sólido resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (hexano-acetato de etilo) para obtener el compuesto 774B (16 mg, rendimiento del 14 %).
EM: m/z = 595,18 $[M+H]^+$

Segunda etapa

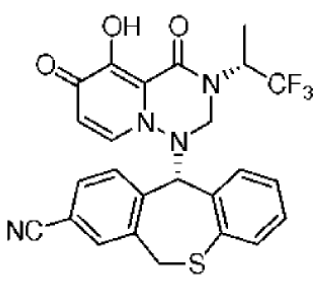
El compuesto 774B (16 mg, 0,03 mmol) se suspendió en DMA. Se añadió cloruro de litio (11 mg, 0,27 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico y el sólido generado se filtró para obtener el compuesto 774 (3 mg, 0,006 mmol).
EM: m/z = 505,11 $[M+H]^+$

Tercera etapa

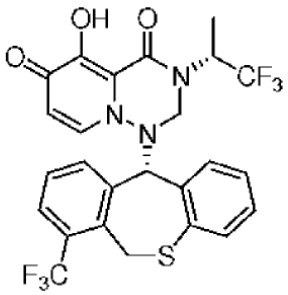
El compuesto 774B (21 mg, 0,04 mmol) se suspendió en metanol. Se añadió paladio sobre carbono al 10 % (15 mg) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas en atmósfera de hidrógeno. Se separaron los insolubles por filtración, después el filtrado se concentró y el residuo resultante se suspendió en DMA. Se añadió cloruro de litio (12 mg, 0,28 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa 0,5 M de ácido clorhídrico y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se solidificó con éter diisopropílico para obtener el compuesto 775 (9 mg, 0,02 mmol). EM: m/z = 507,13 $[M+H]^+$

Los siguientes EJ-1 a EJ-29 pueden sintetizarse también como los ejemplos de referencia y son una realización preferible del compuesto original.

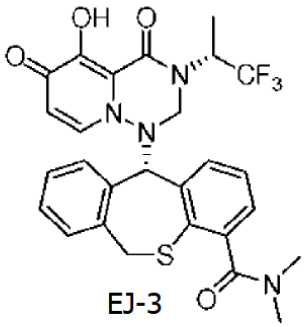
[Fórmula química 846]



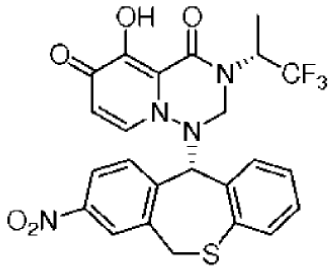
EJ-1



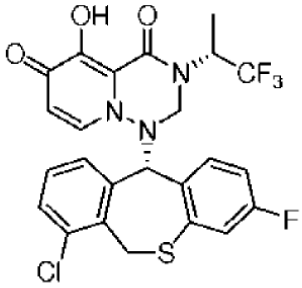
EJ-2



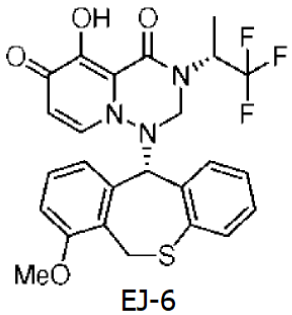
EJ-3



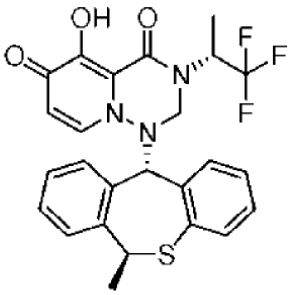
EJ-4



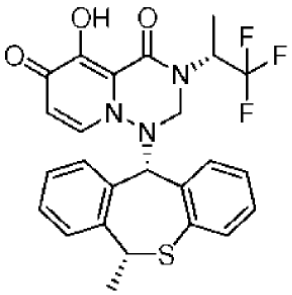
EJ-5



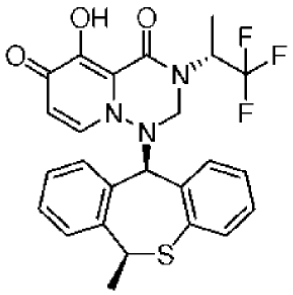
EJ-6



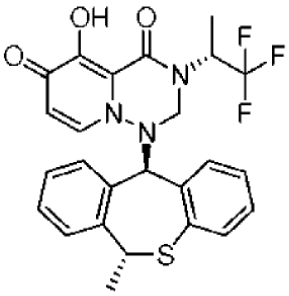
EJ-7



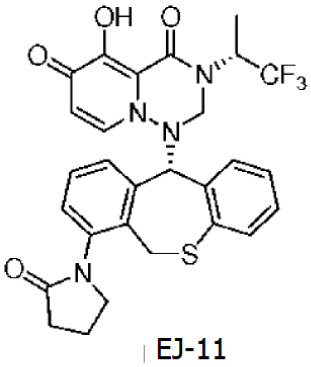
EJ-8



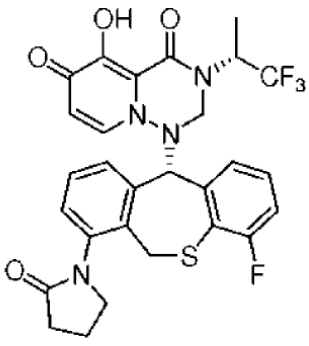
EJ-9



EJ-10

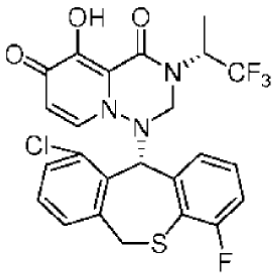


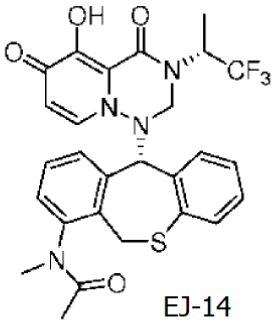
EJ-11

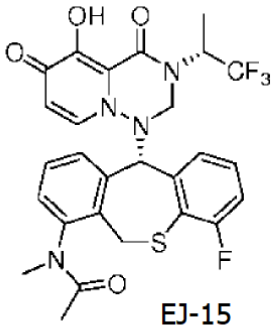


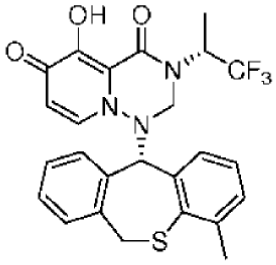
EJ-12

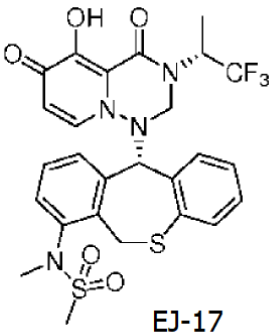
[Fórmula química 847]

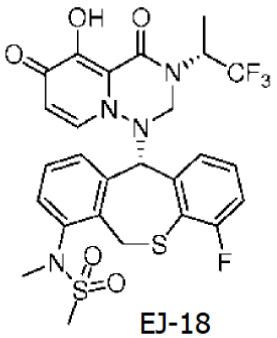

EJ-13

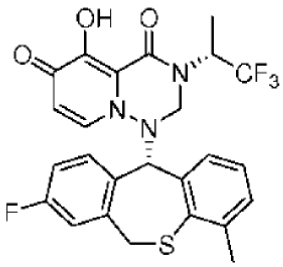

EJ-14

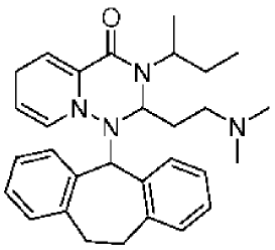

EJ-15

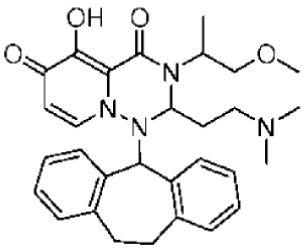

EJ-16

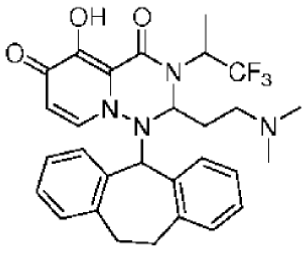

EJ-17

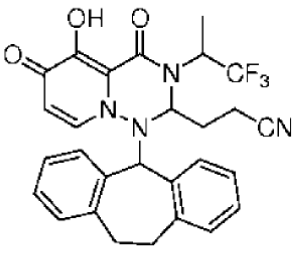

EJ-18

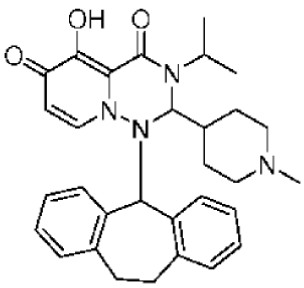

EJ-19


EJ-20

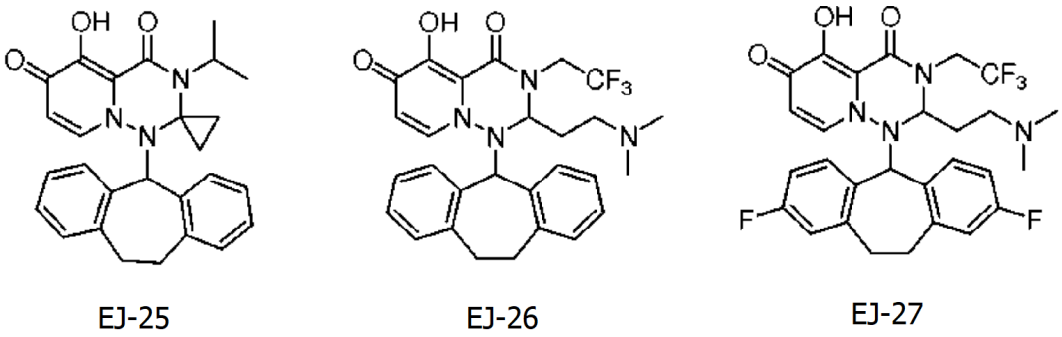

EJ-21


EJ-22

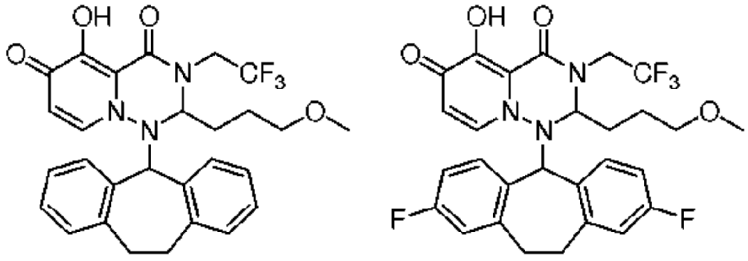

EJ-23


EJ-24

[Fórmula química 848]



EJ-25 EJ-26 EJ-27

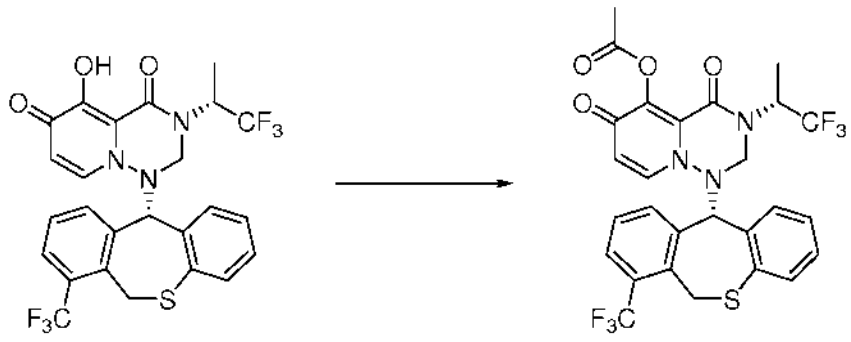


EJ-28 EJ-29

En lo sucesivo en el presente documento, se muestran los compuestos de los ejemplos 1 a 241 en relación con la presente invención.

Ejemplo 1

[Fórmula química 849]



1-a 1

Primera etapa

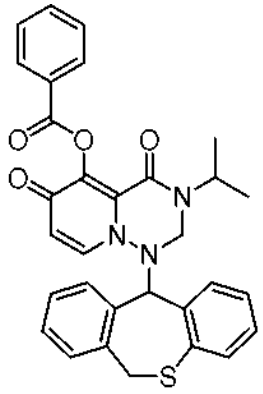
A una solución de diclorometano (1 ml) del compuesto 1-a (50 mg, 0,0900 mmol) y trietilamina (46 mg, 0,45 mmol) se le añadió ácido acético anhídrido (28 mg, 0,27 mmol) y DMAP (11 mg, 0,0090 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas mientras se mantenía a la misma temperatura. La solución de reacción se diluyó con diclorometano (10 ml) y después se añadió agua. La capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Después de secar los extractos combinados con sulfato sódico, el disolvente se eliminó por destilación y el sólido resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 27 mg del compuesto del ejemplo 1.

RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,5 Hz), 2,44 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,41 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,25 (1H, s), 5,46-5,57 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89-6,94

(2H, m), 7,06-7,21 (3H, m), 7,39 (2H, d, J = 3,9 Hz), 7,78-7,82 (1H, m).

Ejemplo 2

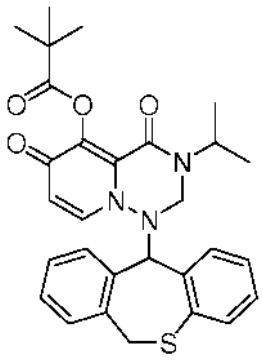
[Fórmula química 850]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,02 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,06 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,58-3,62 (1H, m), 4,36 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,70 (1H, s a), 4,82-4,91 (1H, m), 5,19 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,67-5,75 (1H, m), 6,02 (1H, s a), 6,86 (1H, s a), 7,00-7,08 (3H, m), 7,13-7,51 (4H, m), 7,55-7,63 (2H, m), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,26 (2H, d, J = 7,5 Hz).

Ejemplo 3

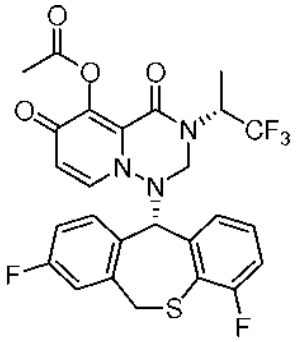
[Fórmula química 851]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,08 (3H, d, J = 8,4 Hz), 1,45 (9H, s), 3,56-3,60 (1H, m), 4,33 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,79 (2H, s a), 5,15 (1H, s a), 5,68 (1H, s a), 5,90 (1H, s a), 6,84 (1H, s a), 6,94 (1H, s a), 7,05-7,06 (2H, m), 7,15-7,27 (3H, m), 7,33-7,43 (2H, m).

Ejemplo 4

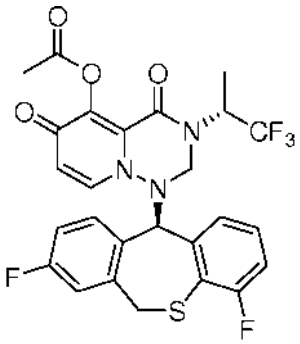
[Fórmula química 852]



EM: m/z = 566 $[M+H]^+$,
Rf: 0,56 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 5

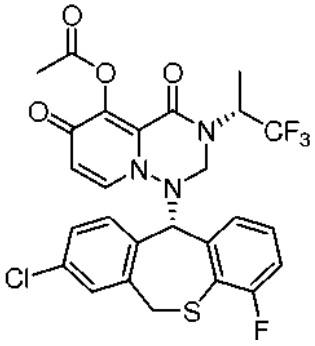
[Fórmula química 853]



EM: m/z = 566 $[M+H]^+$,
Rf: 0,52 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 6

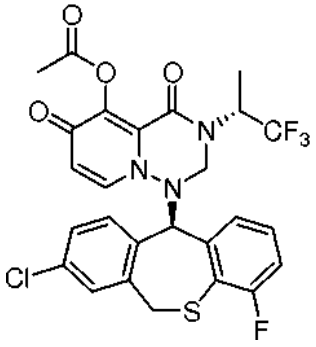
[Fórmula química 854]



EM: m/z = 582 $[M+H]^+$,
Rf: 0,56 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 7

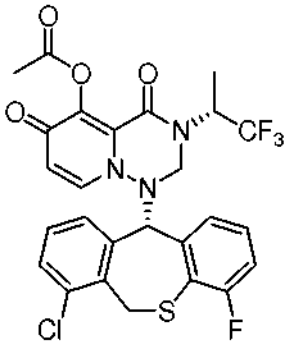
[Fórmula química 855]



EM: m/z = 582 $[M+H]^+$,
Rf: 0,52 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 8

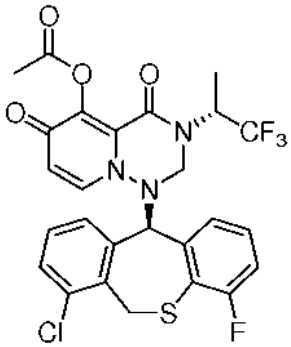
[Fórmula química 856]



EM: m/z = 582 $[M+H]^+$,
Rf: 0,56 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 9

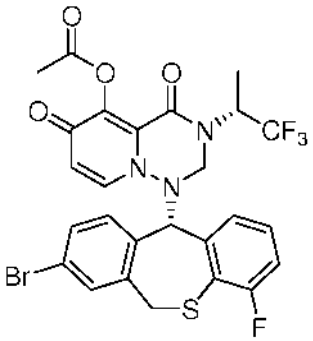
[Fórmula química 857]



EM: m/z = 582 $[M+H]^+$,
Rf: 0,52 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 10

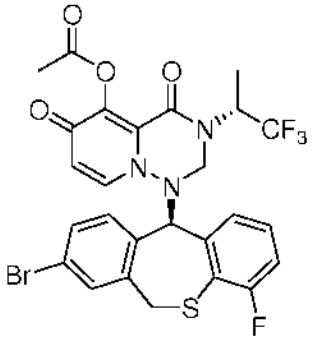
[Fórmula química 858]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,43 (3H, s), 3,64 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,42 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,91 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,18 (1H, s), 5,49 (1H, m), 5,74 (1H, d, J = 13,6 Hz), 6,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,79 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,87 (1H, m), 6,97 (1H, dt, J = 2,6, 8,0 Hz), 7,08-7,18 (3H, m), 7,45 (1H, dd, J = 1,5, 8,0 Hz).
EM: m/z = 627 [M+H]+.
Rf: 0,53 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 11

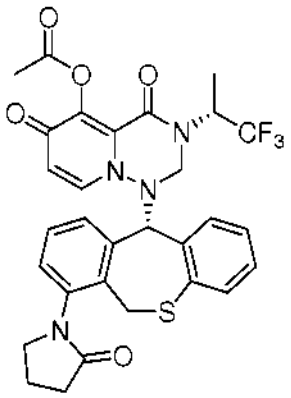
[Fórmula química 859]



EM: m/z = 627 $[M+H]^+$,
Rf: 0,46 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 12

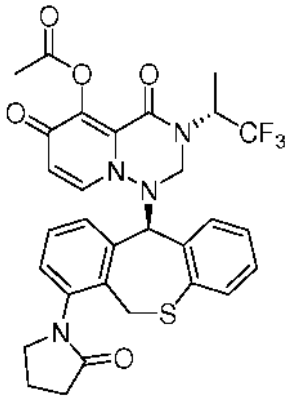
[Fórmula química 860]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,32 (2H, m), 2,43 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,64 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,86 (2H, m), 4,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,17 (1H, s), 5,44 (1H, m), 5,50 (1H, d, J = 14,2 Hz), 5,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1H, m), 7,03-7,16 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,30 (3H, m).
EM: m/z = 613 $[M+H]^+$.
Rf: 0,5 (CHCl3 :MeOH=9:1).

Ejemplo 13

[Fórmula química 861]

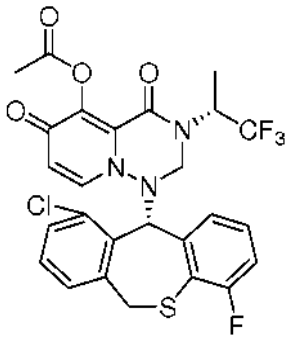


EM: m/z = 613 $[M+H]^+$,

Rf: 0,4 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 14

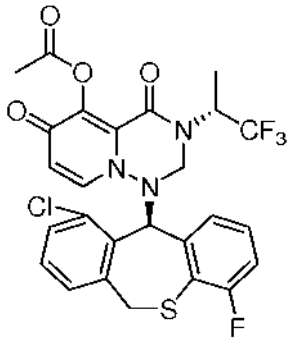
[Fórmula química 862]



EM: m/z = 582 $[M+H]^+$,
Rf: 0,56 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 15

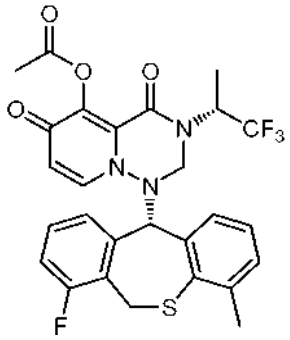
[Fórmula química 863]



EM: m/z = 582 $[M+H]^+$,
Rf: 0,46 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 16

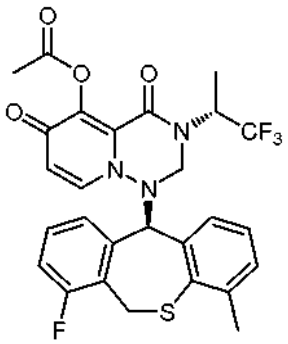
[Fórmula química 864]



EM: m/z = 562 $[M+H]^+$,
Rf: 0,53 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 17

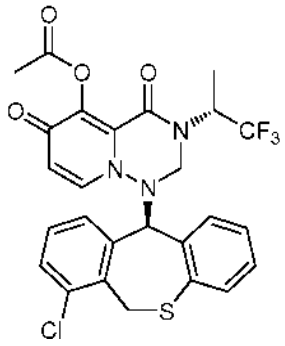
[Fórmula química 865]



EM: m/z = 562 $[M+H]^+$,
Rf: 0,46 ($CHCl_3$:MeOH=9:1).

Ejemplo 18

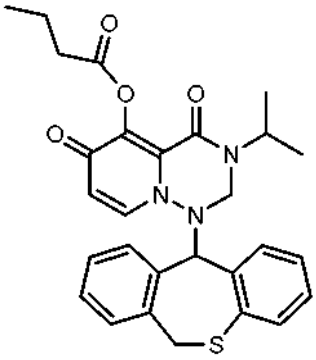
[Fórmula química 866]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 2,42 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,97 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,26 (1H, s), 5,28 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,96 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (1H, m), 7,04-7,12 (3H, m), 7,19 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 1,2, 7,9 Hz).
EM: m/z = 564 [M+H]+.

Ejemplo 19

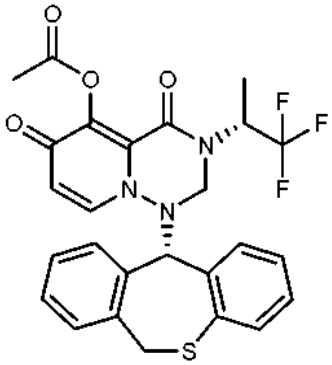
[Fórmula química 867]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 0,97-1,09 (9H, m), 1,68 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,27 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,59 (1H, m), 4,99 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,33 (1H, s), 5,73 (2H, dd, J = 53,9, 10,8 Hz), 6,83-7,48 (9H, m).
EM: m/z = 504 $[M+H]^+$.

Ejemplo 20

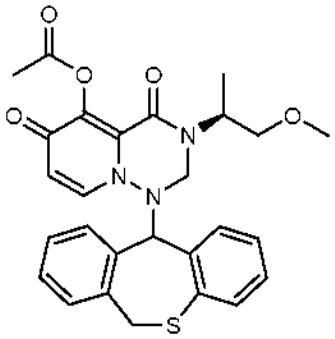
[Fórmula química 868]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,12 (1H, s), 5,42-5,57 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (2H, s), 6,99-7,61 (7H, m).
EM: m/z = 530 $[M+H]^+$.

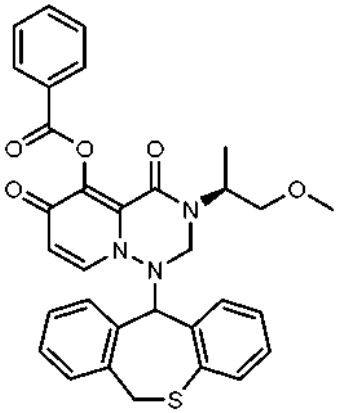
Ejemplo 21

[Fórmula química 869]



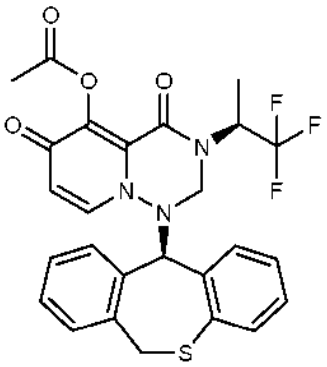
Ejemplo 22

[Fórmula química 870]



Ejemplo 23

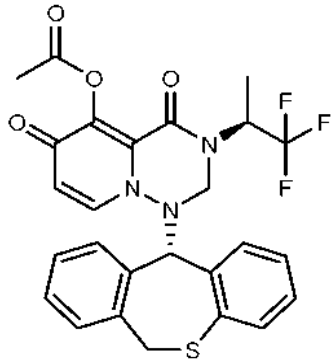
[Fórmula química 871]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,12 (1H, s), 5,42-5,57 (1H, m), 5,64 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,87 (2H, s), 6,99-7,61 (7H, m).

Ejemplo 24

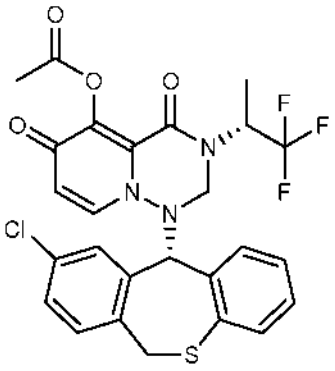
[Fórmula química 872]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,43 (3H, s), 3,60 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,97 (1H, d, J = 12,5 Hz), 5,23 (1H, s), 5,29 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,87 (2H, s), 7,05-7,42 (8H, m).

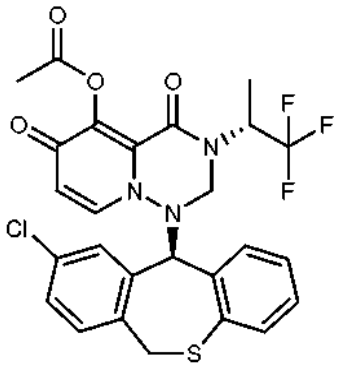
Ejemplo 25

[Fórmula química 873]



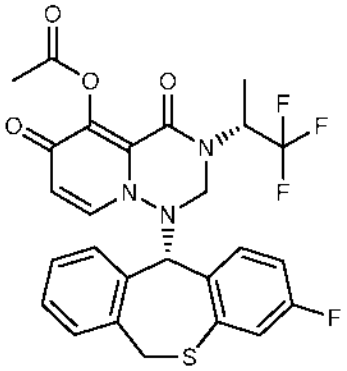
Ejemplo 26

[Fórmula química 874]



Ejemplo 27

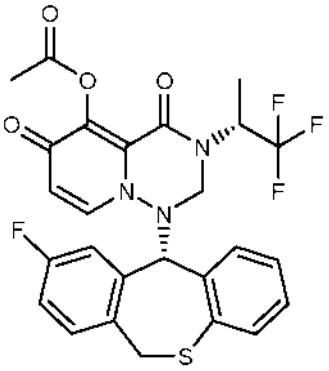
[Fórmula química 875]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,4 Hz), 2,46 (3H, s), 3,63 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,14 (1H, s), 5,51 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,84 (2H, m), 7,18-7,49 (6H, m).
EM: m/z = 541 $[M+H]^+$.

Ejemplo 28

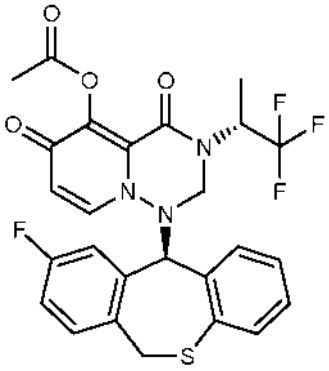
[Fórmula química 876]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,41 (3H, d, J = 15,1 Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,06 (1H, s), 5,50 (1H, m), 5,58 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,88-7,39 (8H, m).

Ejemplo 29

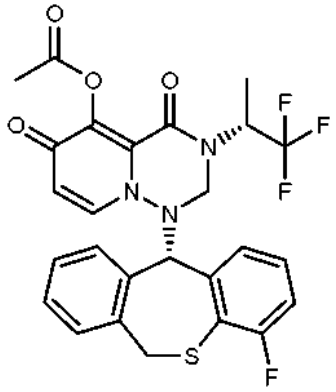
[Fórmula química 877]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,16 (1H, s), 5,23-5,38 (1H, m), 5,59 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91-7,38 (8H, m).

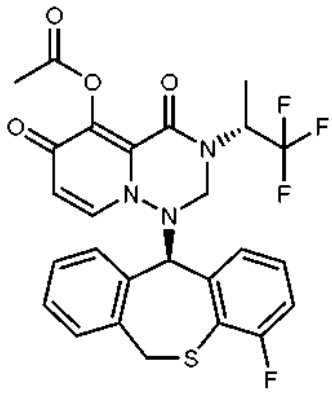
Ejemplo 30

[Fórmula química 878]



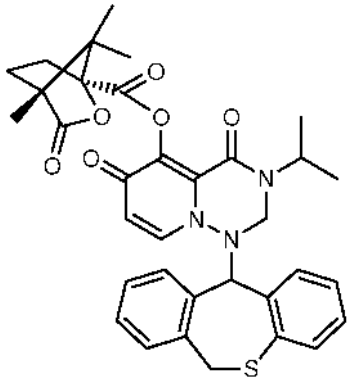
Ejemplo 31

[Fórmula química 879]



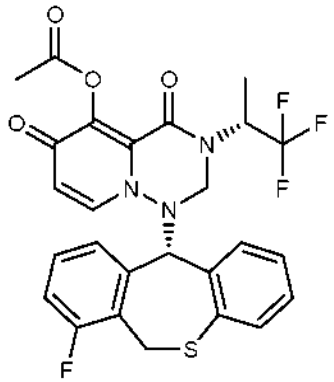
Ejemplo 32

[Fórmula química 880]



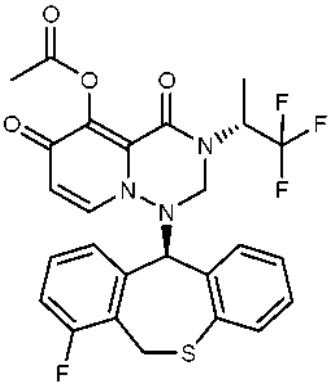
Ejemplo 33

[Fórmula química 881]



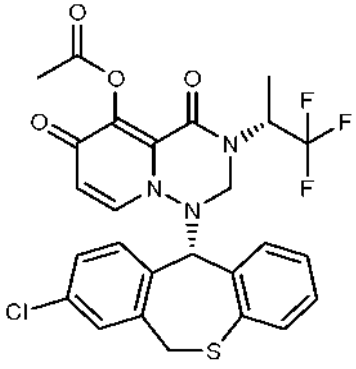
Ejemplo 34

[Fórmula química 882]



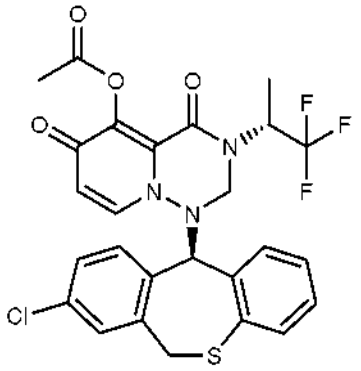
Ejemplo 35

[Fórmula química 883]



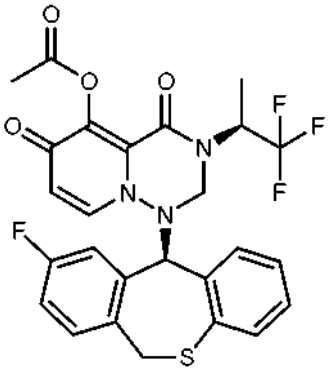
Ejemplo 36

[Fórmula química 884]



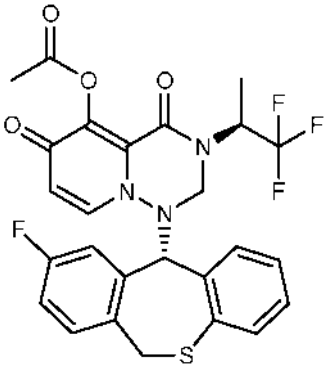
Ejemplo 37

[Fórmula química 885]



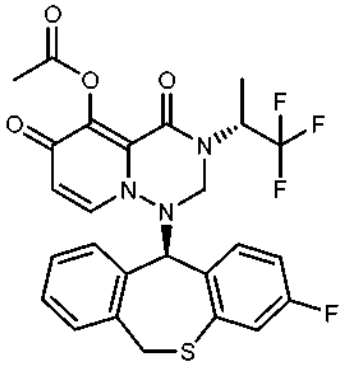
Ejemplo 38

[Fórmula química 886]



Ejemplo 39

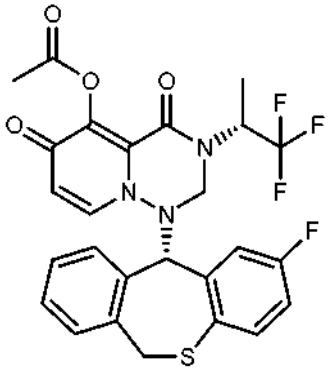
[Fórmula química 887]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, d, J = 7,5 Hz), 2,42 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,99 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,16 (1H, s), 5,23-5,38 (1H, m), 5,59 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91-7,38 (8H, m).

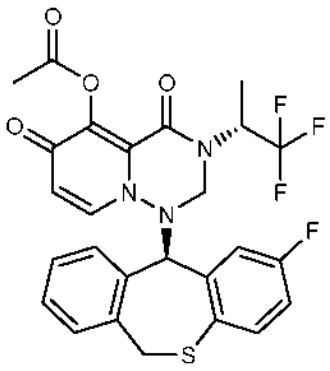
Ejemplo 40

[Fórmula química 888]



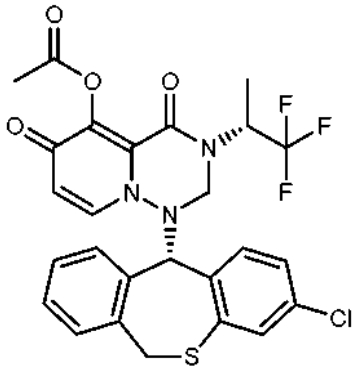
Ejemplo 41

[Fórmula química 889]



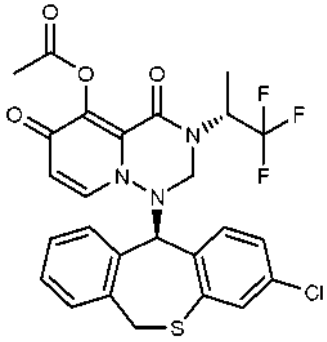
Ejemplo 42

[Fórmula química 890]



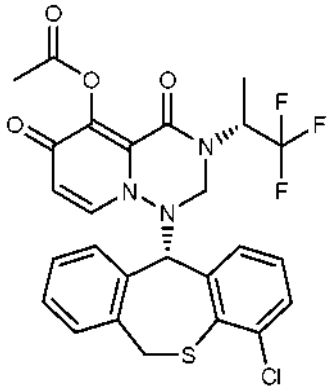
Ejemplo 43

[Fórmula química 891]



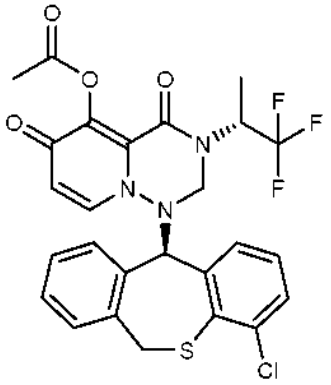
Ejemplo 44

[Fórmula química 892]



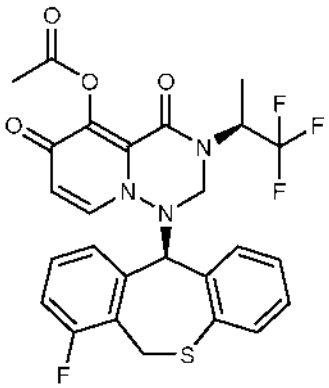
Ejemplo 45

[Fórmula química 893]



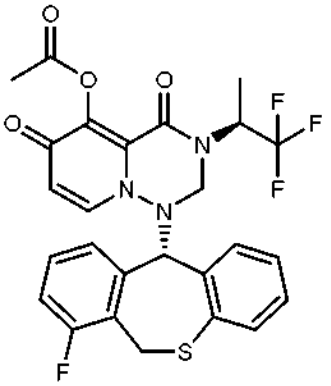
Ejemplo 46

[Fórmula química 894]



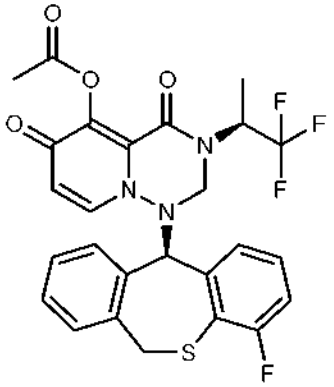
Ejemplo 47

[Fórmula química 895]



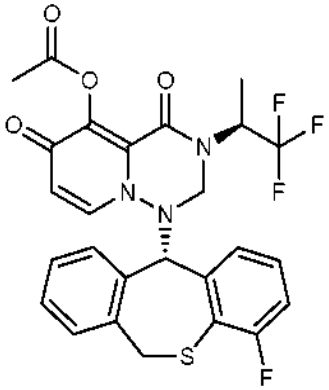
Ejemplo 48

[Fórmula química 896]



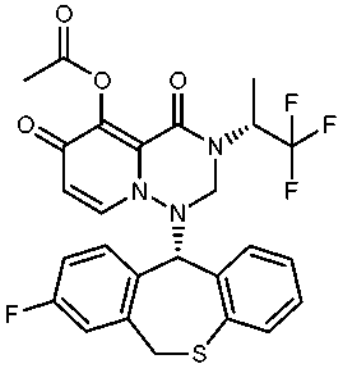
Ejemplo 49

[Fórmula química 897]



Ejemplo 50

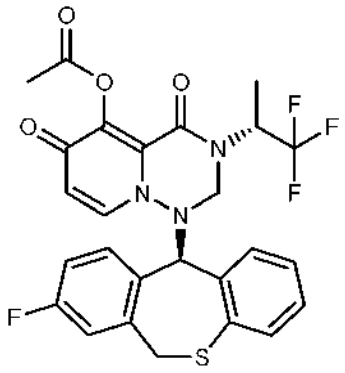
[Fórmula química 898]



EM: m/z = 548 $[M+H]^+$.

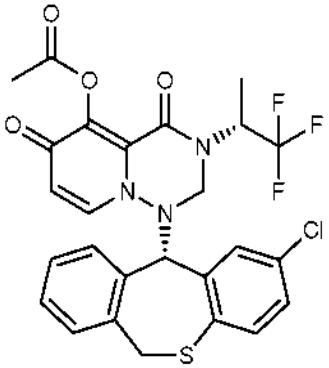
Ejemplo 51

[Fórmula química 899]



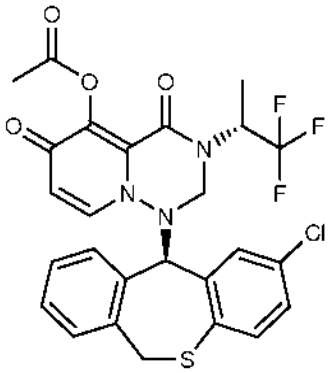
Ejemplo 52

[Fórmula química 900]



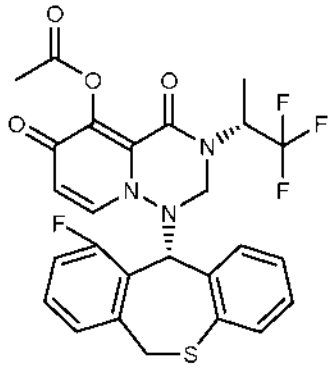
Ejemplo 53

[Fórmula química 901]



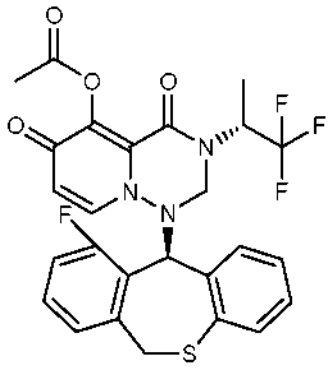
Ejemplo 54

[Fórmula química 902]



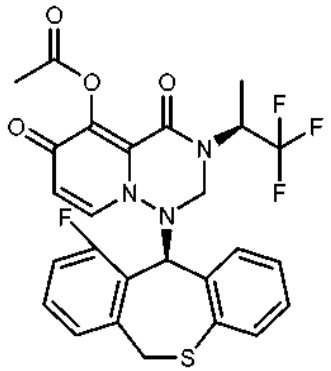
Ejemplo 55

[Fórmula química 903]



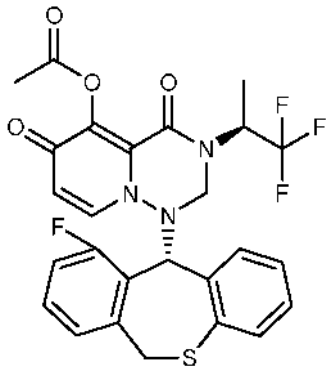
Ejemplo 56

[Fórmula química 904]



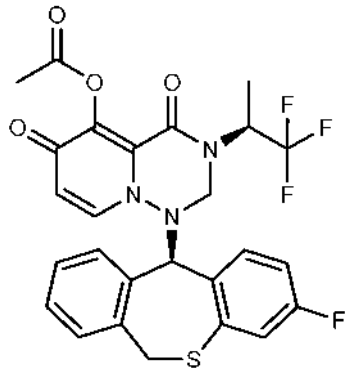
Ejemplo 57

[Fórmula química 905]



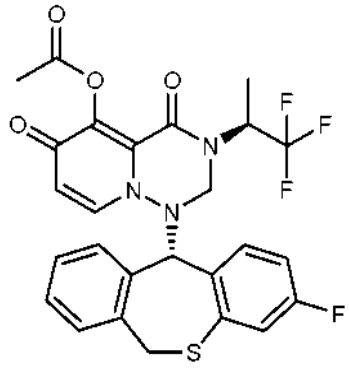
Ejemplo 58

[Fórmula química 906]



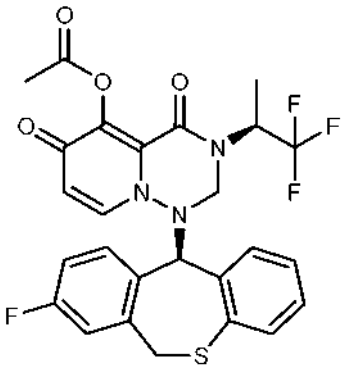
Ejemplo 59

[Fórmula química 907]



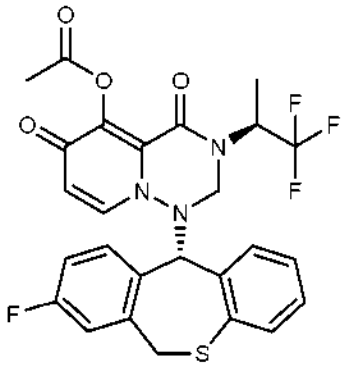
Ejemplo 60

[Fórmula química 908]



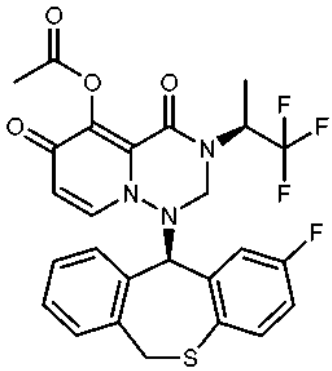
Ejemplo 61

[Fórmula química 909]



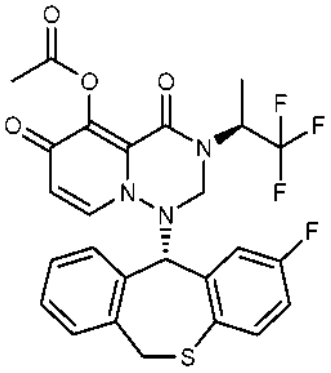
Ejemplo 62

[Fórmula química 910]



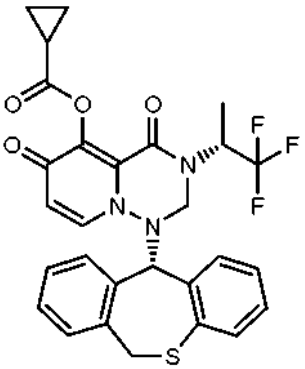
Ejemplo 63

[Fórmula química 911]



Ejemplo 64

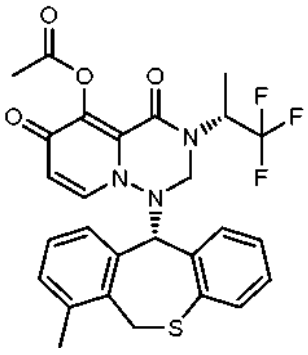
[Fórmula química 912]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 1,07 (4H, m), 1,17 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,88 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,38 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,11 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,46 (1H, m), 5,51 (1H, s), 5,63 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84-7,60 (9H, m).
EM: m/z = 556 $[M+H]^+$.

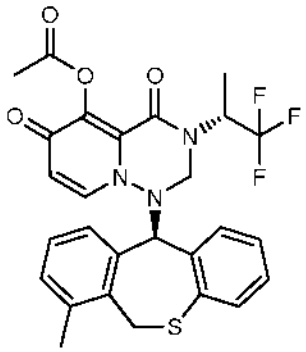
Ejemplo 65

[Fórmula química 913]



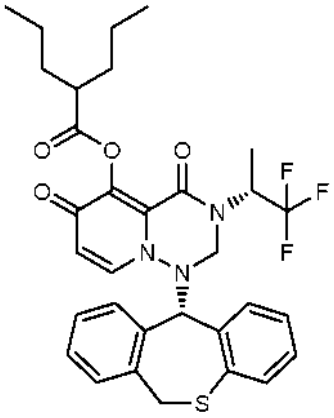
Ejemplo 66

[Fórmula química 914]



Ejemplo 67

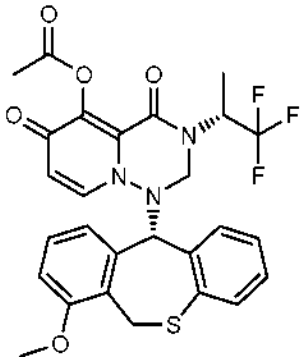
[Fórmula química 915]



EM: m/z = 614 $[M+H]^+$.

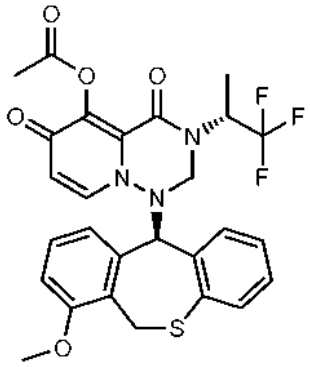
Ejemplo 68

[Fórmula química 916]



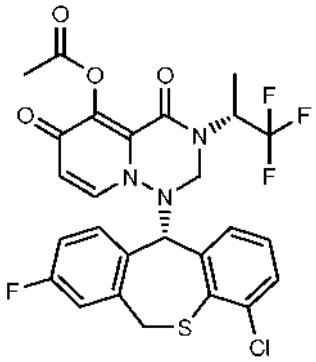
Ejemplo 69

[Fórmula química 917]



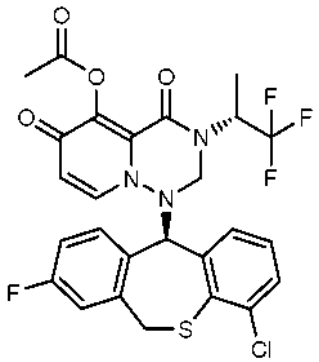
Ejemplo 70

[Fórmula química 918]



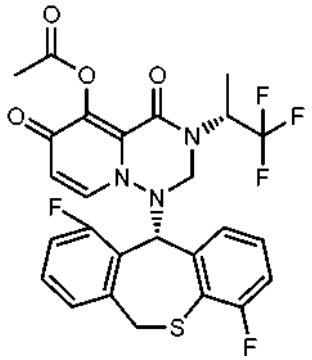
Ejemplo 71

[Fórmula química 919]



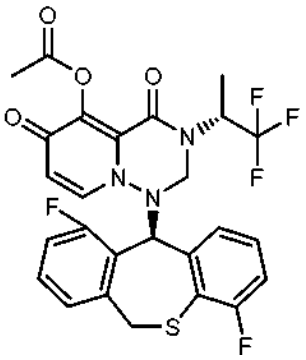
Ejemplo 72

[Fórmula química 920]



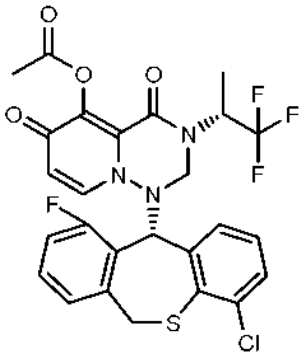
Ejemplo 73

[Fórmula química 921]



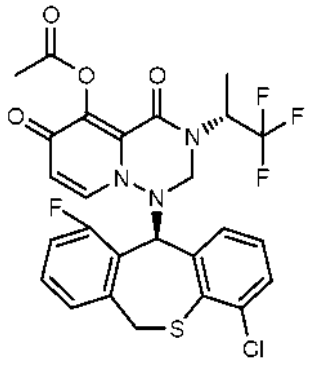
Ejemplo 74

[Fórmula química 922]



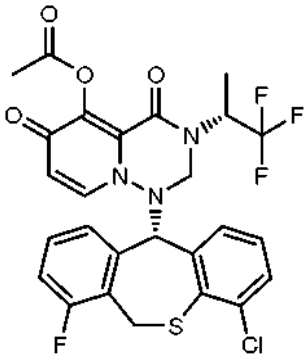
Ejemplo 75

[Fórmula química 923]



Ejemplo 76

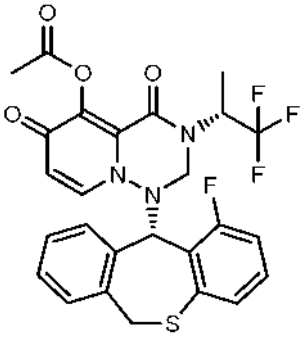
[Fórmula química 924]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,44 (3H, s), 4,22 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,23 (1H, s), 5,42 (1H, d, J = 15,7 Hz), 5,50 (1H, m), 6,00 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,85-7,29 (7H, m).
EM: m/z = 582 $[M+H]^+$.

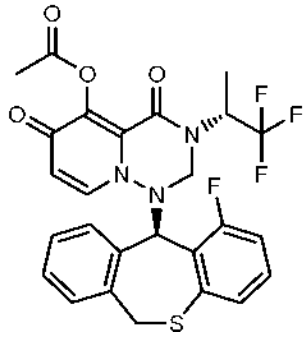
Ejemplo 77

[Fórmula química 925]



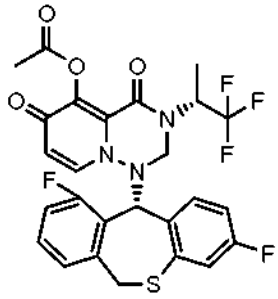
Ejemplo 78

[Fórmula química 926]



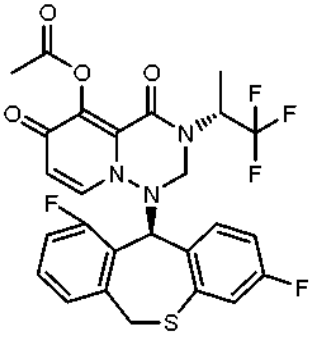
Ejemplo 79

[Fórmula química 927]



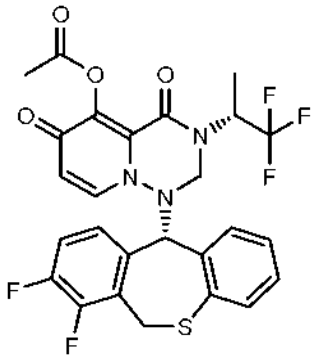
Ejemplo 80

[Fórmula química 928]



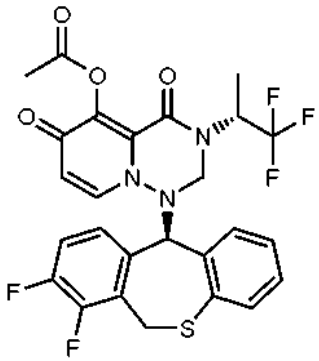
Ejemplo 81

[Fórmula química 929]



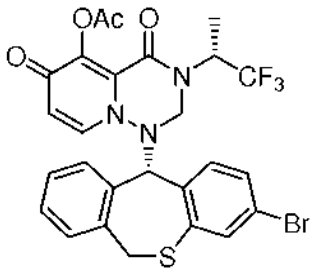
Ejemplo 82

[Fórmula química 930]



Ejemplo 83

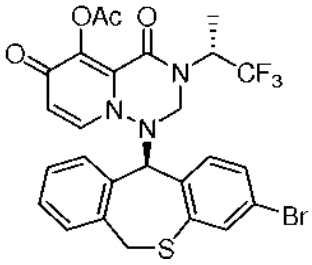
[Fórmula química 931]



EM: m/z = 609,90 $[M+H]^+$.

Ejemplo 84

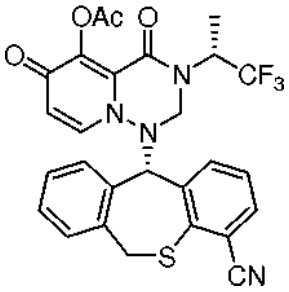
[Fórmula química 932]



EM: m/z = 609,90 $[M+H]^+$.

Ejemplo 85

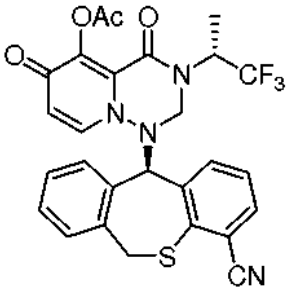
[Fórmula química 933]



EM: m/z = 555,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 86

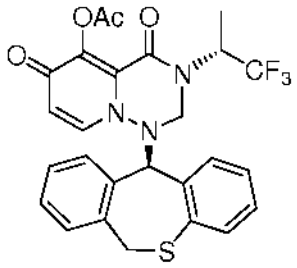
[Fórmula química 934]



EM: m/z = 555,20 $[M+H]^+$.

Ejemplo 87

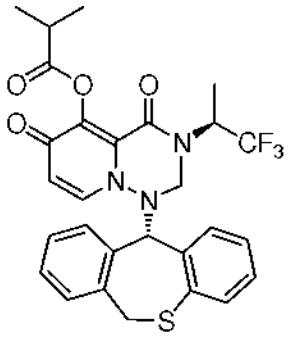
[Fórmula química 935]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, d, J = 7,4 Hz), 2,42 (3H, s), 3,60 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,20-5,34 (2H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,76-7,41 (9H, m).
EM: m/z = 530 $[M+H]^+$.

Ejemplo 88

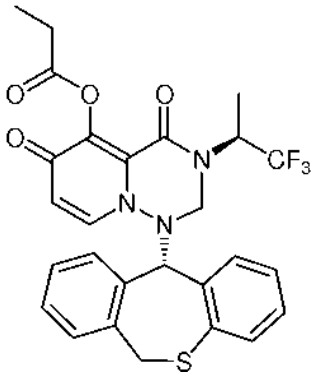
[Fórmula química 936]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,34 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,39 (6H, d, J = 6,8 Hz), 2,92-3,00 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,97 (1H, d, J = 12,2 Hz),5,22-5,30 (2H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,7 Hz), 6,00 (1H, d, 7,9 Hz), 6,90-7,39 (9H, m).
EM: m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 89

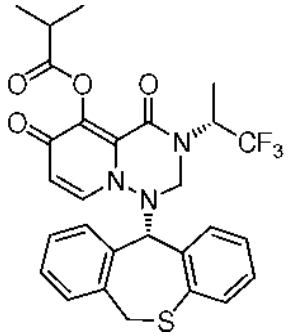
[Fórmula química 937]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,26-1,35 (6H, m), 2,76 (2H, c, J = 7,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,56 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,22-5,30 (2H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89-7,42 (9H, m).
EM: m/z = 544 $[M+H]^+$.

Ejemplo 90

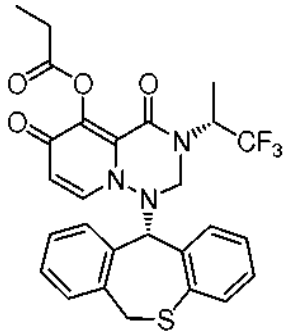
[Fórmula química 938]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,40 (6H, d, J = 6,9 Hz), 2,93-3,02 (1H, m), 3,60 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,90 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,12 (1H, s), 5,46-5,66 (2H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,89 (2H, s a), 7,06-7,28 (5H, m), 7,35-7,44 (2H, m).
EM: m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 91

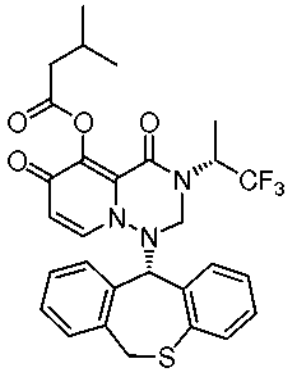
[Fórmula química 939]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,1 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, c, J = 7,6 Hz), 3,60 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,12 (1H, s), 5,44-5,66 (2H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,89 (2H, s a), 7,06-7,45 (7H, m).
EM: m/z = 544 $[M+H]^+$.

Ejemplo 92

[Fórmula química 940]

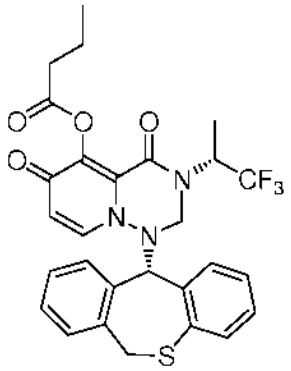


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09-1,14 (9H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,60 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,60 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,44 (1H,

d, J = 13,0 Hz), 4,90 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,11 (1H, s), 5,46-5,65 (2H, m), 5,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,88 (2H, s a), 7,07-7,44 (7H, m).
EM: m/z = 572 $[M+H]^+$.

Ejemplo 93

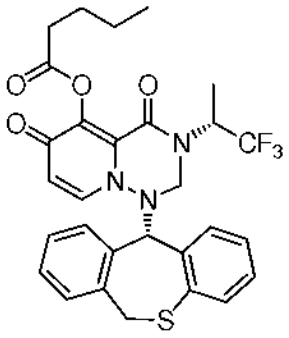
[Fórmula química 941]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,05-1,14 (6H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,12 (1H, s), 5,47-5,66 (2H, m), 5,95 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,89 (2H, s a), 7,07-7,45 (7H, m).
EM: m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 94

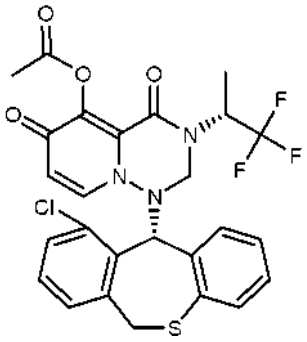
[Fórmula química 942]



EM: m/z = 572 $[M+H]^+$.

Ejemplo 95

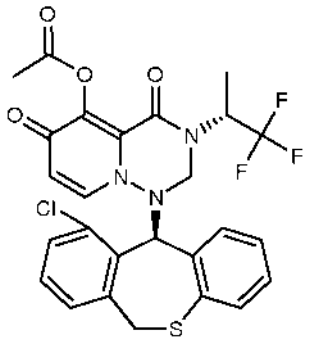
[Fórmula química 943]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 1,03 (3H, d, J = 8,0 Hz), 2,29 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,53 (1H, d, 12,0 Hz), 5,13 (1H, d, 12,0 Hz), 5,47 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 5,79 (1H, s), 5,92 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,81 (1H, d, 8,0 Hz), 6,91 (1H, m), 7,13-7,22 (2H, m), 7,27 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,45 (2H, m), 7,51 (1H, m) . EM: m/z = 564 $[M+H]^+$. TR=2,10 min.

Ejemplo 96

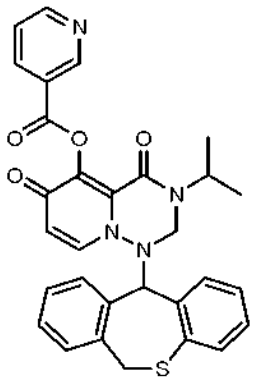
[Fórmula química 944]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 1,40 (3H, d, J = 8,0 Hz), 2,42 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,48 (1H, d, 12,0 Hz), 5,02 (2H, m), 5,64 (1H, m), 5,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,05 (1H, s), 6,91 (1H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,20-7,35 (5H, m)
EM: m/z = 564 $[M+H]^+$. TR=2,11 min.

Ejemplo 97

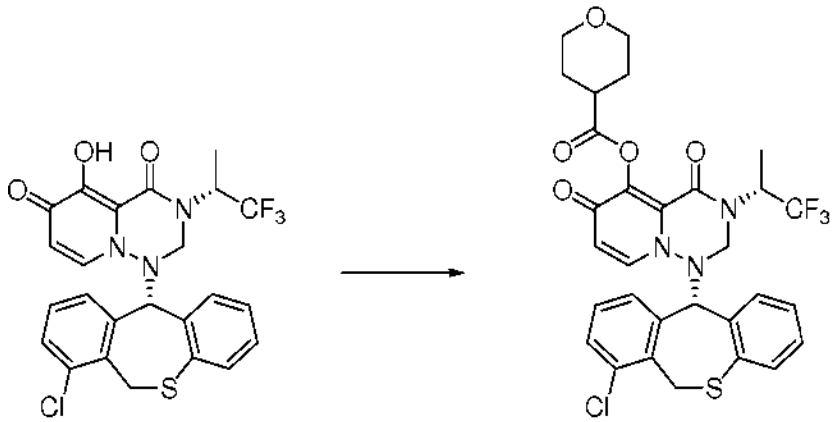
[Fórmula química 945]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 0,94-1,02 (6H, m), 3,89 (1H, d, J = 13,42 Hz), 4,29 (1H, d, J = 13,57 Hz), 4,54 (1H, t, J = 6,79 Hz), 5,04 (1H, d, J = 13,42 Hz), 5,50 (2H, t, J = 51,02 Hz), 5,91 (1H, d, J = 7,78 Hz), 6,87-7,26 (5H, m), 7,42 (4H, dt, J = 21,66, 7,66 Hz), 7,64-7,68 (1H, m), 8,40-8,43 (1H, m), 8,90 (1H, dd, J = 4,73, 1,68 Hz), 9,20 (1H, d, J= 1,68 Hz).
EM: m/z = 539,00 $[M+H]^+$.

Ejemplo 98

[Fórmula química 946]



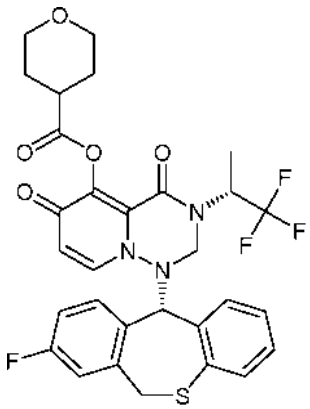
98-a

98

A una solución de DMF (1 ml) de ácido tetrahidro-2H-piran-4-carboxílico (125 mg, 0,958 mmol) y trietilamina (194 mg, 1,92 mmol) se le añadió gota a gota cloroformiato de etilo (94 mg, 0,862 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 5 minutos, se añadió el compuesto 98-a (50 mg, 0,0958 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El sólido resultante se lavó con acetato de etilo- éter diisopropílico para obtener 30 mg del compuesto del ejemplo 98.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,18 (3H, d, J = 7,5 Hz), 1,98-2,13 (4H, m), 2,95-3,03 (1H, m), 3,40-3,57 (2H, m), 3,95-4,14 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,16 (1H, s), 5,45-5,57 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,91 (2H, s a), 7,09-7,26 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 99

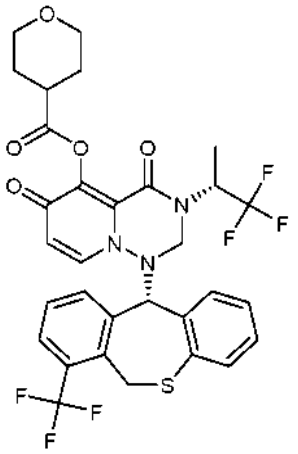
[Fórmula química 947]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,16 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,98-2,14 (4H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,49-3,57 (3H, m), 4,03-4,09 (2H, m), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,13 (1H, s), 5,44-5,54 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91-6,99 (3H, m), 7,07-7,22 (5H, m).

Ejemplo 100

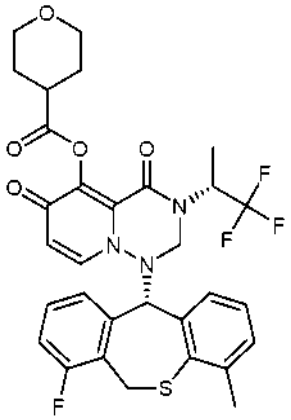
[Fórmula química 948]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,16 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,01-2,13 (4H, m), 2,95-3,04 (1H, m), 3,49-3,57 (2H, m), 3,96-4,08 (3H, m), 4,41 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,94 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,26 (1H, s), 5,45-5,55 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,91-6,93 (2H, m), 7,07-7,19 (3H, m), 7,38-7,39 (2H, m), 7,79-7,82 (1H, m).

Ejemplo 101

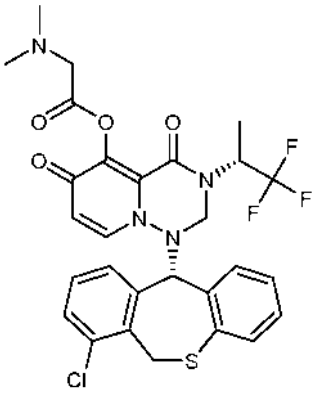
[Fórmula química 949]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,15 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,98-2,12 (4H, m), 2,94-3,04 (1H, m), 3,48-3,56 (2H, m), 4,04-4,07 (2H, m), 4,21 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,20 (1H, s), 5,37 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,43-5,54 (1H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,77 (1H, s a), 6,82-6,86 (1H, m), 6,97-6,99 (1H, m), 7,04 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,17-7,25 (3H, m).

Ejemplo 102

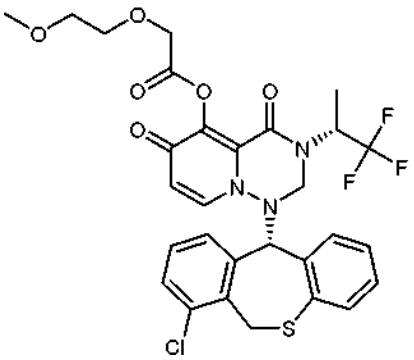
[Fórmula química 950]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,50 (6H, s), 3,55-3,68 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,45-5,58 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,90 (2H, s a), 7,07-7,11 (3H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,52 (2H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 103

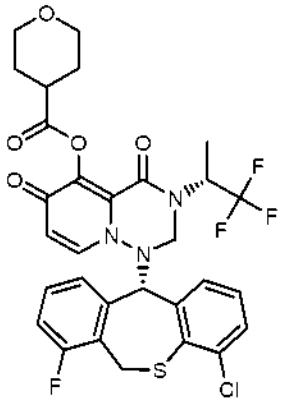
[Fórmula química 951]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,17 (2H, s), 3,32 (3H, s), 3,63-3,66 (2H, m), 3,87-3,90 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,5 Hz), 6,60 (2H, d, J = 2,1 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,6 Hz), 5,15 (1H, s), 5,44-5,54 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,89-6,90 (2H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,16-7,25 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 104

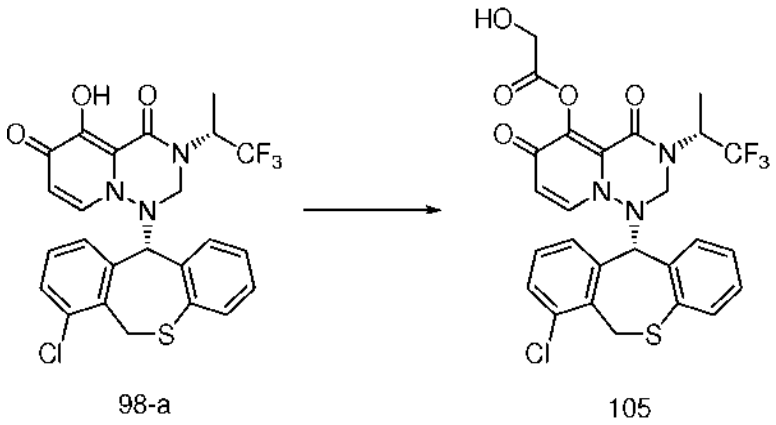
[Fórmula química 952]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,09 (4H, m), 3,03 (1H, dm), 3,55 (2H, m), 4,10 (2H, m), 4,26 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,96 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,28 (1H, s), 5,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,54 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,03 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,94-7,34 (7H, m).
EM: m/z = 652 $[M+H]^+$.

Ejemplo 105

[Fórmula química 953]



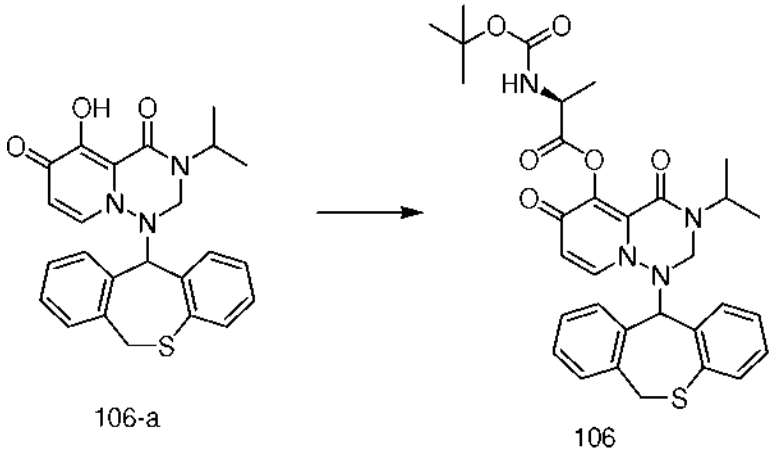
98-a

105

De acuerdo con el método mostrado en Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters; English; 14; 12; 2004; 3231-3234, se añadió cloroformiato de etilo (93 mg, 0,862 mmol) a una solución de DMF (1 ml) de ácido 2-(*terc*-butildimetilsililoxi)acético (82 mg, 0,958 mmol) y trietilamina (194 mg, 1,92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 3 minutos. El compuesto 98-a (50 mg, 0,0958 mmol) se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 1 hora más. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se disolvió en THF (2 ml), se añadió una solución 1 M de THF (0,287 ml, 0,287 mmol) de TBAF a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación, después el sólido resultante se lavó con acetato de etilo-éter diisopropílico para obtener 30 mg del compuesto del ejemplo 105.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,36 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,62 (1H, d, J = 16,5 Hz), 4,90-4,97 (2H, m), 5,14 (1H, s), 5,51-5,62 (2H, m), 6,12 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,84-6,90 (1H, m), 7,10-7,18 (3H, m), 7,20-7,24 (1H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,55 (1H, d, J = 6,9 Hz).

Ejemplo 106

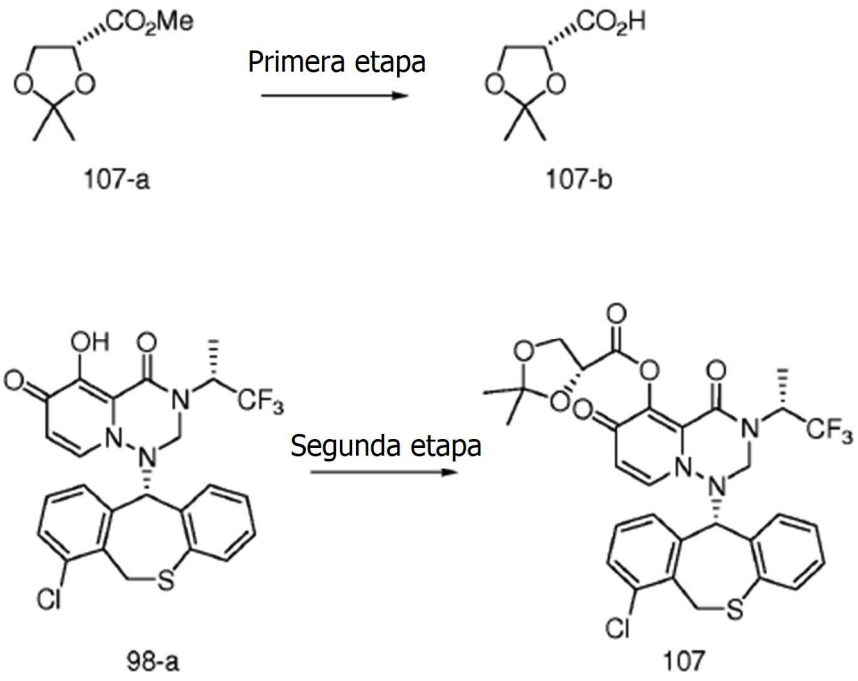
[Fórmula química 954]



Se disolvió ácido (S)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoico (301 mg, 1,59 mmol) en THF (2 ml), se añadieron N-metilmorfolina (0,175 ml, 1,59 mmol) y cloroformiato de isobutilo (0,209 ml, 1,59 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución en diclorometano (1 ml) de 106-a a 0 °C (69,0 mg, 0,159 mmol) sintetizado de acuerdo con el ejemplo y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua a la solución de reacción, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97:3, v/v). El producto resultante se solidificó añadiendo diclorometano-éter diisopropílico-éter dietílico para obtener 40 mg del compuesto del ejemplo 106 en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo 107

[Fórmula química 955]



Primera etapa

A una solución en metanol (80 ml) de 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-carboxilato de (R)-metilo (107-a, 11,22 g, 70,1 mmol)

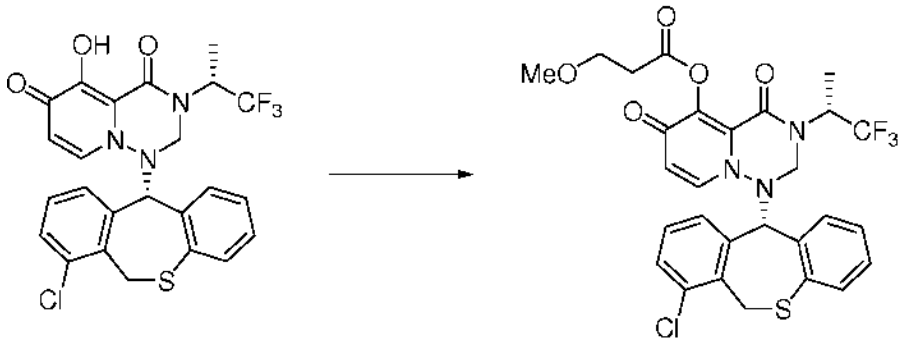
se le añadió hidróxido sódico monohidrato (2,94 g, 70,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, al residuo resultante se le añadió ácido clorhídrico 2 N (35 ml) con enfriamiento en hielo y la mezcla se extrajo con clorometano (100 ml x 2). La capa orgánica se lavó con agua (50 ml) y se secó con sulfato de magnesio. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 107-b se usó en una reacción posterior sin purificación.

Segunda etapa

A una solución en diclorometano (2 ml) del compuesto 98-a (41,7 mg, 0,285 mmol), trietilamina (0,106 ml, 0,765 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (5,7 mg, 0,047 mmol) se le añadió anhídrido 2-metil-6-nitrobenzoico (100 mg, 0,290 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 10 minutos. El compuesto 5C (51,7 mg, 0,099 mmol) se añadió a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 1,5 horas. Se añadió agua a la solución de reacción (2 ml), después la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 60 % → 100 %) para obtener el compuesto del ejemplo 107 (40,4 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 650,35 $[M+H]^+$.

Ejemplo 108

[Fórmula química 956]

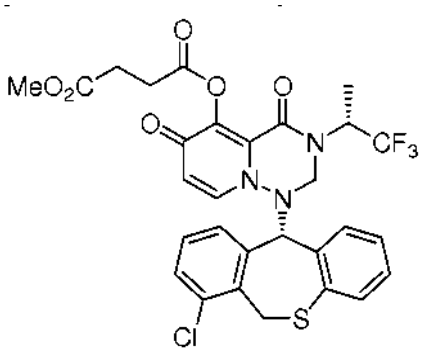


Primera etapa

A una solución en diclorometano (1 ml) del compuesto 98-a (50,0 mg, 0,096 mmol), trietilamina (0,0660 ml, 0,476 mmol) y N-metilimidazol (0,0038 ml, 0,048 mmol) se le añadió cloruro de 3-metoxipropionilo (33,0 mg, 0,269 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (1 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 1 ml), la mezcla se extrajo con diclorometano y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 60 % → 100 %) y el producto resultante se convirtió en un polvo con acetato de etilo-éter isopropílico para obtener el compuesto del ejemplo 108 (47,0 mg, 81 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,03 (2H, t, J = 6,9 Hz), 3,43 (3H, s), 3,85 (2H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,16 (1H, s), 5,52 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,90 (2H, m), 7,10-7,23 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz).
EM: m/z = 608,20 $[M]^+$.

Ejemplo 109

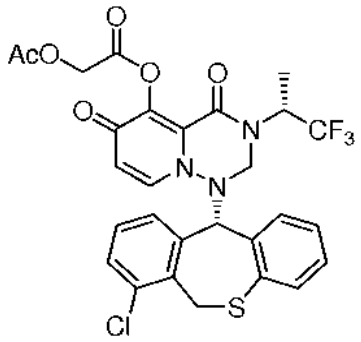
[Fórmula química 957]



De acuerdo con el ejemplo 108, el compuesto del ejemplo 109 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,10 (2H, t, J = 7,4 Hz), 3,74 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,15 (1H, s), 5,50 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,91 (2H, m), 7,10-7,23 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,1 Hz). EM: m/z = 636,15 $[M]^+$.

Ejemplo 110

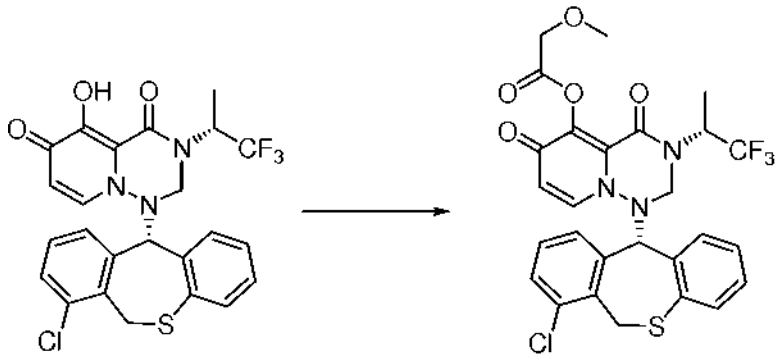
[Fórmula química 958]



De acuerdo con el ejemplo 108, el compuesto del ejemplo 110 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,22 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,05 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,15 (1H, d, J = 16,5 Hz), 5,15 (1H, s), 5,54 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,82-6,94 (2H, m), 7,09-7,23 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,1 Hz).
EM: m/z = 622,15 $[M]^+$.

Ejemplo 111

[Fórmula química 959]

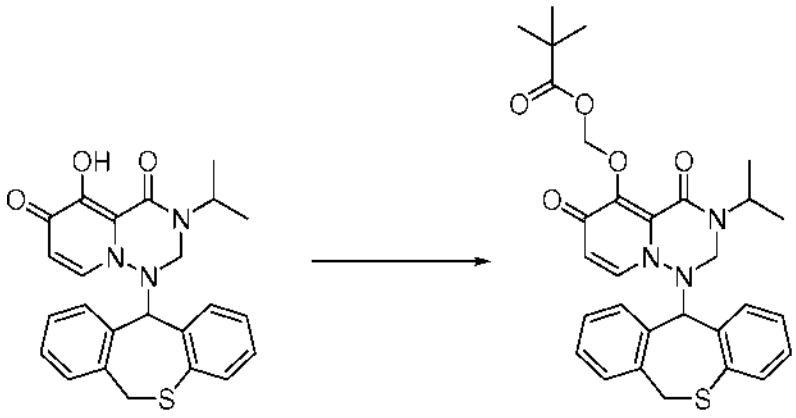


98-a 111

Se enfrió en hielo una solución en diclorometano (1,0 ml) del compuesto 98-a (50 mg, 0,10 mmol), se añadieron trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol) y cloruro de 2-metoxiacetilo (11 mg, 0,11 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, a la solución de reacción se le añadió acetato de etilo, la mezcla se lavó con agua y se añadió sulfuro de sodio para secarla. El disolvente se eliminó por destilación y se precipitó un sólido del aceite resultante usando acetato de etilo para obtener 31 mg del compuesto del ejemplo 111 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, 7,1 Hz), 3,59 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,41-4,54 (3H, m), 4,93 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,16 (1H, s), 5,46-5,63 (2H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,90 (2H, s a), 7,09-7,24 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,4 Hz).
EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 112

[Fórmula química 960]



106-a 112

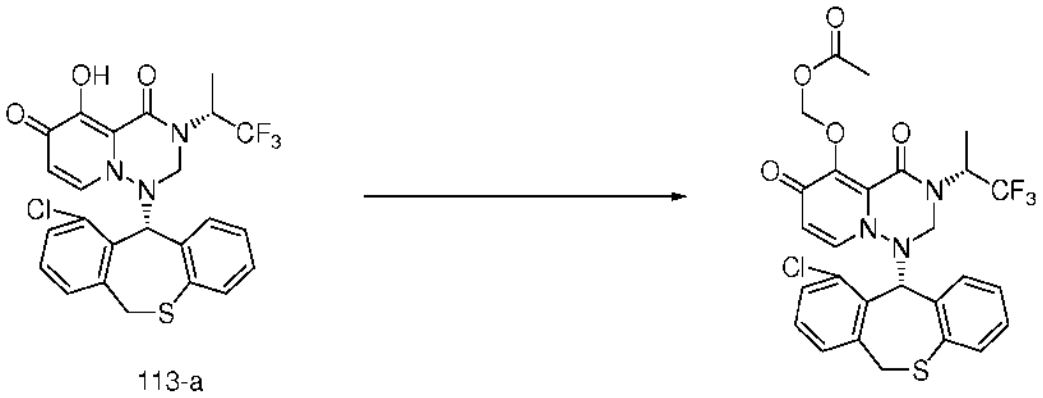
Primera etapa

Se agitó a 80 °C una solución en acetonitrilo (2 ml) del compuesto 106-a (100 mg, 0,231 mmol), pivalato de clorometilo (482 mg, 3,20 mmol) y yoduro sódico (480 mg, 3,20 mmol) durante 6 horas. Después de enfriarla a temperatura ambiente, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se secaron con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con acetato de etilo y, después, con acetato de etilo-metanol (7 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetiva proporcionó 35 mg del compuesto del ejemplo 112 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,06 (3H, d, J = 16,2 Hz), 10,9 (3H, d, J = 9,3 Hz), 1,26 (9H, s), 3,58 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,29

(1H, d, J = 13,2 Hz), 4,73-4,82 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,10 (1H, s), 5,68 (2H, d, J = 13,2 Hz), 5,88-5,93 (3H, m), 6,86-6,88 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,15-7,27 (3H, m), 7,32-7,42 (2H, m).

Ejemplo 113

[Fórmula química 961]



113-a

113

A una suspensión acuosa (0,5 ml) del compuesto 113-a (50 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (40 mg, 0,29 mmol) se le añadió hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (33 mg, 0,10 mmol) y diclorometano (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución en diclorometano (1,0 ml) de acetato de yodometilo (56 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A continuación, a la solución de reacción se le añadió agua, la capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y salmuera y después se añadió sulfuro sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (94 : 6, v/v). Una fracción objetiva se concentró y se solidificó añadiendo éter diisopropílico para obtener 41 mg del compuesto del ejemplo 113 en forma de un sólido de color blanco.

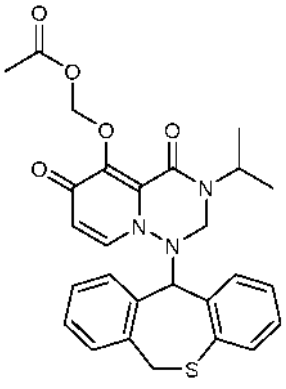
RMN ^{1}H (DEMO-d6) δ: 0,98 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,02 (3H, s), 3,98 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,48 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,05 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,42-5,49 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 7,2 Hz), 5,66-5,77 (3H, m), 5,87 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,86-6,95 (2H, m), 7,16-7,20 (3H, m), 7,45-7,52 (3H, m).

EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

De acuerdo con el ejemplo 113, los siguientes compuestos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo 114

[Fórmula química 962]

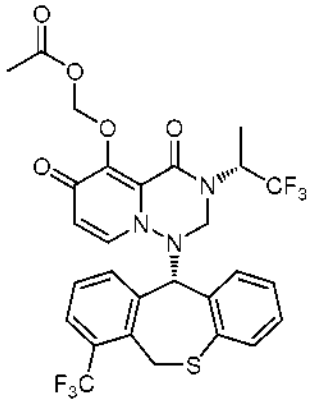


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,09 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,15 (3H, s), 7,58 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,30 (1H,

d, J = 12,9 Hz), 4,75-4,83 (1H, m), 4,77 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,12 (1H, s), 5,69 (d, J = 13,5 Hz), 5,82-5,92 (3H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,20-7,28 (3H, m), 7,32-7,42 (2H, m).

Ejemplo 115

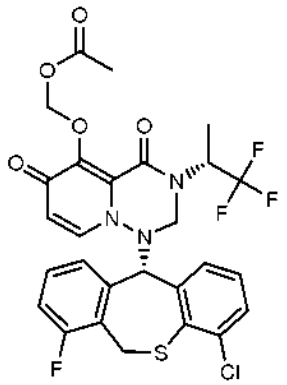
[Fórmula química 963]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,12 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,23 (1H, s), 5,57 (1H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,86 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 1,2, 7,9 Hz), 6,91 (1H, dt, J = 1,7, 6,8 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 1,4, 7,6 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 1,4, 6,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,6-7,42 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 2,1, 6,8 Hz).
EM: m/z = 628 $[M+H]^+$.

Ejemplo 116

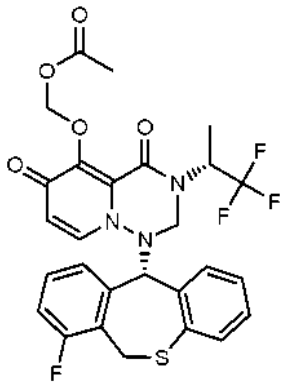
[Fórmula química 964]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,15 (3H, s), 4,26 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,45 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,24 (1H, s), 5,45 (1H, dd, J = 13,8, 1,9 Hz), 5,53-5,63 (1H, m), 5,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,01 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,84-7,34 (7H, m).
EM: m/z = 612 $[M+H]^+$.

Ejemplo 117

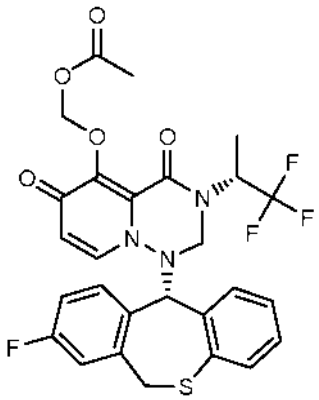
[Fórmula química 965]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,10 (3H, s), 4,11 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,13 (1H, s), 5,33 (1H, dd, J = 13,6, 2,2 Hz), 5,55 (1H, m), 5,84-5,94 (3H, m), 6,81-7,25 (8H, m).

Ejemplo 118

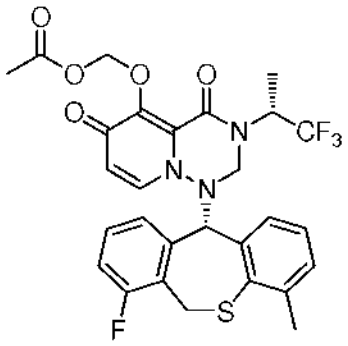
[Fórmula química 966]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,11 (3H, s), 3,56 (1H, d, J = 13,6 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,88 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,10 (1H, s), 5,55 (1H, m), 5,67 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,85-5,94 (3H, m), 6,81-7,26 (8H, m).
EM: m/z = 578 $[M+H]^+$.

Ejemplo 119

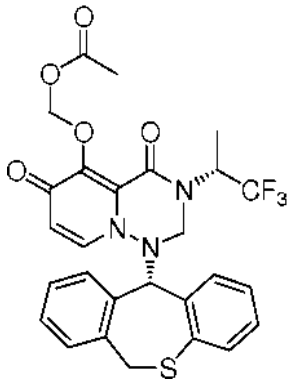
[Fórmula química 967]



EM: m/z = 592 $[M+H]^+$.

Ejemplo 120

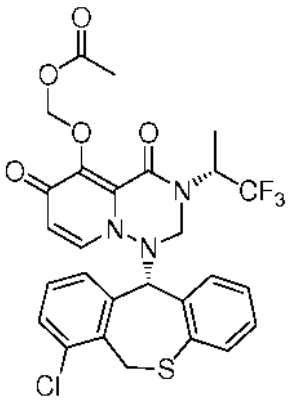
[Fórmula química 968]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, 6,1 Hz), 2,10 (3H, s), 3,60 (1H, d, 13,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,07 (1H, s), 5,48-5,64 (2H, m), 5,85-5,97 (3H, m), 6,80-6,89 (2H, m), 7,05-7,44 (7H, m).
EM: m/z = 560 $[M+H]^+$.

Ejemplo 121

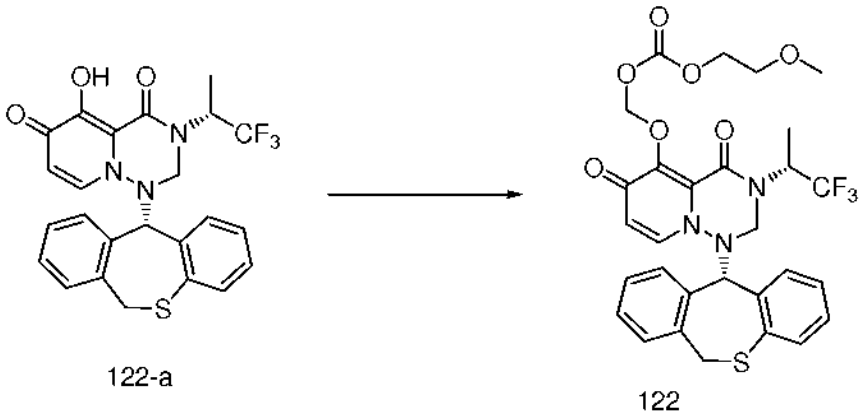
[Fórmula química 969]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, 7,3 Hz), 2,10 (3H, s), 4,31 (1H, d, 13,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,12 (1H, s), 5,50-5,62 (2H, m), 5,84-5,94 (3H, m), 6,80-6,91 (2H, m), 7,07-7,22 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,6 Hz).
EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 122

[Fórmula química 970]



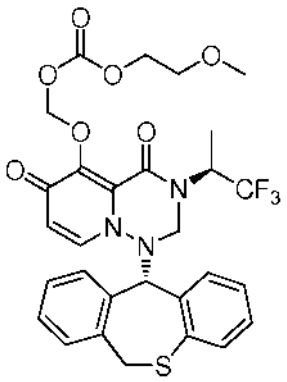
122-a

122

A una suspensión acuosa (1,0 ml) del compuesto 122-a (50 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 0,22 mmol) se le añadió hidrógeno sulfato de tetrabutilamonio (34 mg, 0,10 mmol) y diclorometano (0,5 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la solución de reacción se le añadió una solución en diclorometano (0,5 ml) de 2-metoxietil carbonato de yodometilo (57 mg, 0,22 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente durante 2 horas. A continuación, a la solución de reacción se le añadió agua, la capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y salmuera y después se añadió sulfuro sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (94 : 6, v/v). Una fracción objetiva se concentró y se lavó usando hexano-éter dietílico para obtener 39 mg del compuesto del ejemplo 122 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3,58-3,69 (3H, m), 4,28-4,44 (3H, m), 4,87 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,09 (1H, s), 5,51-5,66 (2H, m), 5,90-5,96 (3H, m), 6,84-7,44 (9H, m).
EM: m/z = 620 $[M+H]^+$.

Ejemplo 123

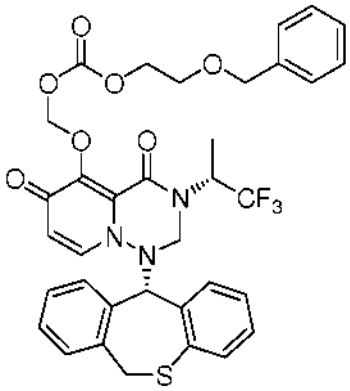
[Fórmula química 971]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 123 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,39 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,68-3,71 (2H, m), 4,39 (2H, dt, J = 7,22, 2,14 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,23-5,36 (2H, m), 5,67 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,84 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,92 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,95 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,83-7,41 (9H, m).
EM: m/z = 620 $[M+H]^+$.

Ejemplo 124

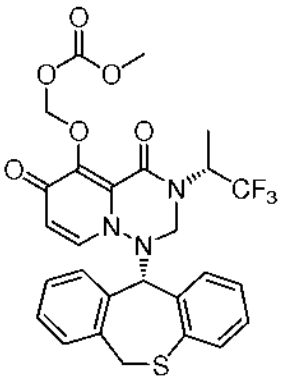
[Fórmula química 972]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 124 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,60 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,75 (2H, t, J = 4,4 Hz), 4,33-4,42 (3H, m), 4,57 (2H, s), 4,85 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,07 (1H, s), 5,46-5,64 (2H, m), 5,90-5,96 (3H, m), 6,82-6,88 (2H, m), 7,06-7,43 (12H, m).
EM: m/z = 696 $[M+H]^+$.

Ejemplo 125

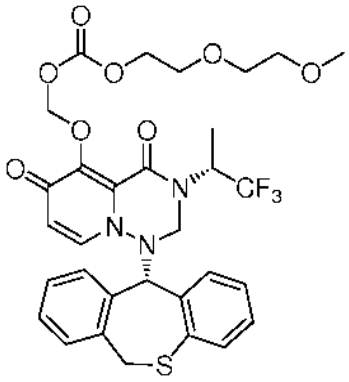
[Fórmula química 973]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 125 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,83 (3H, s), 4,42 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,08 (1H, s), 5,48-5,65 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,94 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,96 (1H, d, J = 4,8 Hz), 6,79-6,85 (2H, m), 7,05-7,44 (7H, m).
EM: m/z = 576 $[M+H]^+$.

Ejemplo 126

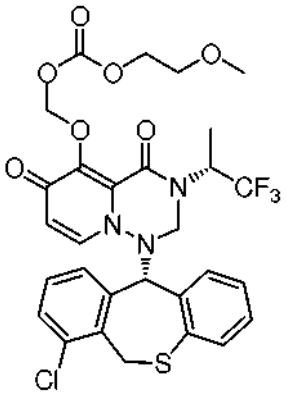
[Fórmula química 974]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 126 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, 6,0 Hz), 3,36 (3H, s), 3,52-3,79 (7H, m), 4,31-4,44 (3H, m), 4,87 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,09 (1H, s), 5,50-5,73 (2H, m), 5,89-5,98 (3H, m), 6,81-6,88 (2H, m), 7,05-7,45 (7H, m).
EM: m/z = 664 $[M+H]^+$.

Ejemplo 127

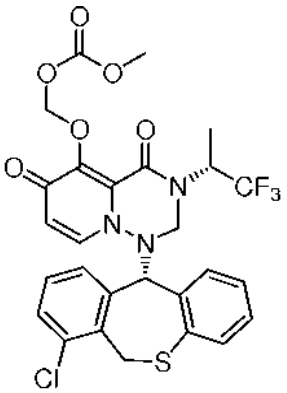
[Fórmula química 975]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 127 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, 7,2 Hz), 3,37 (1H, s), 3,62-3,69 (2H, m), 4,29-4,43 (4H, m), 4,88 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,14 (1H, s), 5,50-5,63 (2H, m), 5,90-5,96 (3H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 7,05-7,24 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,9 Hz).
EM: m/z = 654 $[M+H]^+$.

Ejemplo 128

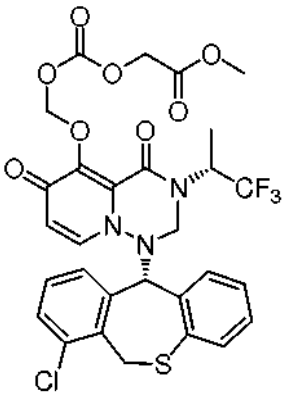
[Fórmula química 976]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 128 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, 7,2 Hz), 3,83 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,12 (1H, s), 5,49-5,61 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,93-5,97 (2H, m), 6,77-6,89 (2H, m), 7,09-7,24 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,2 Hz).
EM: m/z = 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 129

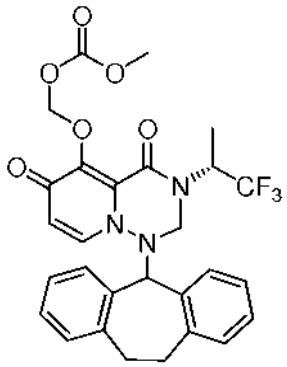
[Fórmula química 977]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 129 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, 7,3 Hz), 3,77 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,60-4,70 (2H, m), 4,85-4,93 (2H, m), 5,31 (1H, s), 5,56-5,66 (2H, m), 5,93-6,01 (3H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,08-7,51 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz).
EM: m/z = 668 $[M+H]^+$.

Ejemplo 130

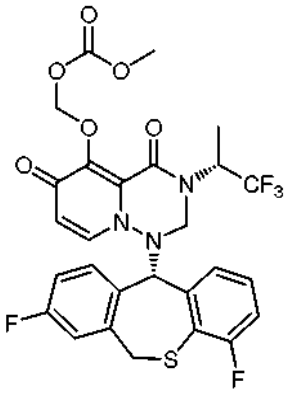
[Fórmula química 978]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 130 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16-1,37 (3H, m), 2,77-2,87 (1H, m), 3,04-3,15 (1H, m), 3,41-3,53 (1H, m), 3,83-3,89 (3H, m), 4,24-4,42 (2H, m), 4,70-4,82 (1H, m), 5,02-5,45 (2H, m), 5,82-5,99 (3H, m), 6,72-7,35 (9H, m).
EM: m/z = 558 $[M+H]^+$.

Ejemplo 131

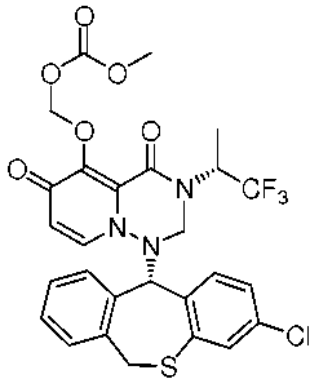
[Fórmula química 979]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 131 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, 7,2 Hz), 3,65 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,83 (3H, s), 4,41 (1H, d, 13,3 Hz), 4,88 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,17 (1H, s), 5,47-5,57 (1H, m), 5,68 (1H, d, J = 13,4 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,95-6,00 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 6,83-6,99 (3H, m), 7,01-7,20 (3H, m).
EM: m/z = 612 $[M+H]^+$.

Ejemplo 132

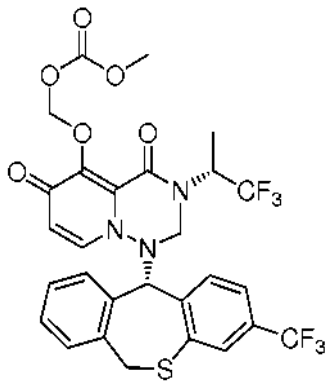
[Fórmula química 980]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 132 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, 7,2 Hz), 3,62 (1H, d, J = 13,3 Hz), 3,83 (3H, s), 4,40 (1H, d, 12,9 Hz), 4,86 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,06 (1H, s), 5,48-5,62 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,97 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,75-6,85 (2H, m), 7,08-7,43 (6H, m).
EM: m/z = 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 133

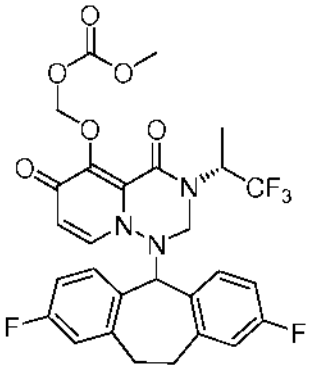
[Fórmula química 981]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 133 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,11 (3H, d, 7,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 13,4 Hz), 3,84 (3H, s), 4,43 (1H, d, 13,5 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,16 (1H, s), 5,47-5,64 (2H, m), 5,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,95-5,99 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,11-7,49 (8H, m).
EM: m/z = 644 $[M+H]^+$.

Ejemplo 134

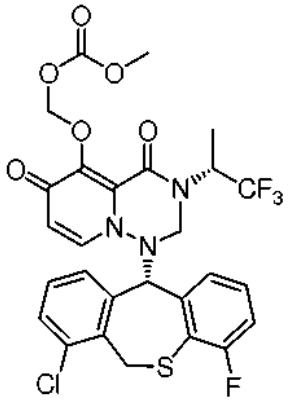
[Fórmula química 982]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 134 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19-1,35 (3H, m), 2,77-2,89 (1H, m), 3,04-3,14 (1H, m), 3,37-3,51 (1H, m), 3,83-3,89 (3H, m), 4,27-4,41 (2H, m), 4,71-4,82 (1H, m), 5,03-5,52 (2H, m), 5,89-6,00 (3H, m), 6,68-7,19 (7H, m).
EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 135

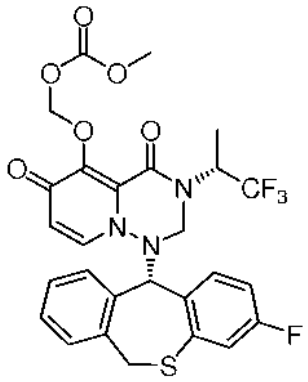
[Fórmula química 983]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 135 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, 7,4 Hz), 3,83 (3H, s), 4,37-4,43 (2H, m), 4,89 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,19 (1H, s), 5,49-5,64 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,95-6,00 (2H, m), 6,65 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,07-7,25 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,0 Hz).
EM: m/z = 628 $[M+H]^+$.

Ejemplo 136

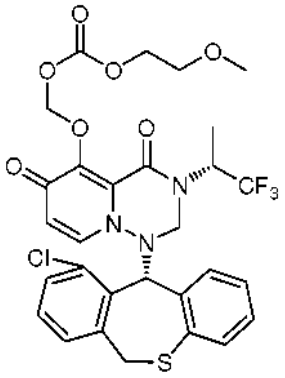
[Fórmula química 984]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 136 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, 7,0 Hz), 3,61 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,83 (3H, s), 4,40 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,08 (1H, s), 5,49-5,65 (2H, m), 5,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 5,95-6,02 (2H, m), 6,53-6,60 (1H, m), 6,79-6,84 (2H, m), 7,14-7,43 (5H, m).
EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 137

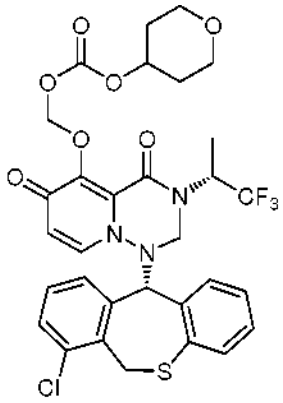
[Fórmula química 985]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 137 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, 7,2 Hz), 3,38 (3H, s), 3,60-3,68 (3H, m), 4,28-4,39 (3H, m), 4,85 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,48-5,57 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,6 Hz), 5,87-5,98 (4H, m), 6,87-6,96 (2H, m), 7,07-7,17 (3H, m), 7,25-7,34 (3H, m).
EM: m/z = 654 $[M+H]^+$.

Ejemplo 138

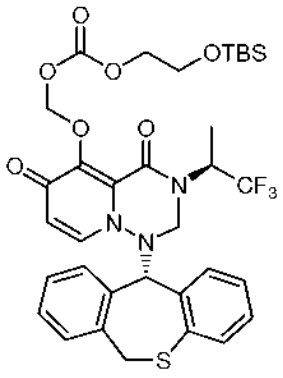
[Fórmula química 986]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 138 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, 7,4 Hz), 1,81 (2H, s a), 2,02 (2H, s a), 3,54-3,62 (2H, m), 3,91-3,99 (3H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,42 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,86-4,92 (2H, m), 5,11 (1H, s), 5,45-5,61 (2H, m), 5,90-5,95 (3H, m), 6,71-6,87 (2H, m), 7,03-7,25 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 6,9 Hz).
EM: m/z = 680 $[M+H]^+$.

Ejemplo 139

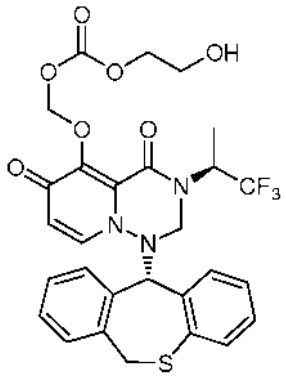
[Fórmula química 987]



De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto del ejemplo 139 se sintetizó por el mismo procedimiento.
EM: m/z = 720 $[M+H]^+$.

Ejemplo 140

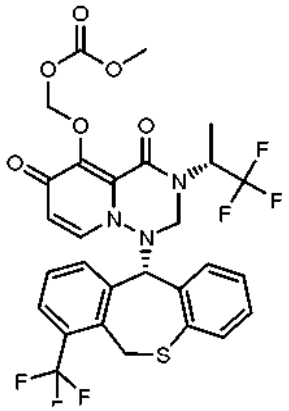
[Fórmula química 988]



El compuesto del ejemplo 140 se obtuvo como un subproducto del ejemplo 139. EM: m/z = 606 $[M+H]^+$.

Ejemplo 141

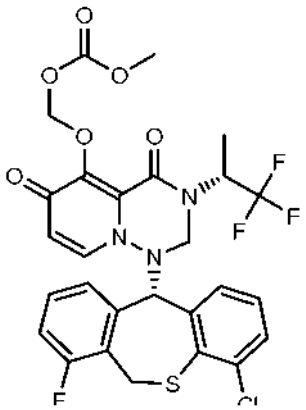
[Fórmula química 989]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,84 (3H, s), 3,99 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,39 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,23 (1H, s), 5,55 (1H, m), 5,8-6,0 (4H, m), 6,7-7,0 (2H, m), 7,0-7,3 (3H, m), 7,3-7,5 (2H, m), 7,81 (1H, dd, J = 6,3 Hz, J = 2,7 Hz)
EM: m/z = 644 $[M+H]^+$.

Ejemplo 142

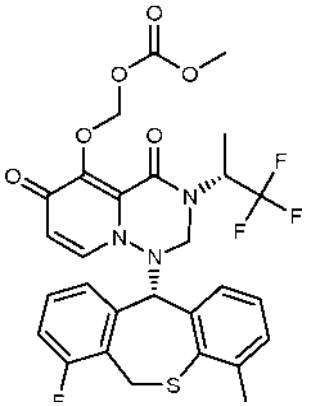
[Fórmula química 990]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,5 Hz), 3,85 (3H, s), 4,24 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,91 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,23 (1H, s), 5,43 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,54 (1H, m), 5,8-6,1 (3H, m), 6,7-7,1 (3H, m), 7,1-7,4 (4H, m)
EM: m/z = 628 $[M+H]^+$.

Ejemplo 143

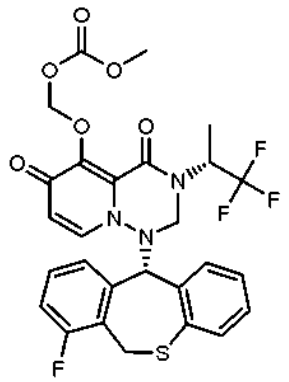
[Fórmula química 991]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 7,5 Hz), 2,25 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,21 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,17 (1H, s), 5,37 (1H, d, J = 15,6 Hz), 5,53 (1H, m), 5,8-6,0 (3H, m), 6,6-6,8 (2H, m), 6,9-7,1 (2H, m), 7,1-7,3 (3H, m)
EM: m/z = 608 $[M+H]^+$.

Ejemplo 144

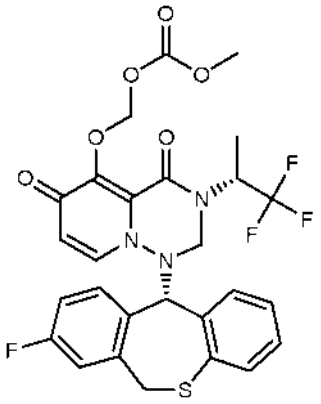
[Fórmula química 992]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,84 (3H, s), 4,12 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,14 (1H, s), 5,34 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,54 (1H, m), 5,8-6,0 (3H, m), 6,7-6,9 (2H, m), 6,9-7,1 (3H, m), 7,1-7,3 (3H, m) EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 145

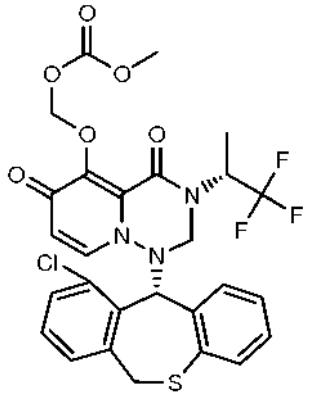
[Fórmula química 993]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,5 Hz), 3,56 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,84 (3H, s), 4,42 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,10 (1H, s), 5,53 (1H, m), 5,66 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,8-6,0 (3H, m), 6,7-7,0 (3H, m), 7,0-7,3 (5H, m)
EM: m/z = 594 $[M+H]^+$.

Ejemplo 146

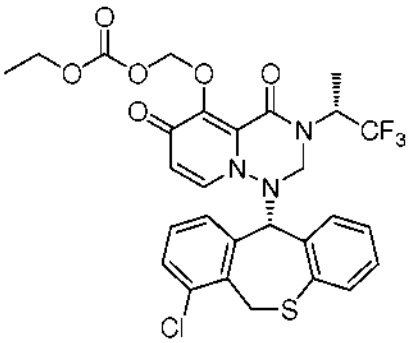
[Fórmula química 994]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,63 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,83 (3H, s), 4,39 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,23 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,8-6,0 (4H, m), 6,8-7,0 (2H, m), 7,0-7,2 (3H, m), 7,2-7,4 (3H, m)
EM: m/z = 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 147

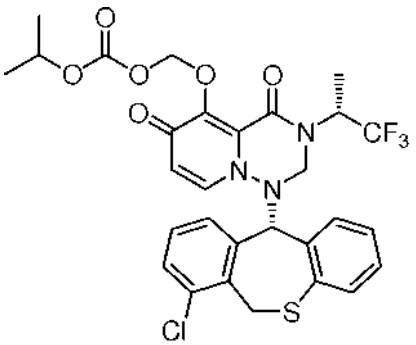
[Fórmula química 995]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,34 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,65 (1H, m), 4,29 (3H, m), 4,42 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,13 (1H, s), 5,58 (2H, m), 5,92 (3H, m), 6,82 (2H, m), 7,00 - 7,26 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).
EM: m/z = 624,15 $[M]^+$.

Ejemplo 148

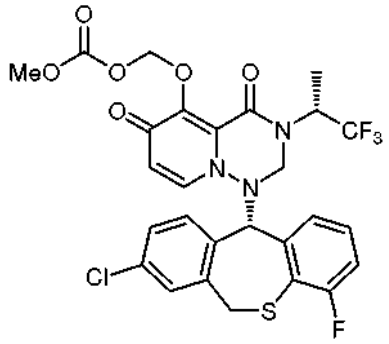
[Fórmula química 996]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,34 (3H, t, J = 6,3 Hz), 1,35 (3H, t, J = 6,3 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,96 (1H, m), 5,13 (1H, s), 5,54 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,7 Hz), 5,87 (1H, d, J = 6,8 Hz), 5,95 (2H, d, J = 6,9 Hz), 6,85 (2H, m), 7,06 - 7,26 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 6,8 Hz).
EM: m/z = 638,15 $[M]^+$.

Ejemplo 149

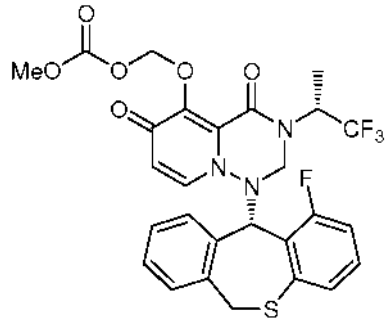
[Fórmula química 997]



EM: m/z = 628,35 $[M]^+$.

Ejemplo 150

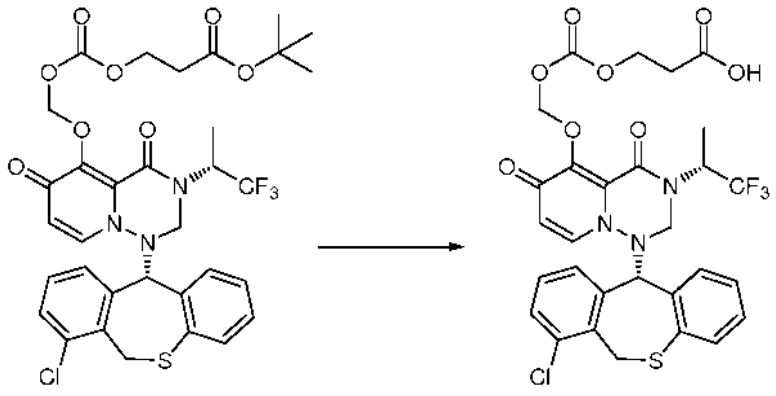
[Fórmula química 998]



EM: m/z = 594,15 $[M]^+$.

Ejemplo 151

[Fórmula química 999]

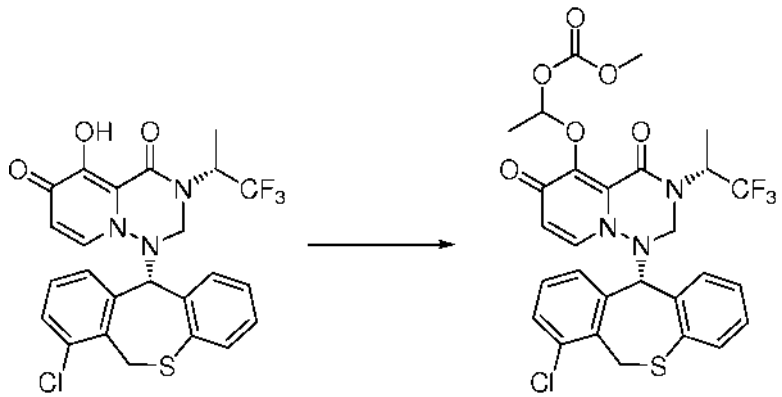


151-a 151

De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto 151-a se sintetizó por el mismo procedimiento. A una solución en acetato de etilo (2,0 ml) del compuesto 151-a (67 mg, 0,093 mmol) se le añadió una solución en HCl 4 N de acetato de etilo (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, a la solución de reacción se le añadió acetato de etilo y agua, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfuro sódico y la mezcla se secó, después el disolvente se eliminó por destilación. Al aceite resultante se le añadió éter diisopropílico y el sólido precipitado se filtró para obtener 12 mg del compuesto del ejemplo 151 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, d, 6,8 Hz), 2,80 (2H, s a), 4,31 (1H, d, J = 13,7 Hz), 4,40-4,51 (3H, m), 4,86 (2H, m), 4,86 (1H, d, 13,1 Hz), 5,21 (1H, s), 5,53-5,62 (2H, m), 5,83-5,93 (3H, m), 6,75-6,86 (2H, m), 7,09-7,25 (5H, m), 7,48 (1H, d, J = 9,0 Hz).
EM: m/z = 668 $[M+H]^+$.

Ejemplo 152

[Fórmula química 1000]

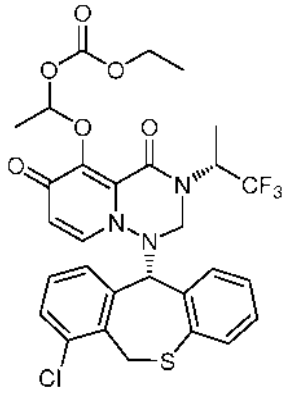


98-a 152

Se añadió el compuesto 98-a (43 mg, 0,29 mmol) y óxido de plata (I) (44 mg, 0,10 mmol) a una solución en acetonitrilo (1,5 ml) de metil carbonato de 1-cloroetilo (166 mg, 0,96 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas y después se dejó reposar a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, la solución de reacción se filtró con celite, el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (95 : 5, v/v). Una fracción objetiva se concentró y se lavó usando hexano-éter diisopropílico para obtener 54 mg del compuesto del ejemplo 152 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14-1,16 (3H, m), 1,82-1,85 (3H, m), 3,66-3,83 (3H, m), 4,27-4,43 (2H, m), 4,82-4,91 (1H, m), 5,10-5,12 (1H, m), 5,54-5,62 (2H, m), 5,89-5,93 (1H, m), 6,52-6,56 (1H, m), 6,75-6,98 (2H, m), 7,07-7,21 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz).
EM: m/z = 624 $[M+H]^+$.

Ejemplo 153

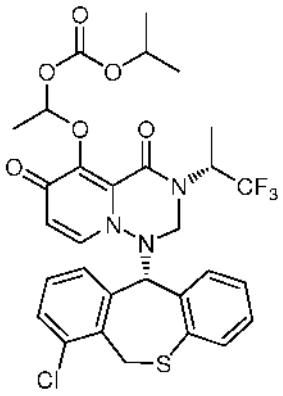
[Fórmula química 1001]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 153 se sintetizó por el mismo procedimiento. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,14-1,16 (3H, m), 1,21-1,41 (3H, m), 1,84 (3H, d, J = 5,1 Hz), 4,02-4,43 (4H, m), 4,83-4,89 (1H, m), 5,09-5,11 (1H, m), 5,54-5,61 (2H, m), 5,88-5,92 (1H, m), 6,48-6,55 (1H, m), 6,75-7,21 (7H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,2 Hz).
EM: m/z = 638 $[M+H]^+$.

Ejemplo 154

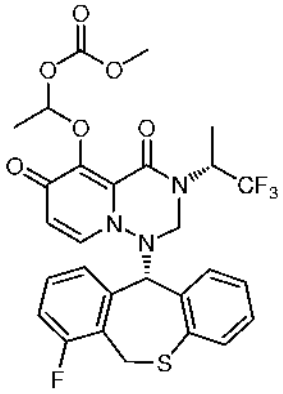
[Fórmula química 1002]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 154 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10-1,43 (9H, m), 1,83 (3H, d, J = 5,3 Hz), 4,27-4,43 (2H, m), 4,67-4,90 (2H, m), 5,08-5,12 (1H, m), 5,54-5,60 (2H, m), 5,86-5,91 (1H, m), 6,43-6,57 (1H, m), 6,71-7,20 (7H, m), 7,51 (1H, d, J = 8,1 Hz).
EM: m/z = 652 $[M+H]^+$.

Ejemplo 155

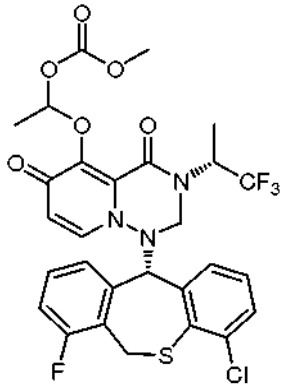
[Fórmula química 1003]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 155 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12-1,15 (3H, m), 1,82-1,85 (3H, m), 3,66-3,84 (3H, m), 4,08-4,14 (1H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 4,82-4,92 (1H, m), 5,12-5,14 (1H, m), 5,28-5,32 (1H, m), 5,52-5,60 (1H, m), 5,89-5,93 (1H, m), 6,51-6,55 (1H, m), 6,77-7,24 (8H, m).
EM: m/z = 608 $[M+H]^+$.

Ejemplo 156

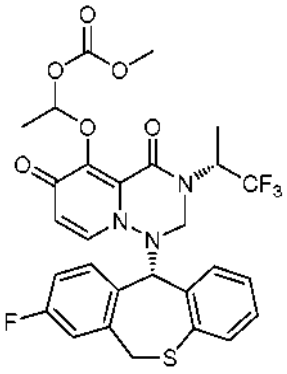
[Fórmula química 1004]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 156 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10-1,14 (3H, m), 1,82-1,84 (3H, m), 3,65-3,83 (3H, m), 4,17-4,23 (1H, m), 4,36-4,42 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 5,17-5,19 (1H, m), 5,35-5,58 (2H, m), 5,92-5,96 (1H, m), 6,49-6,53 (1H, m), 6,71-7,14 (4H, m), 7,21-7,29 (3H, m).
EM: m/z = 642 $[M+H]^+$.

Ejemplo 157

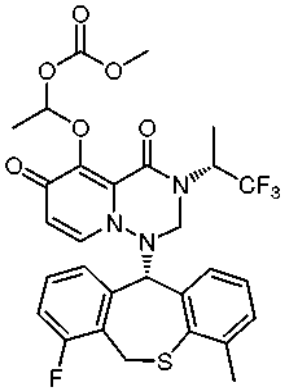
[Fórmula química 1005]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 157 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12-1,15 (3H, m), 1,82-1,85 (3H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,66-3,83 (3H, m), 4,37-4,43 (1H, m), 4,81-4,89 (1H, m), 5,07-5,09 (1H, m), 5,53-5,68 (2H, m), 5,88-5,91 (1H, m), 6,51-6,56 (1H, m), 6,76-7,00 (3H, m), 7,06-7,18 (5H, m).
EM: m/z = 608 $[M+H]^+$.

Ejemplo 158

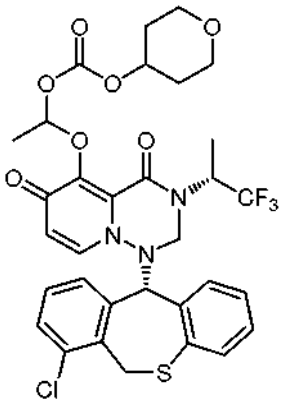
[Fórmula química 1006]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 158 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10-1,14 (3H, m), 1,81-1,84 (3H, m), 2,24-2,25 (3H, m), 3,65-3,83 (3H, m), 4,17-4,23 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 4,82-4,90 (1H, m), 5,14-5,16 (1H, m), 5,31-5,38 (1H, m), 5,51-5,60 (1H, m), 5,86-5,90 (1H, m), 6,51-6,56 (1H, m), 6,65-7,23 (7H, m).
EM: m/z = 622 $[M+H]^+$.

Ejemplo 159

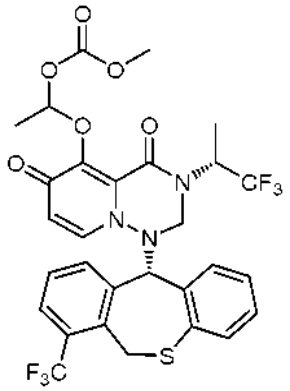
[Fórmula química 1007]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 159 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10-1,16 (3H, m), 1,63-2,02 (7H, m), 3,44-4,04 (4H, m), 4,27-4,44 (2H, m), 4,62-4,90 (2H, m), 5,05-5,13 (1H, m), 5,49-5,61 (2H, m), 5,87-5,91 (1H, m), 6,44-6,58 (1H, m), 6,78-7,26 (7H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz).
EM: m/z = 694 $[M+H]^+$.

Ejemplo 160

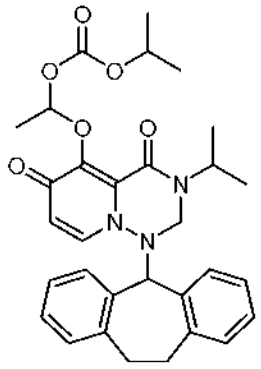
[Fórmula química 1008]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 160 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,12-1,15 (3H, m), 1,82-1,85 (3H, m), 3,66-3,84 (3H, m), 3,94-4,00 (1H, m), 4,33-4,39 (1H, m), 4,84-4,92 (1H, m), 5,20-5,21 (1H, m), 5,52-5,62 (1H, m), 5,80-5,93 (2H, m), 6,51-6,56 (1H, m), 6,71-7,14 (5H, m), 7,36-7,38 (2H, m), 7,78-7,81 (1H, m).
EM: m/z = 658 $[M+H]^+$.

Ejemplo 161

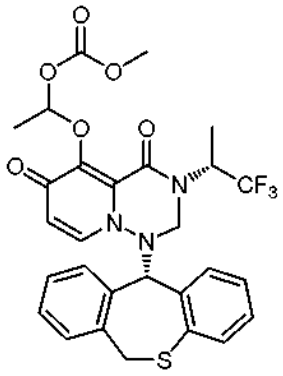
[Fórmula química 1009]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,05 (6H, m), 1,19-1,27 (3H, m), 1,34-1,45 (3H, m), 1,82-1,87 (3H, m), 2,80 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 13,8 Hz), 4,02-3,14 (1H, m), 3,43-3,52 (1H, m), 4,15-4,21 (1H, m), 4,25-4,38 (1H, m), 4,59-4,77 (2H, m), 5,05 (1H, d, J = 11,7 Hz), 5,76-5,81 (1H, m), 6,45-6,51 (1H, m), 6,64-6,67 (1H, m), 6,79 (0,5H, d, J = 7,5 Hz), 6,90-7,35 (6,5H, m).

Ejemplo 162

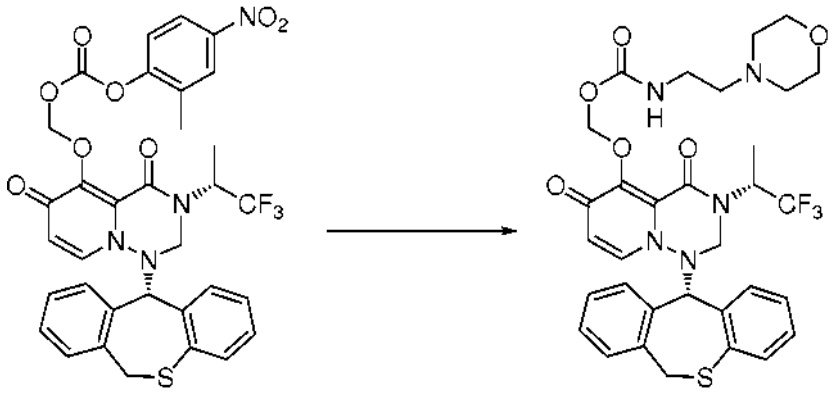
[Fórmula química 1010]



De acuerdo con el ejemplo 152, el compuesto del ejemplo 162 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10 (3H, d, 7,3 Hz), 1,84 (3H, d, 5,2 Hz), 3,60 (1H, d, 13,5 Hz), 3,65 (3H, s), 4,41 (1H, d, J = 13,0 Hz), 4,87 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,06 (1H, s), 5,52-5,62 (2H, m), 5,91 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,53 (1H, c, J = 5,3), 6,76-6,84 (2H, m), 7,06-7,43 (7H, m).
EM: m/z = 590 $[M+H]^+$.

Ejemplo 163

[Fórmula química 1011]



163-a

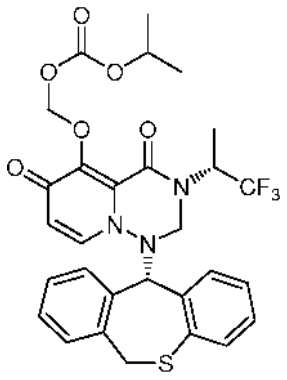
163

De acuerdo con el ejemplo 122, el compuesto 163-a se sintetizó por el mismo procedimiento.

A una solución en acetonitrilo (1,0 ml) del compuesto 163-a (70 mg, 0,10 mmol) y carbonato potásico (138 mg, 0,22 mmol) se le añadió 2-morfolinoetanamina (31 mg, 0,24 mmol), DMAP (13 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,042 ml, 0,30 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, a la solución de reacción se le añadió agua, la capa de diclorometano se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con diclorometano. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y salmuera y después se añadió sulfuro sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (94 : 6, v/v). Una fracción objetiva se concentró y se lavó usando éter diisopropílico para obtener 26 mg del compuesto del ejemplo 163 en forma de un sólido de color blanco amarillento. EM: m/z = 674 $[M+H]^+$.

Ejemplo 164

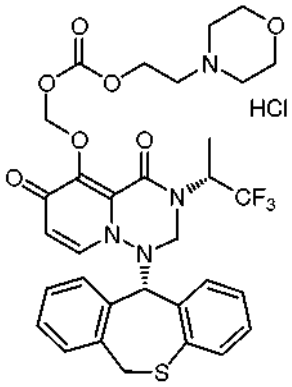
[Fórmula química 1012]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 164 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, 7,0 Hz), 1,33-1,36 (6H, m), 3,61 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,85-4,99 (2H, m), 5,08 (1H, s), 5,49-5,64 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 5,93-5,97 (2H, m), 6,82-6,88 (2H, m), 7,05-7,44 (7H, m).
EM: m/z = 604 $[M+H]^+$.

Ejemplo 165

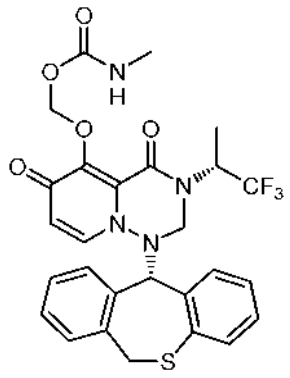
[Fórmula química 1013]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 165 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 675 $[M+H]^+$.

Ejemplo 166

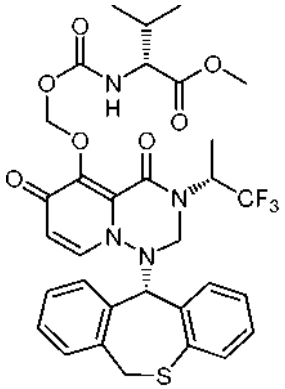
[Fórmula química 1014]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 166 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, 7,3 Hz), 2,78 (3H, d, J = 5,0), 3,60 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,78 (1H, s a), 4,87 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,09 (1H, s), 5,54-5,64 (2H, m), 5,84-5,94 (3H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 7,07-7,44 (7H, m).
EM: m/z = 575 $[M+H]^+$.

Ejemplo 167

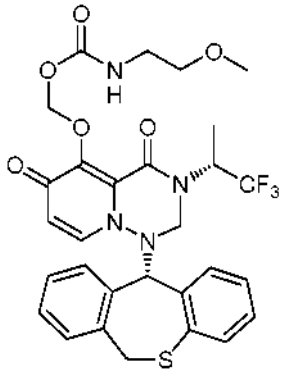
[Fórmula química 1015]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 167 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 675 $[M+H]^+$.

Ejemplo 168

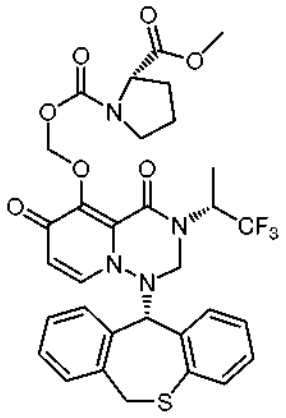
[Fórmula química 1016]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 168 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, 7,4 Hz), 3,35-3,38 (5H, m), 3,46 (2H, t, J = 5,1 Hz), 3,60 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,1), 4,87 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,09-5,16 (2H, m), 5,87-5,94 (3H, m), 6,81-6,89 (2H, m), 7,05-7,45 (7H, m).
EM: m/z = 619 $[M+H]^+$.

Ejemplo 169

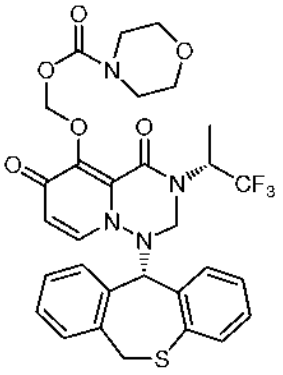
[Fórmula química 1017]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 169 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 673 $[M+H]^+$.

Ejemplo 170

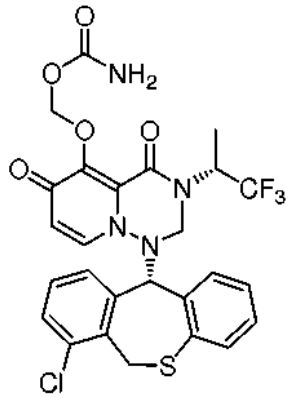
[Fórmula química 1018]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 170 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,12 (3H, d, 7,3 Hz), 3,48-3,77 (9H, m), 4,42 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,87 (1H, d, J = 13,4), 5,07 (1H, s), 5,49-5,63 (2H, m), 5,91-5,94 (3H, m), 6,84-6,86 (2H, m), 7,06-7,45 (7H, m).
EM: m/z = 631 $[M+H]^+$.

Ejemplo 171

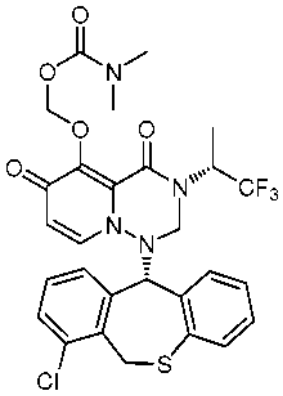
[Fórmula química 1019]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 171 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, 7,3 Hz), 4,31 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,72 (2H, s a), 4,89 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,14 (1H, s), 5,55-5,62 (2H, m), 5,87 (2H, s), 5,94 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,81-6,89 (2H, m), 7,07-7,21 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,1 Hz).
EM: m/z = 595 $[M+H]^+$.

Ejemplo 172

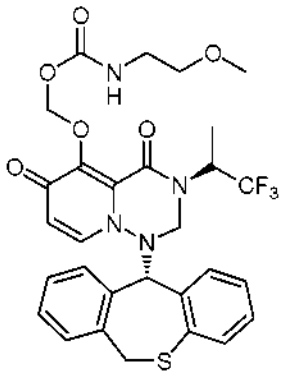
[Fórmula química 1020]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 172 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, d, 7,8 Hz), 2,89 (3H, s), 2,95 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 14,0 Hz), 4,41 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,13 (1H, s), 5,52-5,61 (2H, m), 5,85-5,96 (3H, m), 6,83-6,88 (2H, m), 7,07-7,22 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,0 Hz).
EM: m/z = 623 $[M+H]^+$.

Ejemplo 173

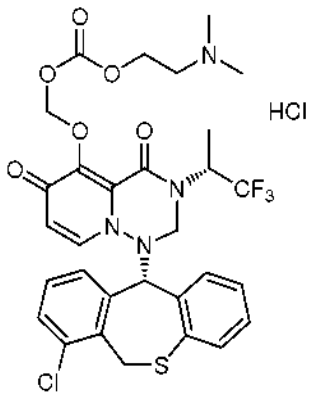
[Fórmula química 1021]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 173 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,33 (3H, d, 7,4 Hz), 3,37-3,62 (8H, m), 4,52 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,4 Hz), 5,23-5,30 (3H, m), 5,65 (1H, d, 13,0 Hz), 5,80-5,95 (3H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,18-7,41 (5H, m).
EM: m/z = 619 $[M+H]^+$.

Ejemplo 174

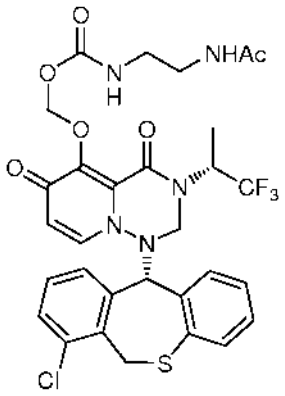
[Fórmula química 1022]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 174 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, d, 7,2 Hz), 2,92 (1H, d, 4,5 Hz), 3,10 (1H, d, 4,5 Hz), 3,45 (2H, s a), 4,34 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,52-4,57 (2H, m), 4,90 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,10 (1H, s a), 5,52-5,60 (3H, m), 5,75 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,02 (1H, d, J = 6,8 Hz), 6,85-6,96 (3H, m), 7,07-7,28 (3H, m), 7,50-7,57 (2H, m), 7,73 (1H, d, J = 7,4 Hz).
EM: m/z = 667 $[M+H]^+$.

Ejemplo 175

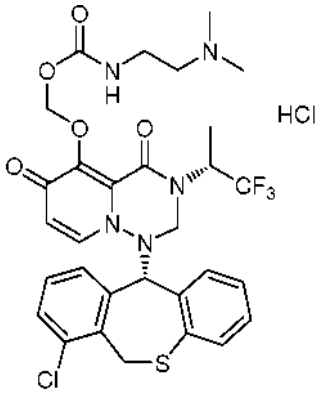
[Fórmula química 1023]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 175 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, d, 7,3 Hz), 2,01 (3H, s), 3,19-3,45 (4H, m), 4,32 (1H, d, 14,0 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,90 (1H, d, J = 13,1 Hz), 5,17-5,19 (2H, m), 5,53-5,68 (3H, m), 5,89-5,97 (2H, m), 6,87-6,95 (2H, m), 7,08-7,26 (5H, m), 7,54 (1H, d, J = 7,8 Hz).
EM: m/z = 680 $[M+H]^+$.

Ejemplo 176

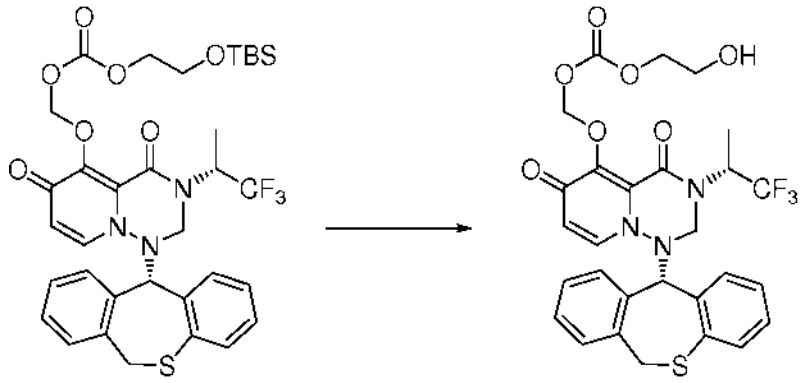
[Fórmula química 1024]



De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto del ejemplo 176 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 666 $[M+H]^+$.

Ejemplo 177

[Fórmula química 1025]

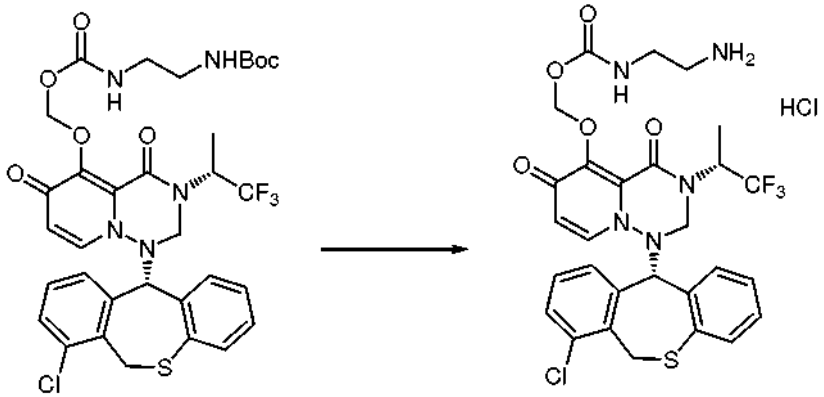


177-a 177

De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto 177-a se sintetizó por el mismo procedimiento.
A una solución en acetato de etilo (2,0 ml) del compuesto 177-a (129 mg, 0,17 mmol) se le añadió una solución en HCl 4 N de acetato de etilo (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, a la solución de reacción se le añadió agua, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro sódico y salmuera y después se añadió sulfuro sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (94 : 6, v/v). Una fracción objetiva se concentró y se lavó usando éter diisopropílico para obtener 10 mg del compuesto del ejemplo 177 en forma de un sólido de color rosa claro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, 7,2 Hz), 3,61 (1H, d, 13,4 Hz), 3,92 (2H, s a), 4,30-4,51 (3H, m), 4,86 (1H, d, J = 12,8), 5,09 (1H, s), 5,44-5,62 (2H, m), 5,86 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,94-5,97 (2H, m), 6,88-6,90 (2H, m), 7,08-7,44 (7H, m).
EM: m/z = 606 $[M+H]^+$.

Ejemplo 178

[Fórmula química 1026]

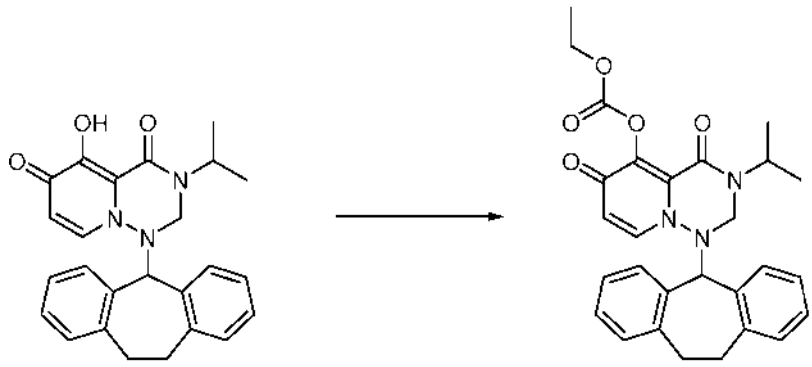


178-a 178

De acuerdo con el ejemplo 163, el compuesto 178-a se sintetizó por el mismo procedimiento.
A una solución en acetato de etilo (1,0 ml) del compuesto 178-a (81 mg, 0,11 mmol) se le añadió una solución en HCl 4 N de acetato de etilo (1,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se filtró un sólido precipitado de la solución de reacción y se lavó con éter diisopropílico para obtener 54 mg del compuesto del ejemplo 178 en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 638 $[M+H]^+$.

Ejemplo 179

[Fórmula química 1027]



179-a

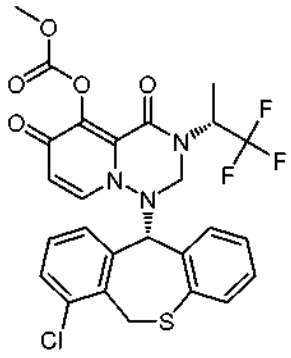
179

Una solución en DMF (1 ml) del compuesto 179-a (50 mg, 0,120 mmol) y trietilamina (61 mg, 0,60 mmol) se enfrió entre 1 y 3 °C y se añadió cloroformiato de etilo (26 mg, 0,24 mmol) gota a gota mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico, después el disolvente se eliminó por destilación. El sólido resultante se lavó con etil-éter diisopropílico para obtener 24 mg del compuesto del ejemplo 179.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,11 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,12 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,44 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,82 (1H, ddd, J = 4,5 Hz, 4,5 Hz, 14,1 Hz), 3,09 (1H, ddd, J = 3,9H, 13,5 Hz, 13,5 Hz), 3,49 (1H, ddd, J = 4,2 Hz, 4,2 Hz, 17,4 Hz), 4,24 (1H, d, 13,2 Hz), 4,29-4,43 (2H, m), 4,40 (1H, d, J = 7,2 Hz), 4,66-4,77 (1H, m), 4,69 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,10 (1H, s), 5,87 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,79-6,82 (1H, m), 6,98 (1H, t, J = 7,2 Hz), 7,07-7,37 (6H, m).

De acuerdo con el ejemplo 179, los siguientes compuestos de los ejemplos se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo 180

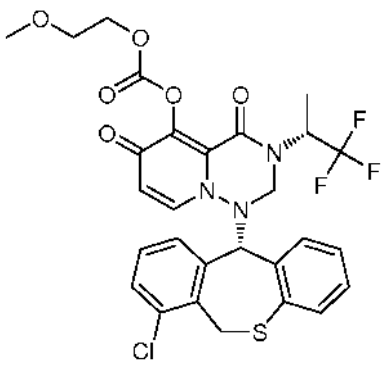
[Fórmula química 1028]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,98 (3H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,16 (1H, s), 5,48-5,57 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,99 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,23-6,93 (2H, m), 7,07-7,25 (6H, m), 7,51-7,54 (1H, m).

Ejemplo 181

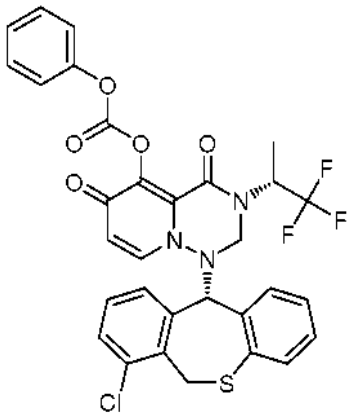
[Fórmula química 1029]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,45 (3H, s), 3,74 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,43-4,48 (3H, m), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,16 (1H, s), 5,48-5,57 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,92 (2H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,14-7,25 (2H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,1 Hz).

Ejemplo 182

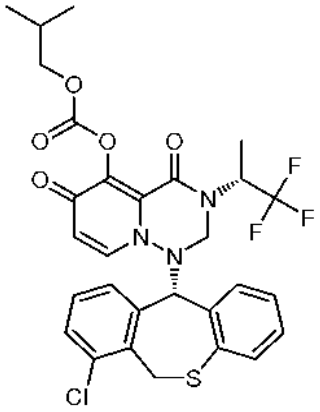
[Fórmula química 1030]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,22 (3H, d, J = 7,2 Hz), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,17 (1H, s), 5,53-5,63 (2H, m), 6,02 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,83-6,88 (2H, m), 7,06-7,13 (3H, m), 7,17-7,39 (3H, m), 7,41-7,51 (4H, m), 7,51-7,55 (1H, m).

Ejemplo 183

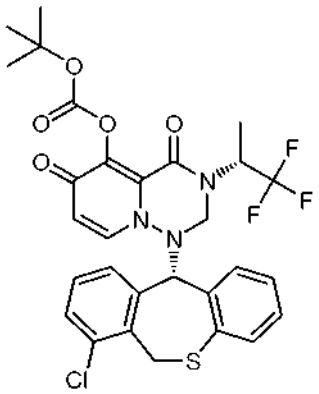
[Fórmula química 1031]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,04 (6H, d, J = 6,6 Hz), 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,08-2,17 (1H, m), 4,11 (2H, d, J = 6,6 Hz), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,93 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,16 (1H, s), 5,48-5,62 (2H, m), 5,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,82-6,92 (2H, m), 7,07-7,26 (5H, m), 7,51-7,55 (1H, m).

Ejemplo 184

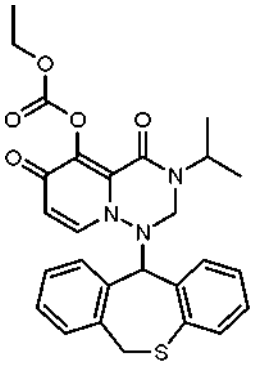
[Fórmula química 1032]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,60 (9 H, s), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,17 (1H, s), 5,48-5,63 (2H, m), 5,97 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,81-6,92 (2H, m), 7,07-7,14 (3H, m), 7,17-7,22 (2H, m), 7,12-7,54 (1H, m).

Ejemplo 185

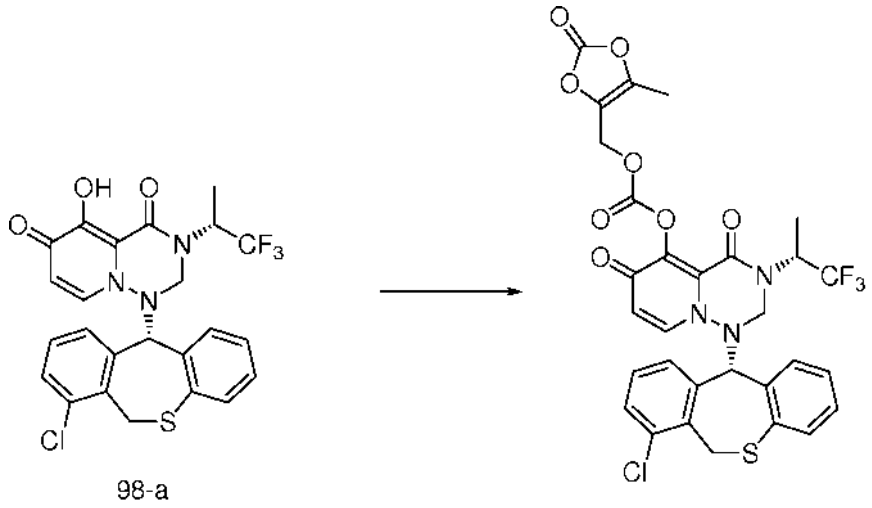
[Fórmula química 1033]



RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 1,01 (6H, t, J = 7,17 Hz), 1,31 (3H, t, J = 7,09 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,27 Hz), 4,20-4,30 (3H, m), 4,61 (1H, t, J = 6,71 Hz), 5,00 (1H, d, J = 13,42 Hz), 5,32 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,27 Hz), 5,87 (1H, d, J = 7,78 Hz), 6,82-6,93 (2H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,22-7,50 (5H, m).
EM: m/z = 505,95 $[M+H]^+$.

Ejemplo 186

[Fórmula química 1034]



98-a

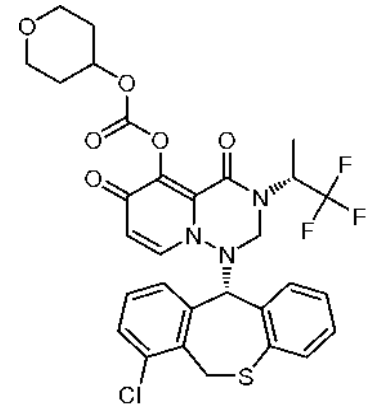
186

De acuerdo con el método mostrado en Journal of Medicinal Chemistry; English; 39; 2; 1996; 480-486, a una solución en DMF (1 ml) del compuesto 98-a (50 mg, 0,0958 mmol) y trietilamina (48 mg, 0,48 mmol) se le añadió 4-nitrofenil carbonato de (5-metil-2-oxo-1,3-dioxol-4-il)metilo (85 mg, 0,29 mmol) y DMAP (1,2 mg, 0,096 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a la misma temperatura durante 6 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con acetato de etilo y, después, con acetato de etilo-metanol (4:1, v/v). La concentración de una fracción objetiva proporcionó 31 mg del compuesto del ejemplo 186 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,27 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,47 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,91 (2H, d, J = 13,2 Hz), 5,18 (1H, d, J = 17,7 Hz), 5,21 (1H, s), 5,38-5,49 (1H, m), 5,58 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,01 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,83-6,89 (2H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,18-7,27 (3H, m), 7,51-7,54 (1H, m).

De acuerdo con el ejemplo 186, los compuestos siguientes se sintetizaron por el mismo procedimiento.

Ejemplo 187

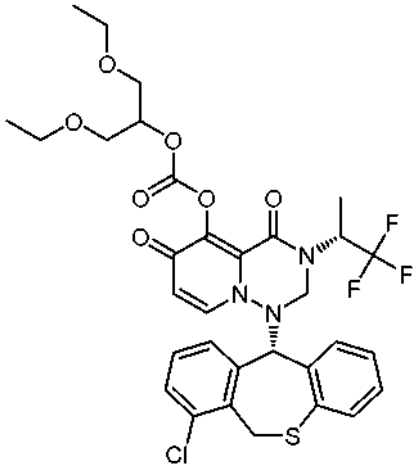
[Fórmula química 1035]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,20 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,87-2,01 (2H, m), 2,06-2,17 (2H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,32 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92-5,02 (2H, m), 5,16 (1H, s), 5,46-5,58 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,99 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,81-6,93 (2H, m), 7,08-7,28 (4H, m), 7,54 (1H, d, J = 6,6 Hz).

Ejemplo 188

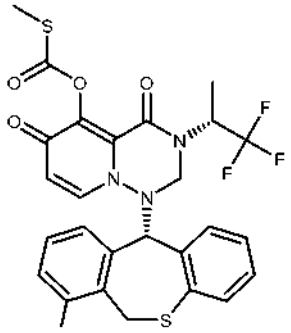
[Fórmula química 1036]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,12-1,27 (12H, m), 3,55-3,66 (5H, m), 3,73-3,79 (4H, m), 4,31 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,03-5,06 (1H, m), 5,16 (1H, s), 5,46-5,62 (2H, m), 5,95-6,00 (1H, m), 6,85-6,92 (2H, m), 7,07-7,26 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ejemplo 189

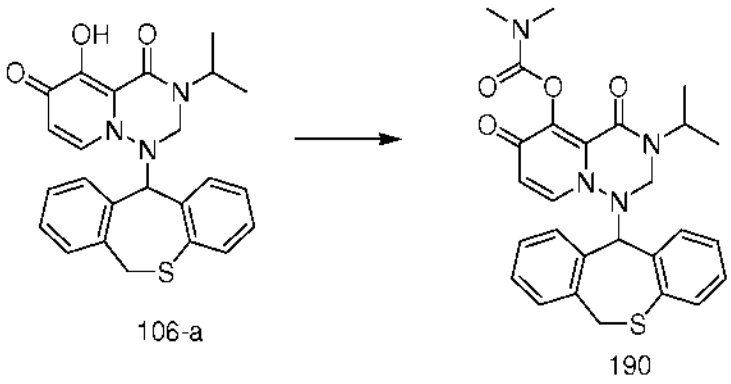
[Fórmula química 1037]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ:1,19 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,94 (3H, s), 4,32 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,16 (1H, s), 5,51-5,62 (2H, m), 5,98 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,82-6,84 (1H, m), 6,88-6,93 (1H, m), 7,07-7,12 (3H, m), 7,14-7,26 (3H, m), 7,51-7,54 (1H, m).

Ejemplo 190

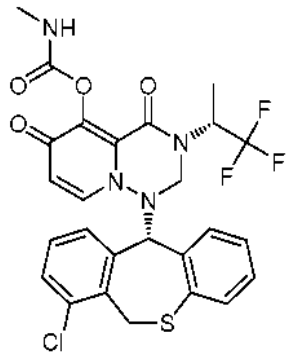
[Fórmula química 1038]



El compuesto 106-a (80,0 mg, 0,185 mmol) se disolvió en diclorometano (1 ml), se añadieron trietilamina (0,051 ml, 0,37 mmol), cloruro dimetilcarbámico (39,7 mg, 0,369 mmol) y DMAP (cat.) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 3 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Se añadió diclorometano-acetato de etilo-éter dietílico y la mezcla se solidificó para obtener 47 mg del compuesto del ejemplo 190 en forma de un sólido de color blanco.
EM: m/z = 505 $[M+H]^+$.

Ejemplo 191

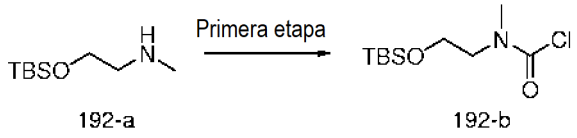
[Fórmula química 1039]

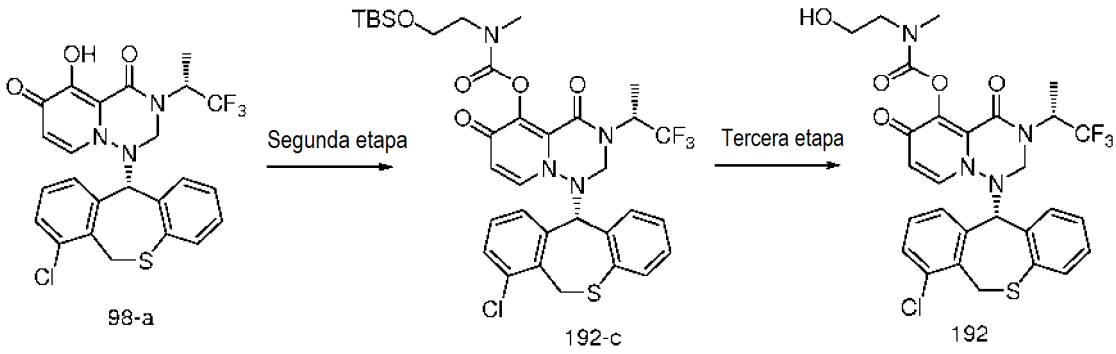


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,96 (3H, d, J = 5,1 Hz), 4,30 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,92 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,20 (1H s), 5,29-5,30 (1H, m), 5,48-5,58 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,96 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,91-6,92 (2H, m), 7,06-7,21 (5H, m), 7,50-7,53 (1H, m).

Ejemplo 192

[Fórmula química 1040]





Primera etapa

El compuesto 192-b se sintetizó de acuerdo con el método descrito en Chem. Pharm. Bull. 55, 328-333 (2007).

Segunda etapa

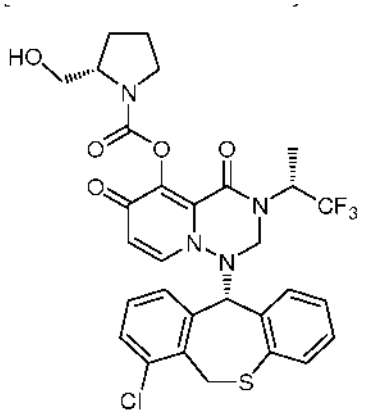
A una solución en piridina (1 ml) del compuesto 192-b (78,0 mg, 0,273 mmol) se le añadió el compuesto 98-a (51,0 mg, 0,098 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 horas, a 50 °C durante 3 horas y a 70 °C durante 7 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), la mezcla se lavó con agua (5 ml) y ácido clorhídrico (2 M, 5 ml) y la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante del compuesto 192-c se usó en una reacción posterior sin purificación.

Tercera etapa

A una solución en etanol (0,5 ml) del producto en bruto del compuesto 192-c obtenido en la segunda etapa se le añadió ácido clorhídrico concentrado (0,050 ml) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua (20 ml) y la mezcla se extrajo con cloroformo, después la capa orgánica se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 80 % → 100 %) y el producto resultante se convirtió en un polvo con acetato de etilo-éter etílico para obtener el compuesto del ejemplo 192 (39,7 mg, 65 %) en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 6,9 Hz), 3,02-3,70 (5H, m), 3,80-4,25 (4H, m), 4,32 (1H, m), 4,47 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,94 (1H, m), 5,18 (1H, m), 5,30 (1H, m), 5,60 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,97 (1H, m), 6,75-7,25 (5H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,8 Hz).
EM: m/z = 623,15 $[M]^+$.

Ejemplo 193

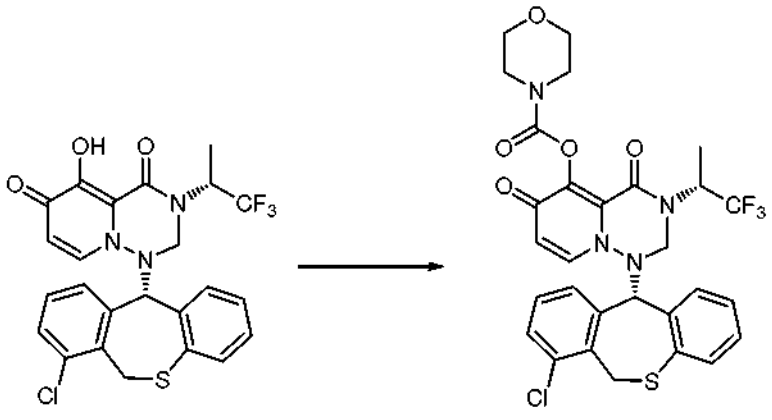
[Fórmula química 1041]



De acuerdo con el ejemplo 192, el compuesto del ejemplo 193 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, d, J = 8,1 Hz), 1,80-2,20 (4H, m), 3,50-4,20 (6H, m), 4,20-4,80 (3H, m), 4,92 (1H, m), 5,19 (1H, m), 5,56 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 14,1 Hz), 5,97 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,60-7,26 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,4 Hz).
EM: m/z = 649,20 $[M]^+$.

Ejemplo 194

[Fórmula química 1042]



98-a

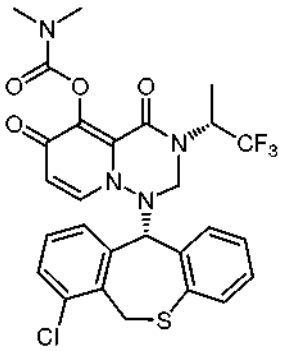
194

A una solución en piridina (1,0 ml) del compuesto 98-a (50 mg, 0,10 mmol) se le añadió cloruro de morfolin-4-carbonilo (43 mg, 0,29 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 10 horas. A continuación, a la solución de

reacción se le añadió una solución acuosa de HCl 2 N y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. A los extractos combinados se les añadió sulfuro sódico para secarlos, después el disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (97 : 3, v/v). Una fracción objetiva se concentró y se lavó usando éter diisopropílico para obtener 49 mg del compuesto del ejemplo 194 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, 7,1 Hz), 3,60-3,81 (8H, m), 4,30 (1H, d, J = 14,3 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,89 (1H, d, J = 14,8 Hz), 5,19 (1H, s), 5,48-5,62 (2H, m), 5,93 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,95-7,24 (7H, m), 7,52 (1H, d, J = 7,5 Hz).
EM: m/z = 635 $[M+H]^+$.

Ejemplo 195

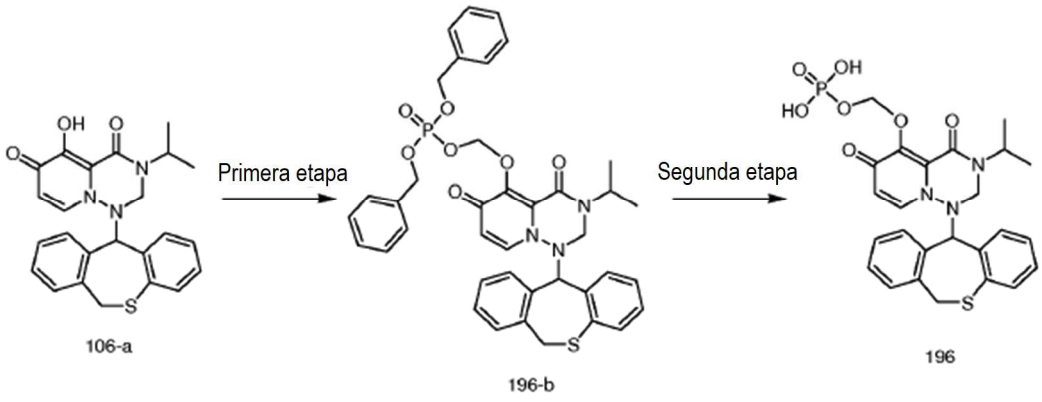
[Fórmula química 1043]



De acuerdo con el ejemplo 194, el compuesto del ejemplo 195 se sintetizó por el mismo procedimiento.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, d, 6,5 Hz), 2,97-3,18 (6H, m), 4,29 (1H, d, J = 13,73 Hz), 4,44 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,89 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,21 (1H, s a), 5,47-5,62 (2H, m), 5,94 (1H, s a), 6,97-7,24 (7H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,9 Hz).
EM: m/z = 593 $[M+H]^+$.

Ejemplo 196, Ejemplo 196-b

[Fórmula química 1044]



Primera etapa

El compuesto 106-a (140 mg, 0,323 mmol) se disolvió en DMF (2 ml) y se añadió una solución en DMF (1,0 ml) de carbonato potásico (89 mg, 0,646 mmol) y clorometil fosfato de dibencilo (158 mg, 0,484 mmol) a 0 °C en corriente de nitrógeno. La solución de reacción mezclada se agitó a temperatura ambiente durante 1 semana y se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secaron con sulfato sódico, después se filtraron y concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol = 50 : 1) para obtener el compuesto del ejemplo 196-b.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,01 (6H, dd, J = 8,90, 6,88 Hz), 3,58 (1H, d, J = 13,09 Hz), 4,21 (1H, d, J = 13,09 Hz), 4,61-4,73

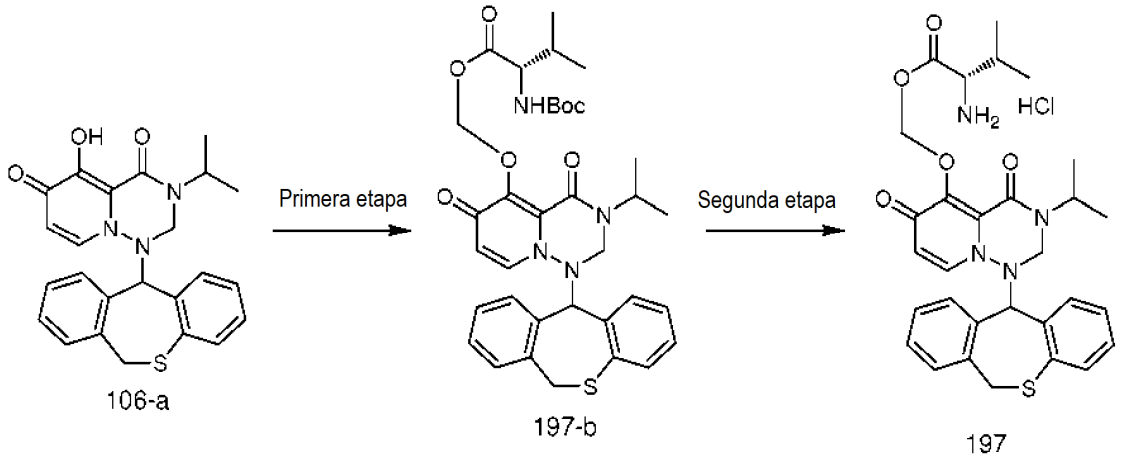
(2H, m), 5,01-5,10 (5H, m), 5,63 (1H, d, J = 13,26 Hz), 5,77 (1H, dd, J = 13,26, 5,37 Hz), 5,87-5,95 (2H, m), 6,81-6,85 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,13-7,42 (15H, m).

Segunda etapa

El compuesto 196-b (60 mg, 0,083 mmol) se disolvió en un disolvente mezclado de THF (2 ml) y metanol (2 ml) y se añadió paladio-carbono al 10 % (10 mg). En corriente de hidrógeno, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se filtró con celite. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para obtener el compuesto objetivo del ejemplo 196. (18 mg, 40 %).
RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 1,01 (6H, dd, J = 14,64, 6,86 Hz), 3,90 (1H, d, J = 13,27 Hz), 4,32 (1H, d, J = 13,57 Hz), 4,59-4,71 (1H, m), 5,01 (1H, d, J = 13,42 Hz), 5,43-5,62 (4H, m), 6,17 (1H, d, J = 7,63 Hz), 6,80-6,89 (1H, m), 6,91-6,99 (1H, m), 7,07-7,14 (2H, m), 7,27 (1H, t, J = 6,63 Hz), 7,38-7,52 (4H, m).

Ejemplo 197, Ejemplo 197-b

[Fórmula química 1045]



Primera etapa

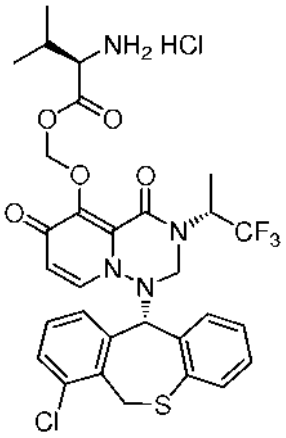
A una solución en acetona (3 ml) de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-metilbutanoato de (S)-clorometilo (138 mg, 0,519 mmol) se le añadió yoduro sódico (390 mg, 2,6 mmol) a temperatura ambiente en corriente de nitrógeno y la mezcla se agitó durante 20 horas. Después de la filtración, el filtrado se concentró a presión reducida, se añadió una solución acuosa al 10 % de tiosulfato sódico al residuo y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (30 ml). La capa orgánica se lavó con agua, se secó con sulfato sódico y se filtró, después se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en acetona (0,5 ml), se añadieron el compuesto 106-a (100 mg, 0,231 mmol) y carbonato de cesio (169 mg, 0,52 mmol) a la mezcla, se agitó durante 30 minutos en acetona (2,5 ml) en corriente de nitrógeno con enfriamiento en hielo. Esta mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y se concentró a presión reducida y después se añadió agua. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico, después se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (cloroformo-metanol = 50 : 1) para obtener el compuesto del ejemplo 197-b. (130 mg, 85 %)
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 0,90-1,11 (12H, m), 1,44 (9H, d, J = 9,00 Hz), 2,20-2,41 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 13,27 Hz), 4,27-4,43 (2H, m), 4,76-4,86 (2H, m), 5,10-5,29 (2H, m), 5,68 (1H, dd, J = 13,27, 2,44 Hz), 5,81-6,17 (3H, m), 6,80-6,94 (2H, m), 7,03-7,15 (2H, m), 7,20-7,44 (5H, m).
EM: m/z = 668,05 $[M+H]^+$.

Segunda etapa

El compuesto 197-b (130 mg, 0,196 mmol) se disolvió en acetato de etilo (4 ml), se añadió una solución en ácido clorhídrico 4 N de acetato de etilo (4 ml, 16,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3 horas. Después de concentrarlo a presión reducida, el residuo se diluyó con éter y el sólido se filtró para obtener clorhidrato del compuesto del ejemplo 197. (85 mg, 72,3 %)
RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 0,96-1,05 (11H, m), 2,22-2,28 (1H, m), 3,90 (2H, d, J = 12,36 Hz), 4,28 (1H, d, J = 13,73 Hz), 4,55-4,65 (1H, m), 4,90-4,99 (1H, m), 5,30 (1H, d, J = 7,42 Hz), 5,63 (1H, d, J = 13,46 Hz), 5,86-5,89 (4H, m), 6,87-6,96 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,44-7,49 (3H, m), 8,42 (3H, s). EM: m/z = 563,25 $[M+H]^+$.

Ejemplo 198

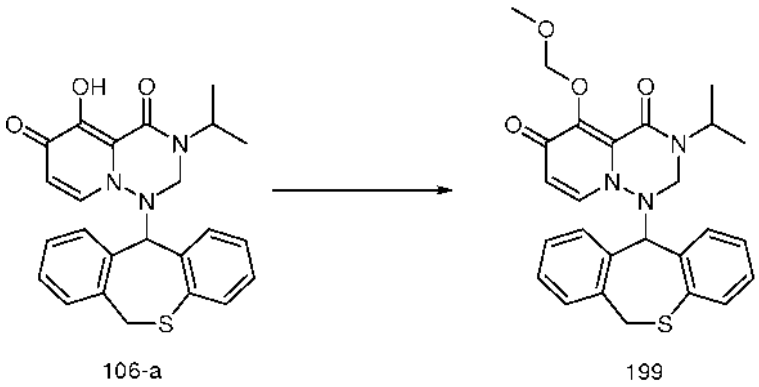
[Fórmula química 1046]



De acuerdo con el ejemplo 197, el compuesto del ejemplo 198 se sintetizó por el mismo procedimiento. EM: m/z = 651 $[M+H]^+$.

Ejemplo 199

[Fórmula química 1047]

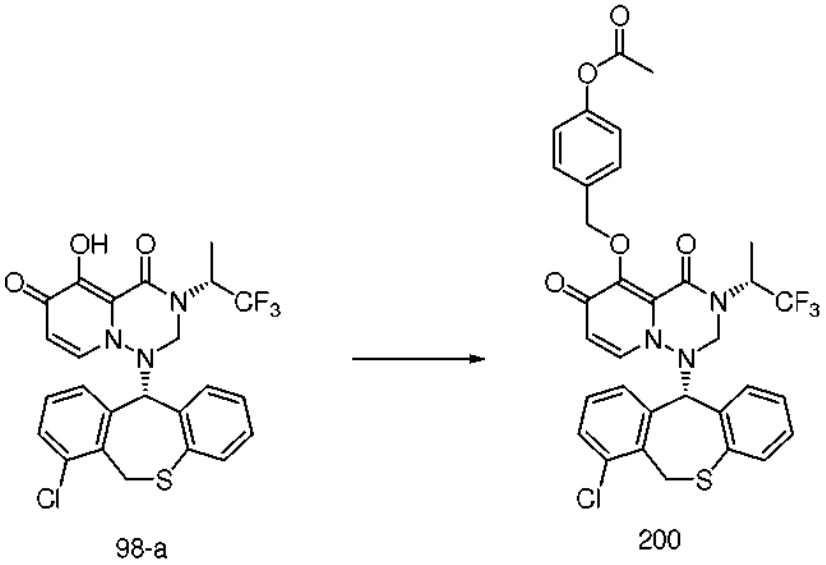


106-a 199

Una solución en DMF (1 ml) del compuesto 106-a (33 mg, 0,076 mmol) y trietilamina (24 mg, 0,235 mmol) se enfrió a entre 1 y 3 °C y se añadió metil éter de clorometilo (12,6 mg, 0,157 mmol) gota a gota mientras se mantenía la misma temperatura. Después de agitar la solución de reacción a la misma temperatura durante 30 minutos, se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico, después el disolvente se eliminó por destilación. El sólido resultante se lavó con etilo-éter diisopropílico para obtener 22 mg del compuesto del ejemplo 199.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,08 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,11 (3H, d, J = 7,2 Hz), 3,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,64 (3H, s), 4,32 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,77-4,85 (2H, m), 5,14 (1H, s), 5,32 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,50 (1H, d, J = 6,0 Hz), 5,70 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,90 (1H, d, J = 6,9 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,18-7,28 (3H, m), 7,33-7,43 (2H, m).

Ejemplo 200

[Fórmula química 1048]



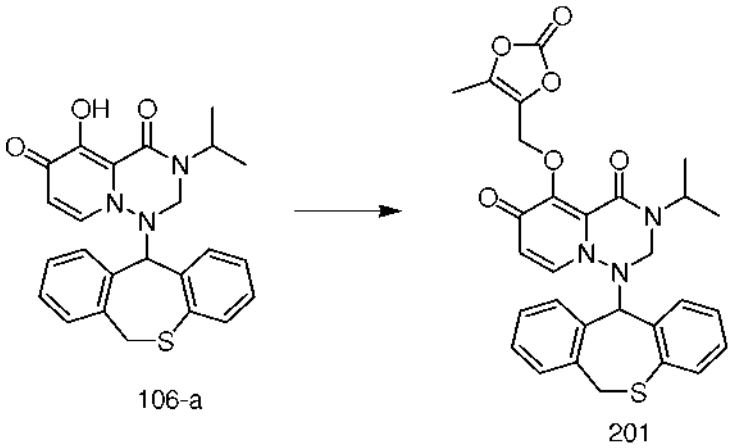
98-a

200

Una solución en DMF (1 ml) de acetato de 4-(hidroximetil)fenilo (53 mg, 0,287 mmol) y yoduro sódico (72 mg, 0,48 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió carbonato potásico (66 mg, 0,48 mmol) y el compuesto 98-a (50 mg, 0,0958 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a la misma temperatura durante 5 horas. La solución de reacción se diluyó con acetato de etilo (10 ml), y se añadió agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo. El extracto se lavó tres veces con agua y se secó con sulfato sódico y el disolvente se eliminó por destilación. El producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con acetato de etilo y, después, con acetato de etilo-metanol (7 : 3, v/v). La concentración de una fracción objetiva proporcionó 34 mg del compuesto del ejemplo 200 en forma de un sólido.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,28 (3H, s), 4,29 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,38 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,81 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,08 (1H, s), 5,45 (1H, d, J = 10,8 Hz), 5,52-5,61 (2H, m), 5,87 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,73-6,79 (1H, m), 7,04-7,20 (7H, m), 7,51 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ejemplo 201

[Fórmula química 1049]



106-a

201

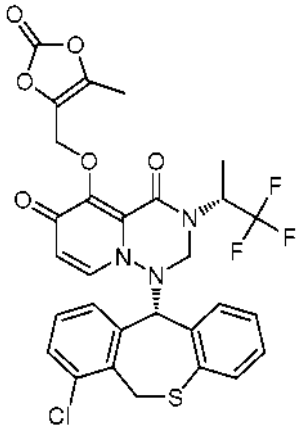
Primera etapa

El compuesto 106-a (80,0 mg, 0,185 mmol) sintetizado de acuerdo con el ejemplo y 4-(clorometil)-5-metil-1,3-dioxol-

2-ona (41,1 mg, 0,277 mmol) se disolvieron en DMF (1 ml), se añadió carbonato potásico (93,0 mg, 0,673 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 2 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, la mezcla se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y se secó con sulfato sódico. El disolvente se eliminó por destilación a presión reducida y el producto en bruto resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice y se eluyó con cloroformo-metanol (95 : 5, v/v). Se añadió diclorometano-éter dietílico y la mezcla se solidificó para obtener 60 mg del compuesto del ejemplo 201 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H (DEMO-d_6) δ: 1,00 (6H, s), 2,10 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,25 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,59 (1H, m), 4,90-5,04 (3H, m), 5,27 (1H, s), 5,62 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,83 (1H, d, J = 4,9 Hz), 6,91-7,44 (9H, m).
EM: m/z = 546 $[M+H]^+$.

Ejemplo 202

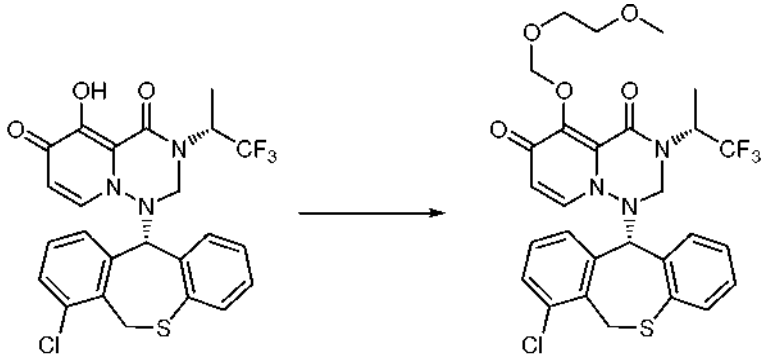
[Fórmula química 1050]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, d, J = 7,2 Hz), 2,18 (3H, s), 4,33 (1H, d, J = 13,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,86 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,15 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,17 (1H, s), 5,35 (1H, d, J = 13,8 Hz), 5,48-5,59 (2H, m), 5,94 (1H, d, J = 13,8 Hz), 6,77 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07-7,26 (5H, m), 7,50-7,53 (1H, m).

Ejemplo 203

[Fórmula química 1051]



98-a

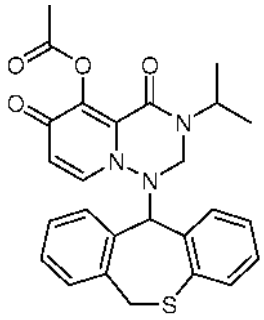
203

Una solución en DMF (1,0 ml) del compuesto 98-a (50 mg, 0,10 mmol) se enfrió en hielo y se añadió trietilamina (0,040 ml, 0,29 mmol) y 1-(clorometoxi)-2-metoxietano (24 mg, 0,19 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora con enfriamiento en hielo, después se agitó a temperatura ambiente durante una noche. A continuación, a la solución de reacción se le añadió agua y acetato de etilo, la capa de acetato de etilo se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua y salmuera y después se añadió sulfuro sódico para secarlos. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. Los materiales se eluyeron primero con cloroformo y, después, con cloroformo-metanol (97 : 3,

v/v). Una fracción objetiva se concentró y se lavó usando éter diisopropílico para obtener 18 mg del compuesto del ejemplo 203 en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, d, 7,6 Hz), 3,36 (3H, s), 3,51-3,55 (2H, m), 3,93-4,00 (2H, m), 4,32 (1H, d, 14,2 Hz), 4,43 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,88 (1H, d, J = 12,8 Hz), 5,14 (1H, s), 5,55-5,66 (3H, m), 5,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 6,73-6,85 (2H, m), 7,09-7,22 (5H, m), 7,53 (1H, d, J = 8,9 Hz).
EM: m/z = 610 $[M+H]^+$.

Ejemplo 204

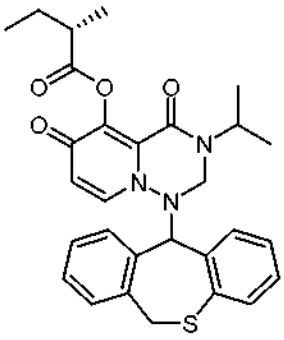
[Fórmula química 1052]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,06 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,09 (3H, d, J = 7,1 Hz), 2,43 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,70-4,86 (2H, m), 5,14 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,94 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,81-6,92 (2H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,15-7,26 (3H, m), 7,32-7,44 (2H, m).
EM: m/z = 476 $[M+H]^+$.

Ejemplo 205

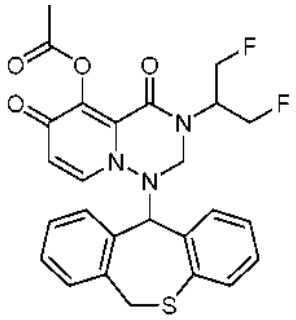
[Fórmula química 1053]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,02-1,15 (9H, m), 1,39 (3H, d, J = 6,9 Hz), 1,58-1,72 (1H, m), 1,90-2,05 (1H, m), 2,71-2,84 (1H, m), 3,59 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,9 Hz), 4,69-4,90 (2H, m), 5,15 (1H, s), 5,70 (1H, d, J = 12,9 Hz), 5,86-5,98 (1H, m), 6,76-6,99 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,15-7,29 (3H, m), 7,32-7,44 (2H, m).
EM: m/z = 518 $[M+H]^+$.

Ejemplo 206

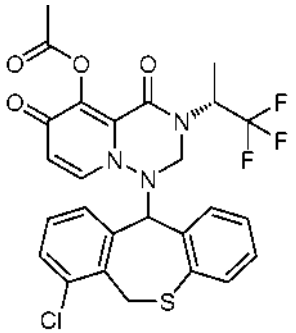
[Fórmula química 1054]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,41 (3H, s), 3,58 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,41-4,87 (6H, m), 5,07 (1H, d, J = 13,2 Hz), 5,26 (1H, s), 5,65 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,80-6,92 (2H, m), 7,04-7,10 (2H, m), 7,25-7,45 (5H, m).
EM: m/z = 512 $[M+H]^+$.

Ejemplo 207

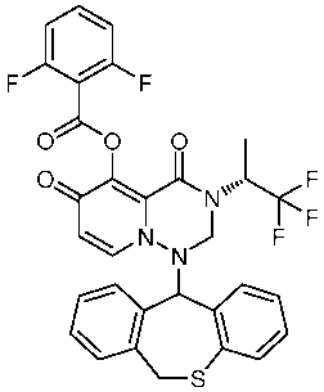
[Fórmula química 1055]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,20 (3H, d, J = 7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 4,32 (1H, d, J = 13,9 Hz), 4,46 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,3 Hz), 5,16 (1H, s), 5,45-5,58 (1H, m), 5,61 (1H, d, J = 13,9 Hz), 5,97 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,80-6,94 (2H, m), 7,05-7,13 (3H, m), 7,15-7,24 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 7,8 Hz).
EM: m/z = 564 $[M+H]^+$.

Ejemplo 208

[Fórmula química 1056]

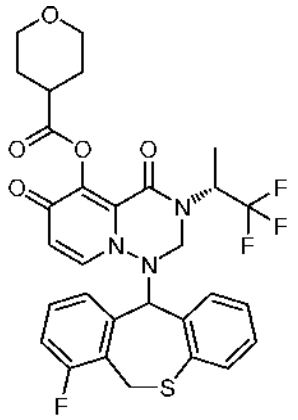


RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, d, J = 7,3 Hz), 3,63 (1H, d, J = 13,4 Hz), 4,48 (1H, d, J = 13,1 Hz), 4,95 (1H, d, J = 13,0 Hz), 5,17 (1H, s), 5,44-5,58 (1H, m), 5,65 (1H, d, J = 13,0 Hz), 6,02 (1H, d, J = 7,9 Hz), 6,90-7,61 (12H, m).

EM: m/z = 628 $[M+H]^+$.

Ejemplo 209

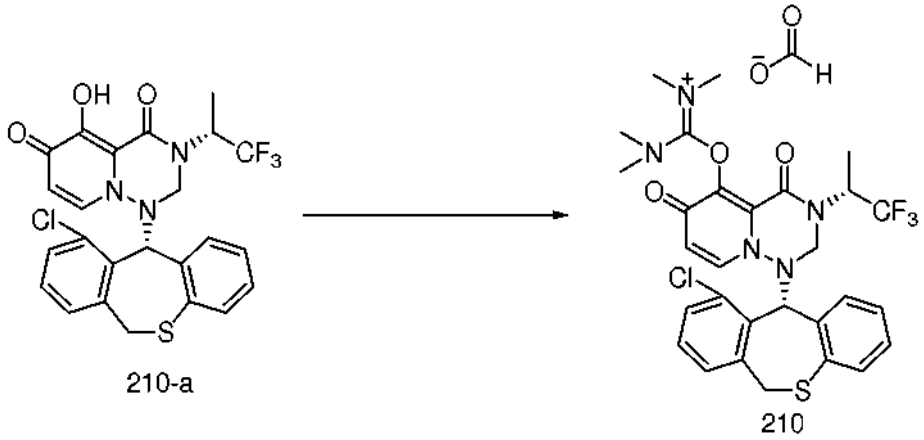
[Fórmula química 1057]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, d, J = 7,4 Hz), 1,99-2,15 (4H, m), 2,93-3,06 (1H, m), 3,47-3,58 (2H, m), 4,01-4,16 (3H, m), 4,45 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,93 (1H, d, J = 13,5 Hz), 5,18 (1H, s), 5,35 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,43-5,56 (1H, m), 5,95 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,82-7,02 (3H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,19-7,26 (3H, m). EM: m/z = 618 $[M+H]^+$.

Ejemplo 210

[Fórmula química 1058]



210-a

210

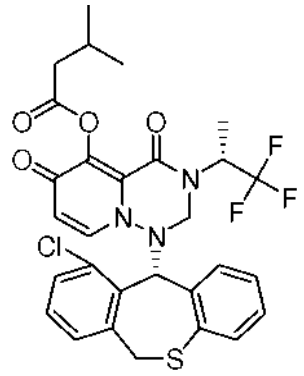
Etapa

Al compuesto 210-a (101 mg, 0,193 mmol) se le añadió dimetilformamida (1 ml), HATU (50 mg, 0,148 mmol) y N-metilmorfolina (0,041 ml, 0,370 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se purificó por CLEM preparativa (método 14) para obtener el compuesto del ejemplo 210 (50 mg, rendimiento del 51 %).

RMN ^1H (DEMO-d_6) δ: 7,53 (s, 1H), 7,47 (s, 3H), 7,20 (s, 2H), 6,99 (s, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,61 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 5,24 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,04 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,10 (s, 6H), 3,05 (s, 6H), 1,09 (s, 3H).
EM: m/z = 620 $[M+H]^+$. TR = 1,73 min.

Ejemplo 211

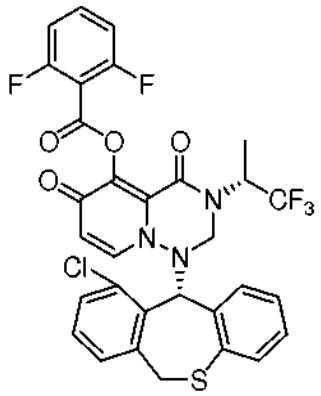
[Fórmula química 1059]



EM: m/z = 645 $[M+H]^+$. TR=2,53 min.

Ejemplo 212

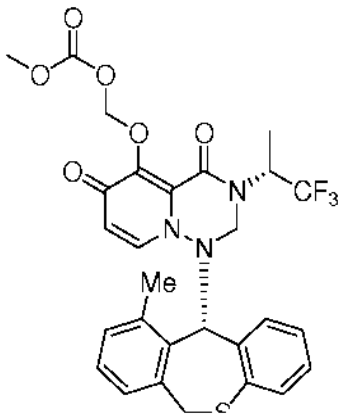
[Fórmula química 1060]



EM: m/z = 662 $[M+H]^+$. TR=2,35 min.

Ejemplo 213

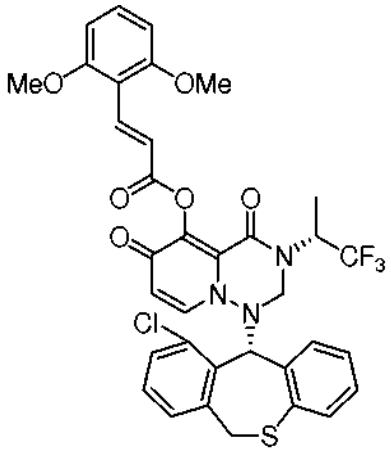
[Fórmula química 1061]



EM: m/z = 590 $[M+H]^+$. TR=2,17 min.

Ejemplo 214

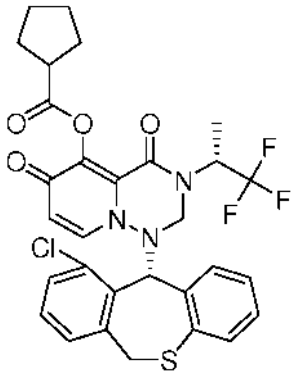
[Fórmula química 1062]



EM: m/z = 712 $[M+H]^+$. TR=2,52 min.

Ejemplo 215

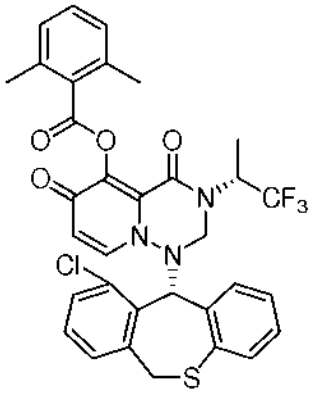
[Fórmula química 1063]



EM: m/z = 618 $[M+H]^+$. TR=2,56 min.

Ejemplo 216

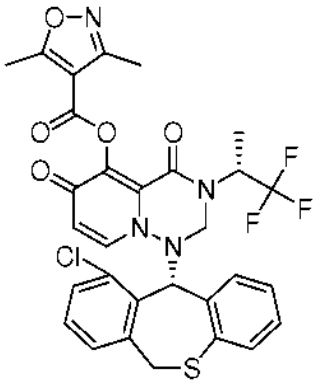
[Fórmula química 1064]



EM: m/z = 654 $[M+H]^+$. TR=2,71 min.

Ejemplo 217

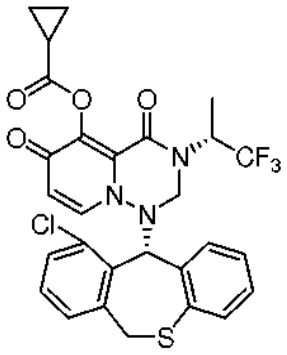
[Fórmula química 1065]



EM: m/z = 645 $[M+H]^+$. TR=2,35 min.

Ejemplo 218

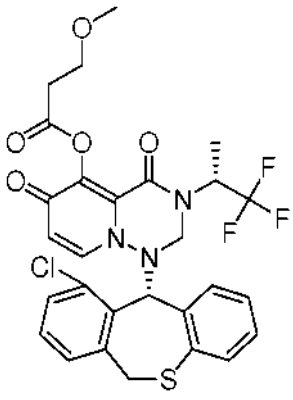
[Fórmula química 1066]



EM: m/z = 590 $[M+H]^+$. TR=2,19 min.

Ejemplo 219

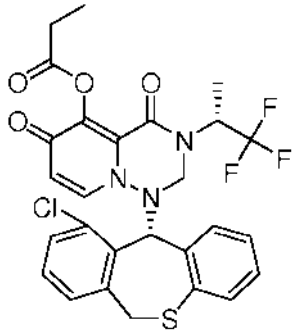
[Fórmula química 1067]



EM: m/z = 608 $[M+H]^+$. TR=2,17 min.

Ejemplo 220

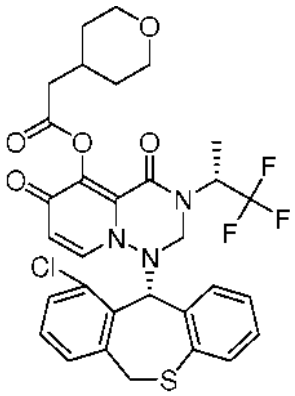
[Fórmula química 1068]



EM: m/z = 578 $[M+H]^+$. TR=2,23 min.

Ejemplo 221

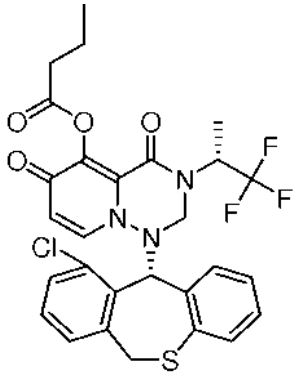
[Fórmula química 1069]



EM: m/z = 648 $[M+H]^+$. TR=2,24 min.

Ejemplo 222

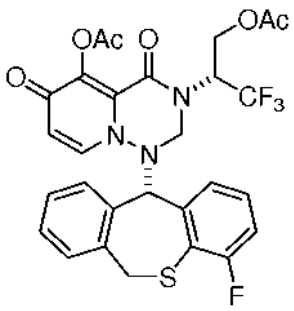
[Fórmula química 1070]



EM: m/z = 592 $[M+H]^+$. TR=2,38 min.

Ejemplo 223

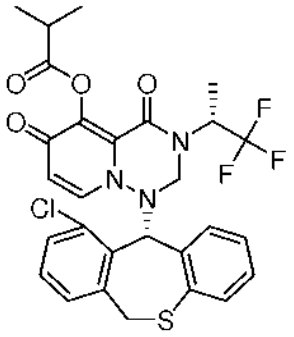
[Fórmula química 1071]



EM: m/z = 606 $[M+H]^+$. TR=2,10 min.

Ejemplo 224

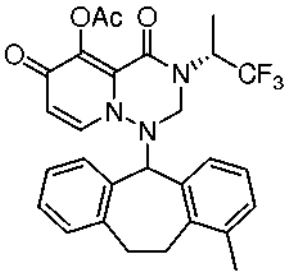
[Fórmula química 1072]



EM: m/z = 592 $[M+H]^+$. TR=2,38 min.

Ejemplo 225

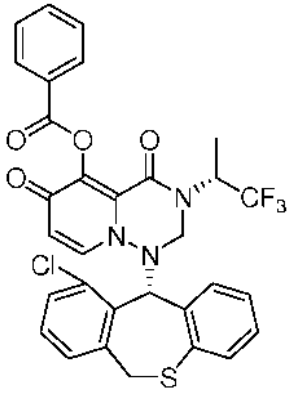
[Fórmula química 1073]



EM: m/z = 526 $[M+H]^+$. TR=2,27 min.

Ejemplo 226

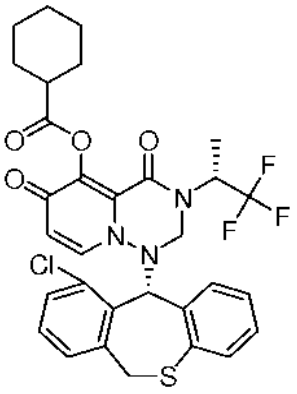
[Fórmula química 1074]



EM: m/z = 626 $[M+H]^+$. TR=2,38 min.

Ejemplo 227

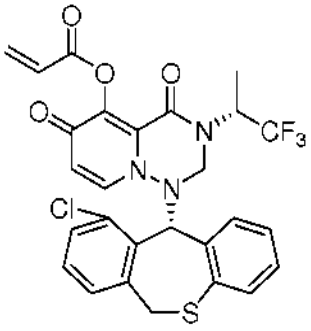
[Fórmula química 1075]



EM: m/z = 632 $[M+H]^+$. TR=2,69 min.

Ejemplo 228

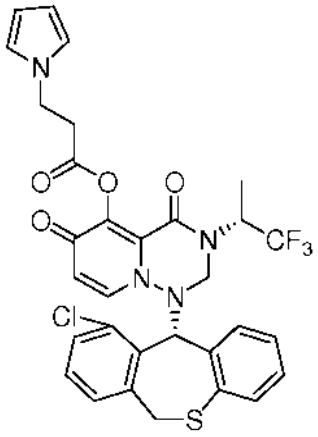
[Fórmula química 1076]



EM: m/z = 576,11 $[M+H]^+$.

Ejemplo 229

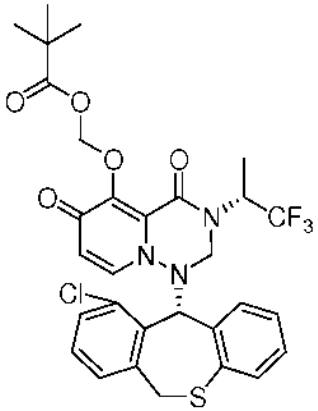
[Fórmula química 1077]



EM: m/z = 643,88 $[M+H]^+$.

Ejemplo 230

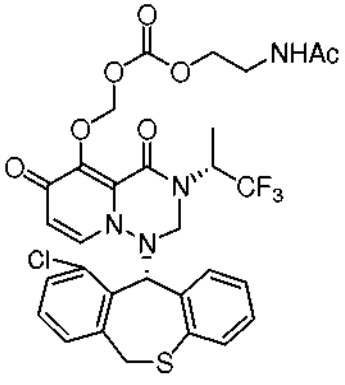
[Fórmula química 1078]



EM: m/z = 636,88 $[M+H]^+$.

Ejemplo 231

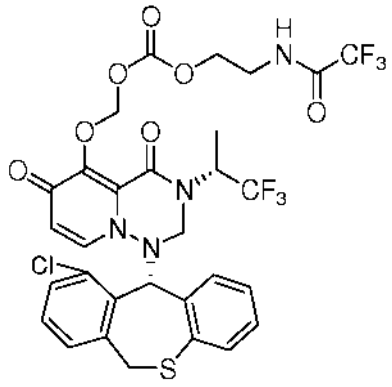
[Fórmula química 1079]



EM: m/z = 681,26 $[M+H]^+$.

Ejemplo 232

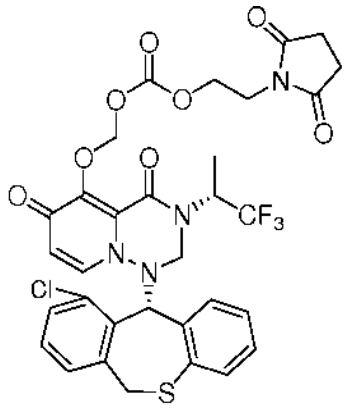
[Fórmula química 1080]



EM: m/z = 735,19 $[M+H]^+$.

Ejemplo 233

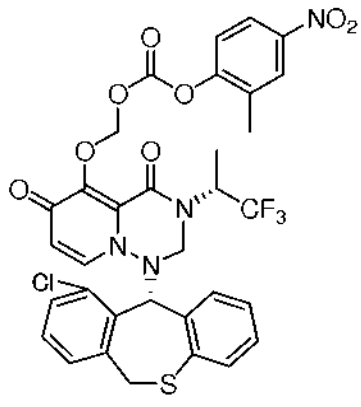
[Fórmula química 1081]



EM: m/z = 721,22 $[M+H]^+$.

Ejemplo 234

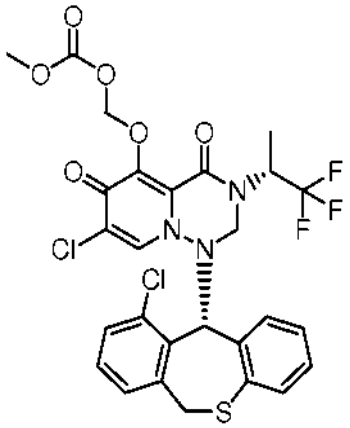
[Fórmula química 1082]



EM: m/z = 731,19 $[M+H]^+$.

Ejemplo 235

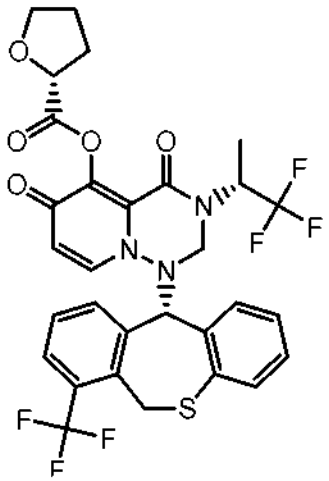
[Fórmula química 1083]



RMN ^1H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 3,65 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 4,39 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,52 (m, 1H), 5,63 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 5,88 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 6,00 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 7,14-7,19 (m, 2H), 7,27-7,38 (m, 3H), 7,52 (s, 1H).
EM: m/z = 644,2 $[M+H]^+$.

Ejemplo 236

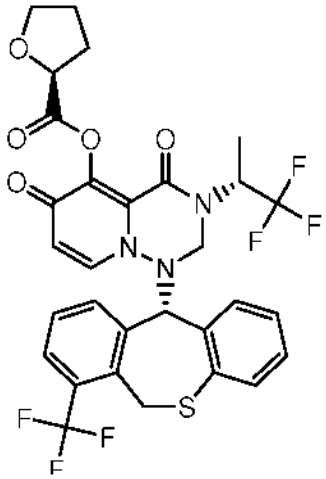
[Fórmula química 1084]



EM: m/z = 654 $[M+H]^+$.

Ejemplo 237

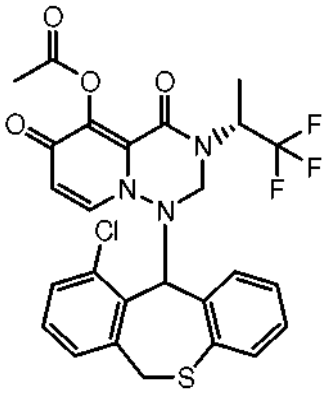
[Fórmula química 1085]



EM: m/z = 654 $[M+H]^+$.

Ejemplo 238

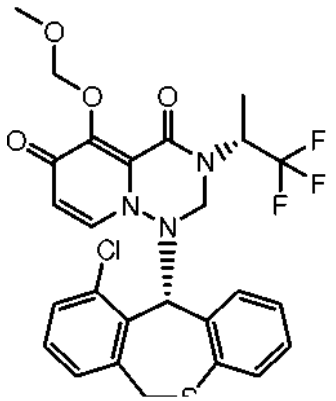
[Fórmula química 1086]



EM: m/z = 564,15 $[M+H]^+$.

Ejemplo 239

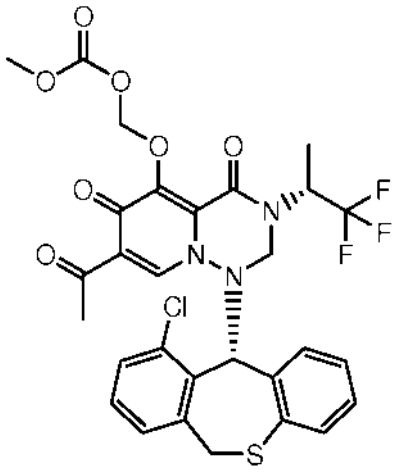
[Fórmula química 1087]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,09 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,55 (s, 3H), 3,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,26 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 5,51-5,70 (m, 3H), 5,89-5,95 (m, 2H), 6,84-6,89 (m, 2H), 7,07-7,20 (m, 3H), 7,26-7,37 (m, 3H).

Ejemplo 240

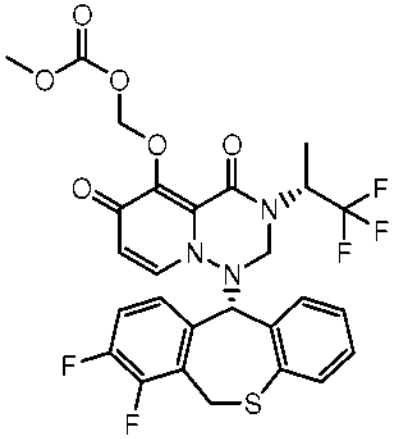
[Fórmula química 1088]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,10 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,63 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 4,41 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,87 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,47-5,58 (m, 1H), 5,68 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 5,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 6,01 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,05-7,15 (m, 2H), 7,25-7,38 (m, 3H), 7,93 (s, 1H).

Ejemplo 241

[Fórmula química 1089]



RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,21 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,83 (s, 3H), 4,11 (d, J = 13,7 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 5,40 (dd, J = 13,7, 2,6 Hz, 1H), 5,49-5,59 (m, 1H), 5,87 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,93-5,96 (m, 2H), 6,79 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 6,97 (dd, J = 8,7, 4,3 Hz, 1H), 7,04-7,15 (m, 3H), 7,26 (d, J = 4,7 Hz, 1H).

A continuación se describen las condiciones de medición de la CLEM de los compuestos de los ejemplos de referencia y los ejemplos.

1) Condiciones para el caso donde no se especifica expresamente;

Columna: ACQUITY UPLC(R)BEH Cl 8 (1,7 µm i.d. 2,1 x 50 mm) (Waters)
Velocidad de caudal: 0,8 ml/min.
Longitud de onda de detección de UV: 254 nm
Fase móvil: una solución acuosa que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [A], una solución de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [B]
Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 10 % al 100 % de disolvente [B] durante 3,5 minutos y el 100 % del disolvente [B] se retuvo durante 0,5 minutos.

2) Método 6;

Columna: Gemini-NX (5 µm, i.d. 4,6 x 50 mm) (Phenomenex)
Velocidad de caudal: 3 ml/min.
Longitud de onda de detección de UV: 254 nm
Fase móvil: una solución acuosa que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [A], una solución de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [B]
Gradiente: se realizó un gradiente lineal del 5 % al 100 % de disolvente [B] durante 3,5 minutos y el 100 % del disolvente [B] se retuvo durante 0,5 minutos.

3) Método 14;

Columna: Gemini-NX (Cl8, 5 µm, AXIA Packed, i.d. 21,2 x 50 mm) (Phenomenex)
Velocidad de caudal: 25 ml/min.
Longitud de onda de detección de UV: 254 nm
Fase móvil: una solución acuosa que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [A], una solución de acetonitrilo que contenía ácido fórmico al 0,1 % para [B]

Gradiente:

Gradiente reducido (6 min): se realizó un gradiente lineal de X % a Y % de disolvente [B] durante 4 minutos y el 100 % del disolvente [B] se retuvo durante 1 minuto.

Compuesto intermedio i-7: X = 35, Y = 55
Compuesto intermedio i-10: X = 30, Y = 50
Compuesto intermedio i-14: = 30, Y = 50

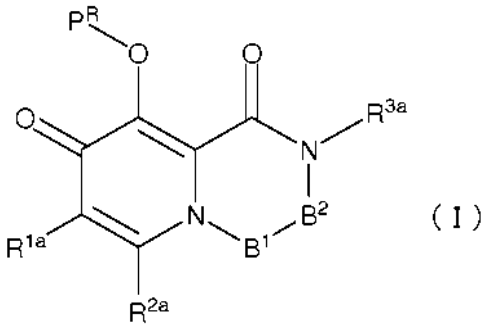
Ejemplo 210: X = 20, Y = 40

Gradiente estándar (7 min): se realizó un gradiente lineal del 10 % al 100 % del disolvente [B] durante 5 minutos y el 100 % del disolvente [B] se retuvo durante 1 minuto.

Además, las siguientes combinaciones de sustituyentes también pueden sintetizarse por el método descrito en los anteriores ejemplos de referencia y ejemplos y son una realización preferible de la presente invención.

Compuestos en los que, en la siguiente fórmula(I):

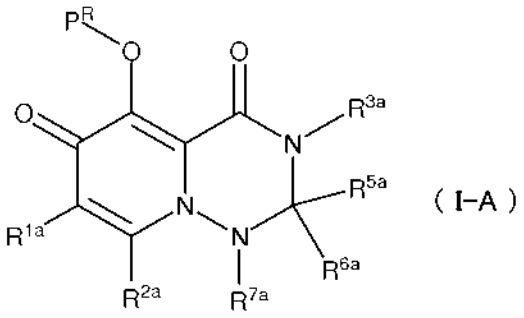
[Fórmula química 1090]



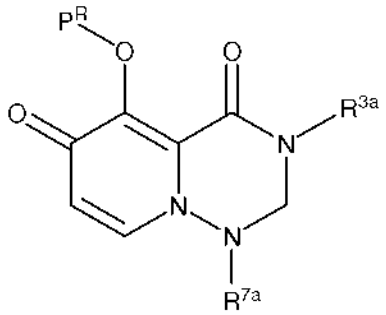
(I)

las combinaciones de R^{3a} y R^{7a} de las siguientes fórmulas (I-A) y (I-B):

[Fórmula química 1091]



(I–A)



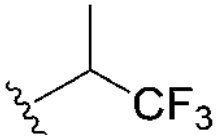
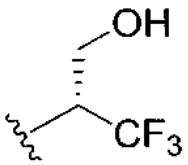
(I–B)

(donde P^R es el mismo que el del artículo 1)
se seleccionan entre las siguientes tablas 15 a 20, respectivamente.

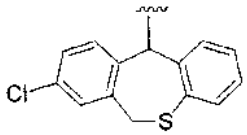
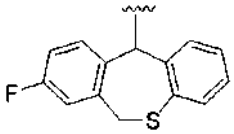
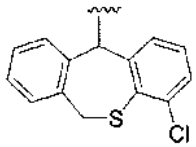
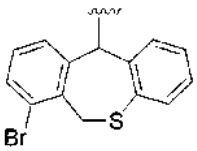
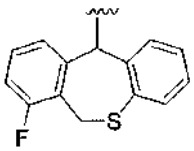
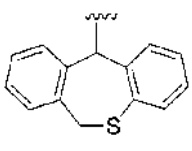
Combinaciones de (R^{3a}, R^{7a})
(R3-1, R7-1), (R3-1, R7-2), (R3-1, R7-3), (R3-1, R7-4), (R3-1, R7-5), (R3-1, R7-6), (R3-1, R7-7), (R3-1, R7-8), (R3-1, R7-9), (R3-1, R7-10), (R3-1, R7-11), (R3-1, R7-12), (R3-1, R7-13), (R3-1, R7-14), (R3-1, R7-15),R3-1, R7-16), (R3-1, R7-17), (R3-1, R7-18), (R3-1, R7-19), (R3-1, R7-20), (R3-1, R7-21), (R3-1, R7-22), (R3-1, R7-23), (R3-1, R7-24), (R3-1, R7-25), (R3-1, R7-26), (R3-1, R7-27), (R3-1, R7-28), (R3-1, R7-29), (R3-1, R7-30), (R3-1, R7-31), (R3-1, R7-32), (R3-1, R7-33), (R3-1, R7-34), (R3-1, R7-35), (R3-1, R7-36), (R3-1, R7-37), (R3-1, R7-38), (R3-1, R7-39), (R3-1, R7-40), (R3-1, R7-41), (R3-1, R7-42), (R3-1, R7-43), (R3-1, R7-44), (R3-1, R7-45), (R3-1, R7-46), (R3-1, R7-47), (R3-1, R7-48), (R3-1, R7-49), (R3-1, R7-50), (R3-1, R7-51), (R3-1, R7-52), (R3-1, R7-53), (R3-1, R7-54), (R3-1, R7-55), (R3-1, R7-56), (R3-1, R7-57), (R3-1, R7-58), (R3-1, R7-59), (R3-1, R7-60), (R3-1, R7-61), (R3-1, R7-62), (R3-1, R7-63), (R3-1, R7-64), (R3-1, R7-65), (R3-1, R7-66), (R3-1, R7-67), (R3-1, R7-68), (R3-1, R7-69), (R3-1, R7-70), (R3-1, R7-71), (R3-1, R7-72), (R3-1, R7-73), (R3-1, R7-74), (R3-1, R7-75), (R3-1, R7-76), (R3-1, R7-77),
(R3-2, R7-1), (R3-2, R7-2), (R3-2, R7-3), (R3-2, R7-4), (R3-2, R7-5), (R3-2, R7-6), (R3-2, R7-7), (R3-2, R7-8), (R3-2, R7-9), (R3-2, R7-10), (R3-2, R7-11), (R3-2, R7-12), (R3-2, R7-13), (R3-2, R7-14), (R3-2, R7-15), (R3-2, R7-16), (R3-2, R7-17), (R3-2, R7-18), (R3-2, R7-19), (R3-2, R7-20), (R3-2, R7-21), (R3-2, R7-22), (R3-2, R7-23), (R3-2, R7-24), (R3-2, R7-25), (R3-2, R7-26), (R3-2, R7-27), (R3-2, R7-28), (R3-2, R7-29), (R3-2, R7-30), (R3-2, R7-31), (R3-2, R7-32), (R3-2, R7-33), (R3-2, R7-34), (R3-2, R7-35), (R3-2, R7-36), (R3-2, R7-37), (R3-2, R7-38), (R3-2, R7-39), (R3-2, R7-40), (R3-2, R7-41), (R3-2, R7-42), (R3-2, R7-43), (R3-2, R7-44), (R3-2, R7-45), (R3-2, R7-46), (R3-2, R7-47), (R3-2, R7-48), (R3-2, R7-49), (R3-2, R7-50), (R3-2, R7-51), (R3-2, R7-52), (R3-2, R7-53), (R3-2, R7-54), (R3-2, R7-55), (R3-2, R7-56), (R3-2, R7-57), (R3-2, R7-58), (R3-2, R7-59), (R3-2, R7-60), (R3-2, R7-61), (R3-2, R7-62), (R3-2, R7-63), (R3-2, R7-64), (R3-2, R7-65), (R3-2, R7-66), (R3-2, R7-67), (R3-2, R7-68), (R3-2, R7-69), (R3-2, R7-70),

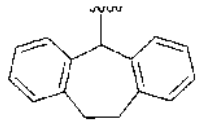
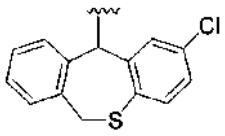
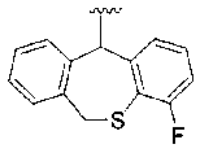
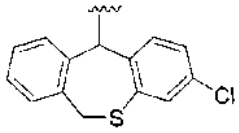
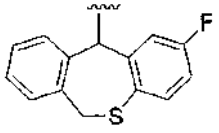
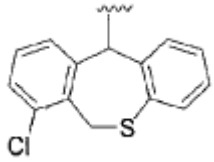
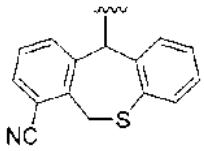
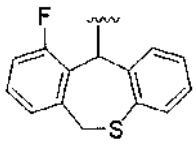
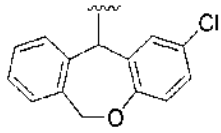
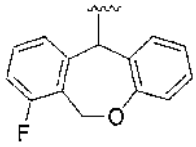
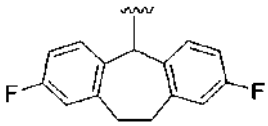
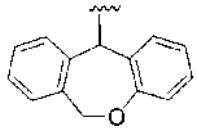
(R3-2, R7-71), (R3-2, R7-72), (R3-2, R7-73), (R3-2, R7-74), (R3-2, R7-75), (R3-2, R7-76), (R3-2, R7-77), (R3-3, R7-1), (R3-3, R7-2), (R3-3, R7-3), (R3-3, R7-4), (R3-3, R7-5), (R3-3, R7-6), (R3-3, R7-7), (R3-3, R7-8),(R3-3, R7-9), (R3-3, R7-10), (R3-3, R7-11), (R3-3, R7-12), (R3-3, R7-13), (R3-3, R7-14), (R3-3, R7-15), (R3-3, R7-16), (R3-3, R7-17), (R3-3, R7-18), (R3-3, R7-19), (R3-3, R7-20), (R3-3, R7-21), (R3-3, R7-22), (R3-3, R7-23), (R3-3, R7-24), (R3-3, R7-25), (R3-3, R7-26), (R3-3, R7-27), (R3-3, R7-28), (R3-3, R7-29), (R3-3, R7-30), (R3-3, R7-31), (R3-3, R7-32), (R3-3, R7-33), (R3-3, R7-34), (R3-3, R7-35), (R3-3, R7-36), (R3-3, R7-37), (R3-3, R7-38), (R3-3, R7-39), (R3-3, R7-40), (R3-3, R7-41), (R3-3, R7-42), (R3-3, R7-43), (R3-3, R7-44), (R3-3, R7-45), (R3-3, R7-46), (R3-3, R7-47), (R3-3, R7-48), (R3-3, R7-49), (R3-3, R7-50), (R3-3, R7-51), (R3-3, R7-52), (R3-3, R7-53), (R3-3, R7-54), (R3-3, R7-55), (R3-3, R7-56), (R3-3, R7-57), (R3-3, R7-58), (R3-3, R7-59), (R3-3, R7-60), (R3-3, R7-61), (R3-3, R7-62), (R3-3, R7-63), (R3-3, R7-64), (R3-3, R7-65), (R3-3, R7-66), (R3-3, R7-67), (R3-3, R7-68), (R3-3, R7-69), (R3-3, R7-70), (R3-3, R7-71), (R3-3, R7-72), (R3-3, R7-73), (R3-3, R7-74), (R3-3, R7-75), (R3-3, R7-76), (R3-3, R7-77).

[Tabla 15]

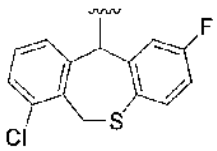
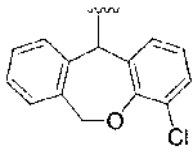
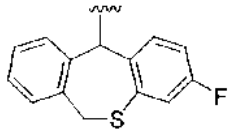
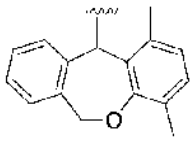
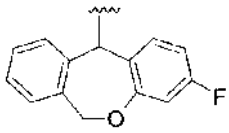
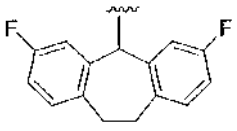
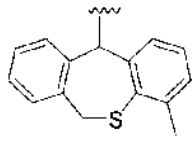
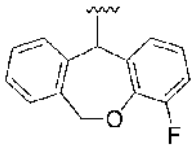
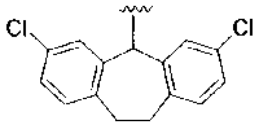
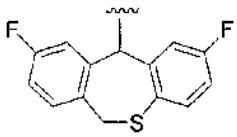
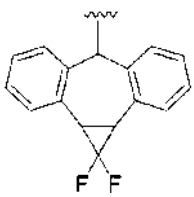
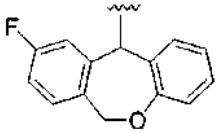
	R^{3a}
R3-1	
R3-2	
R3-3	

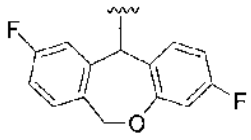
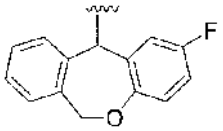
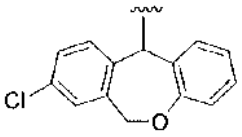
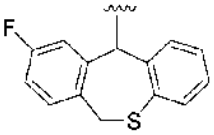
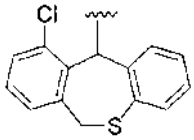
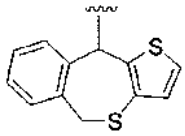
[Tabla 16]

	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-1		R7-7		R7-13	
R7-2		R7-8		R7-14	

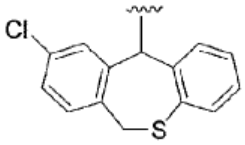
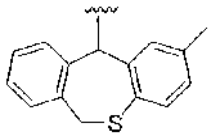
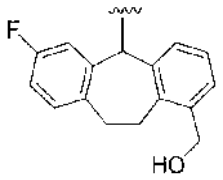
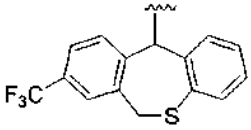
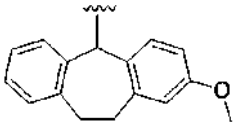
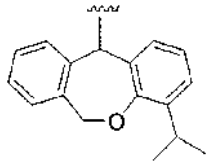
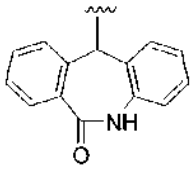
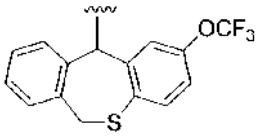
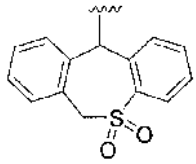
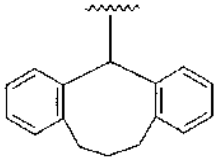
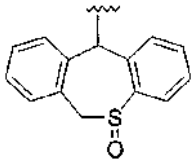
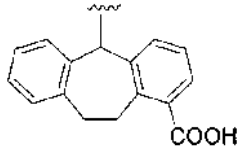
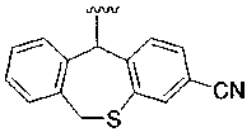
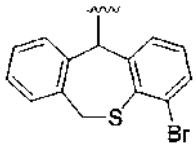
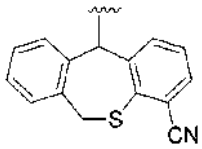
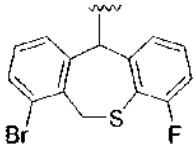
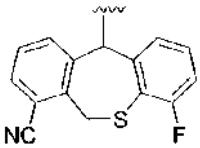
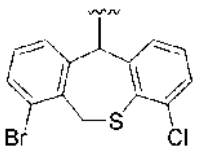
R7-3		R7-9		R7-15	
R7-4		R7-10		R7-16	
R7-5		R7-11		R7-17	
R7-6		R7-12		R7-18	

[Tabla 17]

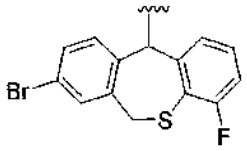
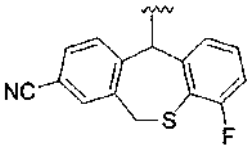
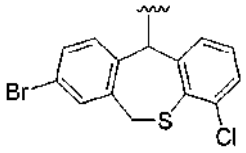
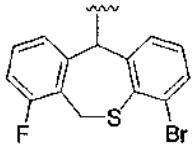
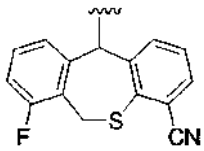
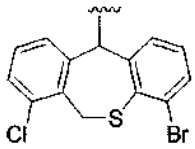
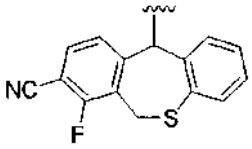
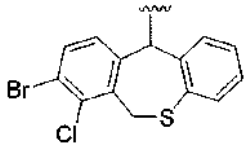
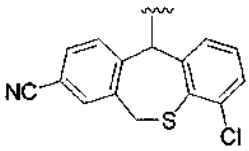
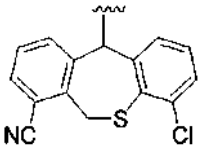
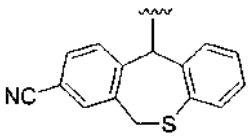
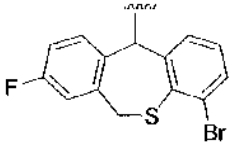
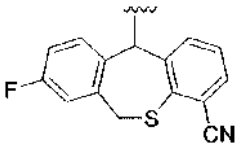
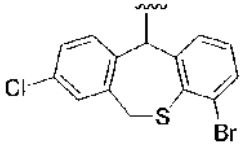
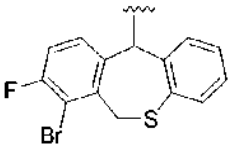
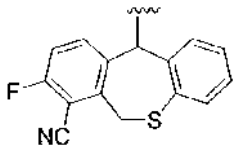
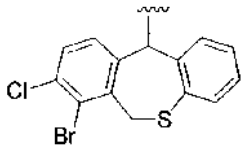
	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-19		R7-25		R7-31	
R7-20		R7-26		R7-32	
R7-21		R7-27		R7-33	
R7-22		R7-28		R7-34	

R7-23		R7-29		R7-35	
R7-24		R7-30		R7-36	

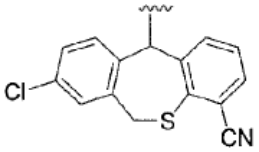
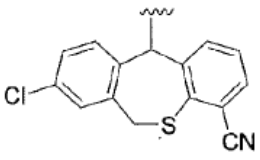
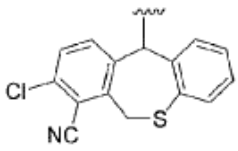
[Tabla 18]

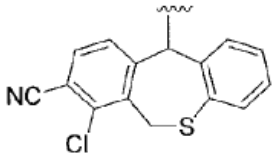
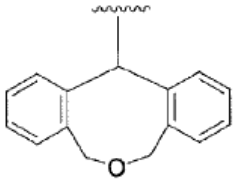
	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-37		R7-43		R7-49	
R7-38		R7-44		R7-50	
R7-39		R7-45		R7-51	
R7-40		R7-46		R7-52	
R7-41		R7-47		R7-53	
R7-42		R7-48		R7-54	

[Tabla 19]

	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-55		R7-61		R7-67	
R7-56		R7-62		R7-68	
R7-57		R7-63		R7-69	
R7-58		R7-64		R7-70	
R7-59		R7-65		R7-71	
R7-60		R7-66		R7-72	

[Tabla 20]

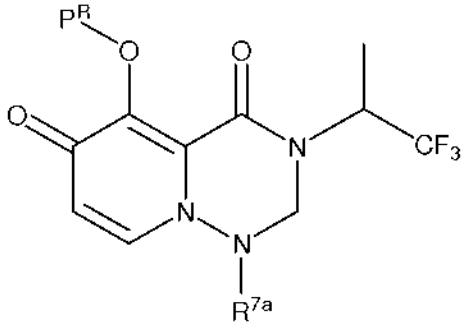
	R^{7a}		R^{7a}		R^{7a}
R7-73		R7-75		R7-77	

R7-74		R7-76		

Además, las siguientes combinaciones de sustituyentes también pueden sintetizarse por el método descrito en los anteriores ejemplos de referencia y ejemplos y son una realización preferible de la presente invención.

Compuestos en los que,
Las combinaciones de P^R y R^{7a} de la siguiente fórmula (I-C):

[Fórmula química 1092]



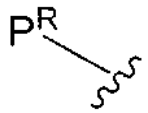
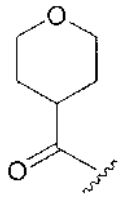
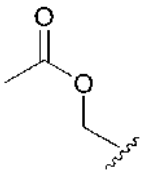
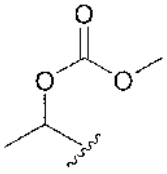
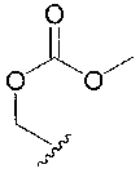
(I-C)

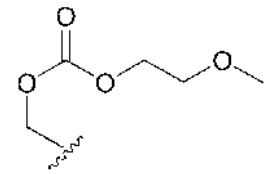
se seleccionan entre la siguiente tabla 21 y las anteriores tablas 15 a 20, respectivamente.

Combinaciones de (P^R, R^{7a})
(PR-1, R7-1), (PR-1, R7-2), (PR-1, R7-3), (PR-1, R7-4), (PR-1, R7-5), (PR-1, R7-6), (PR-1, R7-7), (PR-1, R7-8), (PR-1, R7-9), (PR-1, R7-10), (PR-1, R7-11), (PR-1, R7-12), (PR-1, R7-13), (PR-1, R7-14), (PR-1, R7-15), (PR-1, R7-16), (PR-1, R7-17), (PR-1, R7-18), (PR-1, R7-19), (PR-1, R7-20), (PR-1, R7-21), (PR-1, R7-22), (PR-1, R7-23), (PR-1, R7-24), (PR-1, R7-25), (PR-1, R7-26), (PR-1, R7-27), (PR-1, R7-28), (PR-1, R7-29), (PR-1, R7-30), (PR-1, R7-31), (PR-1, R7-32), (PR-1, R7-33), (PR-1, R7-34), (PR-1, R7-35), (PR-1, R7-36), (PR-1, R7-37), (PR-1, R7-38), (PR-1, R7-39), (PR-1, R7-40), (PR-1, R7-41), (PR-1, R7-42), (PR-1, R7-43), (PR-1, R7-44), (PR-1, R7-45), (PR-1, R7-46), (PR-1, R7-47), (PR-1, R7-48), (PR-1, R7-49), (PR-1, R7-50), (PR-1, R7-51), (PR-1, R7-52), (PR-1, R7-53), (PR-1, R7-54), (PR-1, R7-55), (PR-1, R7-56), (PR-1, R7-57), (PR-1, R7-58), (PR-1, R7-59), (PR-1, R7-60), (PR-1, R7-61), (PR-1, R7-62), (PR-1, R7-63), (PR-1, R7-64), (PR-1, R7-65), (PR-1, R7-66), (PR-1, R7-67), (PR-1, R7-68), (PR-1, R7-69), (PR-1, R7-70), (PR-1, R7-71), (PR-1, R7-72), (PR-1, R7-73), (PR-1, R7-74), (PR-1, R7-75), (PR-1, R7-76), (PR-1, R7-77),
(PR-2, R7-1), (PR-2, R7-2), (PR-2, R7-3), (PR-2, R7-4), (PR-2, R7-5), (PR-2, R7-6), (PR-2, R7-7), (PR-2, R7-8), (PR-2, R7-9), (PR-2, R7-10), (PR-2, R7-11), (PR-2, R7-12), (PR-2, R7-13), (PR-2, R7-14), (PR-2, R7-15), (PR-2, R7-16), (PR-2, R7-17), (PR-2, R7-18), (PR-2, R7-19), (PR-2, R7-20), (PR-2, R7-21), (PR-2, R7-22), (PR-2, R7-23), (PR-2, R7-24), (PR-2, R7-25), (PR-2, R7-26), (PR-2, R7-27), (PR-2, R7-28), (PR-2, R7-29), (PR-2, R7-30), (PR-2, R7-31), (PR-2, R7-32), (PR-2, R7-33), (PR-2, R7-34), (PR-2, R7-35), (PR-2, R7-36), (PR-2, R7-37), (PR-2, R7-38), (PR-2, R7-39), (PR-2, R7-40), (PR-2, R7-41), (PR-2, R7-42), (PR-2, R7-43), (PR-2, R7-44), (PR-2, R7-45), (PR-2, R7-46), (PR-2, R7-47), (PR-2, R7-48), (PR-2, R7-49), (PR-2, R7-50), (PR-2, R7-51), (PR-2, R7-52), (PR-2, R7-53), (PR-2, R7-54), (PR-2, R7-55), (PR-2, R7-56), (PR-2, R7-57), (PR-2, R7-58), (PR-2, R7-59), (PR-2, R7-60), (PR-2, R7-61), (PR-2, R7-62), (PR-2, R7-63), (PR-2, R7-64), (PR-2, R7-65), (PR-2, R7-66), (PR-2, R7-67), (PR-2, R7-68), (PR-2, R7-69), (PR-2, R7-70), (PR-2, R7-71), (PR-2, R7-72), (PR-2, R7-73), (PR-2, R7-74), (PR-2, R7-75), (PR-2, R7-76), (PR-2, R7-77),
(PR-3, R7-1), (PR-3, R7-2), (PR-3, R7-3), (PR-3, R7-4), (PR-3, R7-5), (PR-3, R7-6), (PR-3, R7-7), (PR-3, R7-8), (PR-3, R7-9), (PR-3, R7-10), (PR-3, R7-11), (PR-3, R7-12), (PR-3, R7-13), (PR-3, R7-14), (PR-3, R7-15), (PR-3, R7-16), (PR-3, R7-17), (PR-3, R7-18), (PR-3, R7-19), (PR-3, R7-20), (PR-3, R7-21), (PR-3, R7-22), (PR-3, R7-23), (PR-3, R7-24), (PR-3, R7-25), (PR-3, R7-26), (PR-3, R7-27), (PR-3, R7-28), (PR-3, R7-29), (PR-3, R7-30), (PR-3, R7-31), (PR-3, R7-32), (PR-3, R7-33), (PR-3, R7-34), (PR-3, R7-35), (PR-3, R7-36), (PR-3, R7-37), (PR-3, R7-38), (PR-3, R7-39), (PR-3, R7-40), (PR-3, R7-41), (PR-3, R7-42), (PR-3, R7-43), (PR-3, R7-44), (PR-3, R7-45), (PR-3, R7-46), (PR-3, R7-47), (PR-3, R7-48), (PR-3, R7-49), (PR-3, R7-50), (PR-3, R7-51), (PR-3, R7-52), (PR-3, R7-53), (PR-3, R7-54), (PR-3, R7-55), (PR-3, R7-56), (PR-3, R7-57), (PR-3, R7-58), (PR-3, R7-59), (PR-3, R7-60), (PR-3, R7-61), (PR-3, R7-62), (PR-3, R7-63), (PR-3, R7-64), (PR-3, R7-65), (PR-3, R7-66), (PR-3, R7-67), (PR-3, R7-68), (PR-3, R7-69), (PR-3, R7-70), (PR-3, R7-71), (PR-3, R7-72), (PR-3, R7-73), (PR-3, R7-74), (PR-3, R7-75), (PR-3, R7-76),

(PR-3, R7-77),
(PR-4, R7-1), (PR-4, R7-2), (PR-4, R7-3), (PR-4, R7-4), (PR-4, R7-5), (PR-4, R7-6), (PR-4, R7-7), (PR-4, R7-8), (PR-4, R7-9), (PR-4, R7-10), (PR-4, R7-11), (PR-4, R7-12), (PR-4, R7-13), (PR-4, R7-14), (PR-4, R7-15). (PR-4, R7-16), (PR-4, R7-17), (PR-4, R7-18), (PR-4, R7-19), (PR-4, R7-20), (PR-4, R7-21), (PR-4, R7-22), (PR-4, R7-23), (PR-4, R7-24), (PR-4, R7-25), (PR-4, R7-26), (PR-4, R7-27), (PR-4, R7-28), (PR-4, R7-29), (PR-4, R7-30), (PR-4, R7-31), (PR-4, R7-32), (PR-4, R7-33), (PR-4, R7-34), (PR-4, R7-35), (PR-4, R7-36), (PR-4, R7-37), (PR-4, R7-38), (PR-4, R7-39), (PR-4, R7-40), (PR-4, R7-41), (PR-4, R7-42), (PR-4, R7-43), (PR-4, R7-44), (PR-4, R7-45), (PR-4, R7-46), (PR-4, R7-47), (PR-4, R7-48), (PR-4, R7-49), (PR-4, R7-50), (PR-4, R7-51), (PR-4, R7-52), (PR-4, R7-53), (PR-4, R7-54), (PR-4, R7-55), (PR-4, R7-56), (PR-4, R7-57), (PR-4, R7-58), (PR-4, R7-59), (PR-4, R7-60), (PR-4, R7-61), (PR-4, R7-62), (PR-4, R7-63), (PR-4, R7-64), (PR-4, R7-65), (PR-4, R7-66), (PR-4, R7-67), (PR-4, R7-68), (PR-4, R7-69), (PR-4, R7-70), (PR-4, R7-71), (PR-4, R7-72), (PR-4, R7-73), (PR-4, R7-74), (PR-4, R7-75), (PR-4, R7-76), (PR-4, R7-77),
(PR-5, R7-1), (PR-5, R7-2), (PR-5, R7-3), (PR-5, R7-4), (PR-5, R7-5), (PR-5, R7-6), (PR-5, R7-7), (PR-5, R7-8), (PR-5, R7-9), (PR-5, R7-10), (PR-5, R7-11), (PR-5, R7-12), (PR-5, R7-13), (PR-5, R7-14), (PR-5, R7-15), (PR-5, R7-16), (PR-5, R7-17), (PR-5, R7-18), (PR-5, R7-19), (PR-5, R7-20), (PR-5, R7-21), (PR-5, R7-22), (PR-5, R7-23), (PR-5, R7-24), (PR-5, R7-25), (PR-5, R7-26), (PR-5, R7-27), (PR-5, R7-28), (PR-5, R7-29), (PR-5, R7-30), (PR-5, R7-31), (PR-5, R7-32), (PR-5, R7-33), (PR-5, R7-34), (PR-5, R7-35), (PR-5, R7-36), (PR-5, R7-37), (PR-5, R7-38), (PR-5, R7-39), (PR-5, R7-40), (PR-5, R7-41), (PR-5, R7-42), (PR-5, R7-43), (PR-5, R7-44), (PR-5, R7-45), (PR-5, R7-46), (PR-5, R7-47), (PR-5, R7-48), (PR-5, R7-49), (PR-5, R7-50), (PR-5, R7-51), (PR-5, R7-52), (PR-5, R7-53), (PR-5, R7-54), (PR-5, R7-55), (PR-5, R7-56), (PR-5, R7-57), (PR-5, R7-58), (PR-5, R7-59), (PR-5, R7-60), (PR-5, R7-61), (PR-5, R7-62), (PR-5, R7-63), (PR-5, R7-64), (PR-5, R7-65), (PR-5, R7-66), (PR-5, R7-67), (PR-5, R7-68), (PR-5, R7-69), (PR-5, R7-70), (PR-5, R7-71), (PR-5, R7-72), (PR-5, R7-73), (PR-5, R7-74), (PR-5, R7-75), (PR-5, R7-76), (PR-5, R7-77).

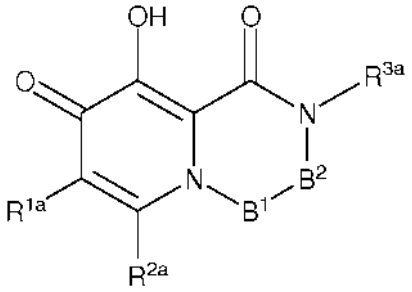
[Tabla 21]

	
PR-1	
PR-2	
PR-3	
PR-4	

PR-5	

Además, en los anteriores compuestos de los ejemplos de referencia 1 a 775, las siguientes combinaciones en las que una parte correspondía al grupo -OH de la siguiente fórmula (II):

[Fórmula química 1093]



(II)

(donde cada sustituyente tiene el mismo significado que el del artículo 1 1)
se convierten en un profármaco mediante PR-1 a PR-5 en la tabla 21 anterior, también son una realización preferible de la presente invención. Estos compuestos también pueden sintetizarse por un método general conocido por un experto en la técnica o por el método descrito en los ejemplos, usando el anterior compuesto del ejemplo de referencia como material de partida.

Combinaciones de (Número del compuesto del ejemplo de referencia, P^R)
(Ejemplo de referencia 1, PR-1), (Ejemplo de referencia 1, PR-2), (Ejemplo de referencia 1, PR-3), (Ejemplo de referencia 1, PR-4), (Ejemplo de referencia 1, PR-5), (Ejemplo de referencia 2, PR-1), (Ejemplo de referencia 2, PR-2), (Ejemplo de referencia 2, PR-3), (Ejemplo de referencia 2, PR-4), (Ejemplo de referencia 2, PR-5), (Ejemplo de referencia 3, PR-1), (Ejemplo de referencia 3, PR-2), (Ejemplo de referencia 3, PR-3), (Ejemplo de referencia 3, PR-4), (Ejemplo de referencia 3, PR-5), (Ejemplo de referencia 4, PR-1), (Ejemplo de referencia 4, PR-2), (Ejemplo de referencia 4, PR-3), (Ejemplo de referencia 4, PR-4), (Ejemplo de referencia 4, PR-5), (Ejemplo de referencia 5, PR-1), (Ejemplo de referencia 5, PR-2), (Ejemplo de referencia 5, PR-3), (Ejemplo de referencia 5, PR-4), (Ejemplo de referencia 5, PR-5), (Ejemplo de referencia 6, PR-1), (Ejemplo de referencia 6, PR-2), (Ejemplo de referencia 6, PR-3), (Ejemplo de referencia 6, PR-4), (Ejemplo de referencia 6, PR-5), (Ejemplo de referencia 7, PR-1), (Ejemplo de referencia 7, PR-2), (Ejemplo de referencia 7, PR-3), (Ejemplo de referencia 7, PR-4), (Ejemplo de referencia 7, PR-5), (Ejemplo de referencia 8, PR-1), (Ejemplo de referencia 8, PR-2), (Ejemplo de referencia 8, PR-3), (Ejemplo de referencia 8, PR-4), (Ejemplo de referencia 8, PR-5), (Ejemplo de referencia 9, PR-1), (Ejemplo de referencia 9, PR-2), (Ejemplo de referencia 9, PR-3), (Ejemplo de referencia 9, PR-4), (Ejemplo de referencia 9, PR-5), (Ejemplo de referencia 10, PR-1), (Ejemplo de referencia 10, PR-2), (Ejemplo de referencia 10, PR-3), (Ejemplo de referencia 10, PR-4), (Ejemplo de referencia 10, PR-5), (Ejemplo de referencia 11, PR-1), (Ejemplo de referencia 11, PR-2), (Ejemplo de referencia 11, PR-3), (Ejemplo de referencia 11, PR-4), (Ejemplo de referencia 11, PR-5), (Ejemplo de referencia 12, PR-1), (Ejemplo de referencia 12, PR-2), (Ejemplo de referencia 12, PR-3), (Ejemplo de referencia 12, PR-4), (Ejemplo de referencia 12, PR-5), (Ejemplo de referencia 13, PR-1), (Ejemplo de referencia 13, PR-2), (Ejemplo de referencia 13, PR-3), (Ejemplo de referencia 13, PR-4), (Ejemplo de referencia 13, PR-5), (Ejemplo de referencia 14, PR-1), (Ejemplo de referencia 14, PR-2), (Ejemplo de referencia 14, PR-3), (Ejemplo de referencia 14, PR-4), (Ejemplo de referencia 14, PR-5), (Ejemplo de referencia 15, PR-1), (Ejemplo de referencia 15, PR-2), (Ejemplo de referencia 15, PR-3), (Ejemplo de referencia 15, PR-4), (Ejemplo de referencia 15, PR-5), (Ejemplo de referencia 16, PR-1), (Ejemplo de referencia 16, PR-2), (Ejemplo de referencia 16, PR-3), (Ejemplo de referencia 16, PR-4), (Ejemplo de referencia 16, PR-5), (Ejemplo de referencia 17, PR-1), (Ejemplo de referencia 17, PR-2), (Ejemplo de referencia 17, PR-3), (Ejemplo de referencia 17, PR-4), (Ejemplo de referencia 17, PR-5), (Ejemplo de referencia 18, PR-1), (Ejemplo de referencia 18, PR-2), (Ejemplo de referencia 18, PR-3), (Ejemplo de referencia 18, PR-4), (Ejemplo de referencia 18, PR-5), (Ejemplo de referencia 19, PR-1), (Ejemplo de referencia 19, PR-2), (Ejemplo de referencia 19, PR-3), (Ejemplo de referencia 19, PR-4), (Ejemplo de referencia 19, PR-5), (Ejemplo de referencia 20, PR-1), (Ejemplo de referencia 20, PR-2), (Ejemplo de referencia 20, PR-3), (Ejemplo de referencia 20, PR-4), (Ejemplo de referencia 20, PR-5), (Ejemplo de referencia 21, PR-1), (Ejemplo de referencia 21, PR-2), (Ejemplo de referencia 21, PR-3), (Ejemplo de referencia 21, PR-4), (Ejemplo de referencia 21, PR-5), (Ejemplo de

referencia 22, PR-1), (Ejemplo de referencia 22, PR-2), (Ejemplo de referencia 22, PR-3), (Ejemplo de referencia 22, PR-4), (Ejemplo de referencia 22, PR-5), (Ejemplo de referencia 23, PR-1), (Ejemplo de referencia 23, PR-2), (Ejemplo de referencia 23, PR-3), (Ejemplo de referencia 23, PR-4), (Ejemplo de referencia 23, PR-5), (Ejemplo de referencia 24, PR-1), (Ejemplo de referencia 24, PR-2), (Ejemplo de referencia 24, PR-3), (Ejemplo de referencia 24, PR-4), (Ejemplo de referencia 24, PR-5), (Ejemplo de referencia 25, PR-1), (Ejemplo de referencia 25, PR-2), (Ejemplo de referencia 25, PR-3), (Ejemplo de referencia 25, PR-4), (Ejemplo de referencia 25, PR-5), (Ejemplo de referencia 26, PR-1), (Ejemplo de referencia 26, PR-2), (Ejemplo de referencia 26, PR-3), (Ejemplo de referencia 26, PR-4), (Ejemplo de referencia 26, PR-5), (Ejemplo de referencia 27, PR-1), (Ejemplo de referencia 27, PR-2), (Ejemplo de referencia 27, PR-3), (Ejemplo de referencia 27, PR-4), (Ejemplo de referencia 27, PR-5), (Ejemplo de referencia 28, PR-1), (Ejemplo de referencia 28, PR-2), (Ejemplo de referencia 28, PR-3), (Ejemplo de referencia 28, PR-4), (Ejemplo de referencia 28, PR-5), (Ejemplo de referencia 29, PR-1), (Ejemplo de referencia 29, PR-2), (Ejemplo de referencia 29, PR-3), (Ejemplo de referencia 29, PR-4), (Ejemplo de referencia 29, PR-5), (Ejemplo de referencia 30, PR-1), (Ejemplo de referencia 30, PR-2), (Ejemplo de referencia 30, PR-3), (Ejemplo de referencia 30, PR-4), (Ejemplo de referencia 30, PR-5), (Ejemplo de referencia 31, PR-1), (Ejemplo de referencia 31, PR-2), (Ejemplo de referencia 31, PR-3), (Ejemplo de referencia 31, PR-4), (Ejemplo de referencia 31, PR-5), (Ejemplo de referencia 32, PR-1), (Ejemplo de referencia 32, PR-2), (Ejemplo de referencia 32, PR-3), (Ejemplo de referencia 32, PR-4), (Ejemplo de referencia 32, PR-5), (Ejemplo de referencia 33, PR-1), (Ejemplo de referencia 33, PR-2), (Ejemplo de referencia 33, PR-3),(Ejemplo de referencia 33, PR-4), (Ejemplo de referencia 33, PR-5), (Ejemplo de referencia 34, PR-1), (Ejemplo de referencia 34, PR-2), (Ejemplo de referencia 34, PR-3), (Ejemplo de referencia 34, PR-4), (Ejemplo de referencia 34, PR-5), (Ejemplo de referencia 35, PR-1), (Ejemplo de referencia 35, PR-2), (Ejemplo de referencia 35, PR-3), (Ejemplo de referencia 35, PR-4), (Ejemplo de referencia 35, PR-5), (Ejemplo de referencia 36, PR-1), (Ejemplo de referencia 36, PR-2), (Ejemplo de referencia 36, PR-3), (Ejemplo de referencia 36, PR-4), (Ejemplo de referencia 36, PR-5), (Ejemplo de referencia 37, PR-1), (Ejemplo de referencia 37, PR-2), (Ejemplo de referencia 37, PR-3), (Ejemplo de referencia 37, PR-4), (Ejemplo de referencia 37, PR-5), (Ejemplo de referencia 38, PR-1), (Ejemplo de referencia 38, PR-2), (Ejemplo de referencia 38, PR-3), (Ejemplo de referencia 38, PR-4), (Ejemplo de referencia 38, PR-5), (Ejemplo de referencia 39, PR-1), (Ejemplo de referencia 39, PR-2), (Ejemplo de referencia 39, PR-3), (Ejemplo de referencia 39, PR-4), (Ejemplo de referencia 39, PR-5), (Ejemplo de referencia 40, PR-1), (Ejemplo de referencia 40, PR-2), (Ejemplo de referencia 40, PR-3), (Ejemplo de referencia 40, PR-4), (Ejemplo de referencia 40, PR-5), (Ejemplo de referencia 41, PR-1), (Ejemplo de referencia 41, PR-2), (Ejemplo de referencia 41, PR-3), (Ejemplo de referencia 41, PR-4), (Ejemplo de referencia 41, PR-5), (Ejemplo de referencia 42, PR-1), (Ejemplo de referencia 42, PR-2), (Ejemplo de referencia 42, PR-3), (Ejemplo de referencia 42, PR-4), (Ejemplo de referencia 42, PR-5), (Ejemplo de referencia 43, PR-1), (Ejemplo de referencia 43, PR-2), (Ejemplo de referencia 43, PR-3), (Ejemplo de referencia 43, PR-4), (Ejemplo de referencia 43, PR-5), (Ejemplo de referencia 44, PR-1), (Ejemplo de referencia 44, PR-2), (Ejemplo de referencia 44, PR-3), (Ejemplo de referencia 44, PR-4), (Ejemplo de referencia 44, PR-5), (Ejemplo de referencia 45, PR-1), (Ejemplo de referencia 45, PR-2), (Ejemplo de referencia 45, PR-3), (Ejemplo de referencia 45, PR-4), (Ejemplo de referencia 45, PR-5), (Ejemplo de referencia 46, PR-1), (Ejemplo de referencia 46, PR-2), (Ejemplo de referencia 46, PR-3), (Ejemplo de referencia 46, PR-4), (Ejemplo de referencia 46, PR-5), (Ejemplo de referencia 47, PR-1), (Ejemplo de referencia 47, PR-2), (Ejemplo de referencia 47, PR-3),(Ejemplo de referencia 47, PR-4), (Ejemplo de referencia 47, PR-5), (Ejemplo de referencia 48, PR-1), (Ejemplo de referencia 48, PR-2), (Ejemplo de referencia 48, PR-3), (Ejemplo de referencia 48, PR-4), (Ejemplo de referencia 48, PR-5), (Ejemplo de referencia 49, PR-1), (Ejemplo de referencia 49, PR-2), (Ejemplo de referencia 49, PR-3), (Ejemplo de referencia 49, PR-4), (Ejemplo de referencia 49, PR-5), (Ejemplo de referencia 50, PR-1), (Ejemplo de referencia 50, PR-2), (Ejemplo de referencia 50, PR-3), (Ejemplo de referencia 50, PR-4), (Ejemplo de referencia 50, PR-5), (Ejemplo de referencia 51, PR-1), (Ejemplo de referencia 51, PR-2), (Ejemplo de referencia 51, PR-3), (Ejemplo de referencia 51, PR-4), (Ejemplo de referencia 51, PR-5), (Ejemplo de referencia 52, PR-1), (Ejemplo de referencia 52, PR-2), (Ejemplo de referencia 52, PR-3), (Ejemplo de referencia 52, PR-4), (Ejemplo de referencia 52, PR-5), (Ejemplo de referencia 53, PR-1), (Ejemplo de referencia 53, PR-2), (Ejemplo de referencia 53, PR-3), (Ejemplo de referencia 53, PR-4), (Ejemplo de referencia 53, PR-5), (Ejemplo de referencia 54, PR-1), (Ejemplo de referencia 54, PR-2), (Ejemplo de referencia 54, PR-3), (Ejemplo de referencia 54, PR-4), (Ejemplo de referencia 54, PR-5), (Ejemplo de referencia 55, PR-1), (Ejemplo de referencia 55, PR-2), (Ejemplo de referencia 55, PR-3), (Ejemplo de referencia 55, PR-4), (Ejemplo de referencia 55, PR-5), (Ejemplo de referencia 56, PR-1), (Ejemplo de referencia 56, PR-2), (Ejemplo de referencia 56, PR-3), (Ejemplo de referencia 56, PR-4), (Ejemplo de referencia 56, PR-5), (Ejemplo de referencia 57, PR-1), (Ejemplo de referencia 57, PR-2), (Ejemplo de referencia 57, PR-3), (Ejemplo de referencia 57, PR-4), (Ejemplo de referencia 57, PR-5), (Ejemplo de referencia 58, PR-1), (Ejemplo de referencia 58, PR-2), (Ejemplo de referencia 58, PR-3), (Ejemplo de referencia 58, PR-4), (Ejemplo de referencia 58, PR-5), (Ejemplo de referencia 59, PR-1), (Ejemplo de referencia 59, PR-2), (Ejemplo de referencia 59, PR-3), (Ejemplo de referencia 59, PR-4), (Ejemplo de referencia 59, PR-5), (Ejemplo de referencia 60, PR-1), (Ejemplo de referencia 60, PR-2), (Ejemplo de referencia 60, PR-3), (Ejemplo de referencia 60, PR-4), (Ejemplo de referencia 60, PR-5), (Ejemplo de referencia 61, PR-1), (Ejemplo de referencia 61, PR-2), (Ejemplo de referencia 61, PR-3),(Ejemplo de referencia 61, PR-4), (Ejemplo de referencia 61, PR-5), (Ejemplo de referencia 62, PR-1), (Ejemplo de referencia 62, PR-2), (Ejemplo de referencia 62, PR-3), (Ejemplo de referencia 62, PR-4), (Ejemplo de referencia 62, PR-5), (Ejemplo de referencia 63, PR-1), (Ejemplo de referencia 63, PR-2), (Ejemplo de referencia 63, PR-3), (Ejemplo de referencia 63, PR-4), (Ejemplo de referencia 63, PR-5), (Ejemplo de referencia 64, PR-1), (Ejemplo de referencia 64, PR-2), (Ejemplo de referencia 64, PR-3), (Ejemplo de referencia 64, PR-4), (Ejemplo de referencia 64, PR-5), (Ejemplo de referencia 65, PR-1), (Ejemplo de referencia 65, PR-2), (Ejemplo de referencia 65, PR-3), (Ejemplo de referencia 65, PR-4), (Ejemplo de referencia 65, PR-5), (Ejemplo de

referencia 66, PR-1), (Ejemplo de referencia 66, PR-2), (Ejemplo de referencia 66, PR-3), (Ejemplo de referencia 66, PR-4), (Ejemplo de referencia 66, PR-5), (Ejemplo de referencia 67, PR-1), (Ejemplo de referencia 67, PR-2), (Ejemplo de referencia 67, PR-3), (Ejemplo de referencia 67, PR-4), (Ejemplo de referencia 67, PR-5), (Ejemplo de referencia 68, PR-1), (Ejemplo de referencia 68, PR-2), (Ejemplo de referencia 68, PR-3), (Ejemplo de referencia 68, PR-4), (Ejemplo de referencia 68, PR-5), (Ejemplo de referencia 69, PR-1), (Ejemplo de referencia 69, PR-2), (Ejemplo de referencia 69, PR-3), (Ejemplo de referencia 69, PR-4), (Ejemplo de referencia 69, PR-5), (Ejemplo de referencia 70, PR-1), (Ejemplo de referencia 70, PR-2), (Ejemplo de referencia 70, PR-3), (Ejemplo de referencia 70, PR-4), (Ejemplo de referencia 70, PR-5), (Ejemplo de referencia 71, PR-1), (Ejemplo de referencia 71, PR-2), (Ejemplo de referencia 71, PR-3), (Ejemplo de referencia 71, PR-4), (Ejemplo de referencia 71, PR-5), (Ejemplo de referencia 72, PR-1), (Ejemplo de referencia 72, PR-2), (Ejemplo de referencia 72, PR-3), (Ejemplo de referencia 72, PR-4), (Ejemplo de referencia 72, PR-5), (Ejemplo de referencia 73, PR-1), (Ejemplo de referencia 73, PR-2), (Ejemplo de referencia 73, PR-3), (Ejemplo de referencia 73, PR-4), (Ejemplo de referencia 73, PR-5), (Ejemplo de referencia 74, PR-1), (Ejemplo de referencia 74, PR-2), (Ejemplo de referencia 74, PR-3), (Ejemplo de referencia 74, PR-4), (Ejemplo de referencia 74, PR-5), (Ejemplo de referencia 75, PR-1), (Ejemplo de referencia 75, PR-2), (Ejemplo de referencia 75, PR-3), (Ejemplo de referencia 75, PR-4), (Ejemplo de referencia 75, PR-5), (Ejemplo de referencia 76, PR-1), (Ejemplo de referencia 76, PR-2), (Ejemplo de referencia 76, PR-3), (Ejemplo de referencia 76, PR-4), (Ejemplo de referencia 76, PR-5), (Ejemplo de referencia 77, PR-1), (Ejemplo de referencia 77, PR-2), (Ejemplo de referencia 77, PR-3), (Ejemplo de referencia 77, PR-4), (Ejemplo de referencia 77, PR-5), (Ejemplo de referencia 78, PR-1), (Ejemplo de referencia 78, PR-2), (Ejemplo de referencia 78, PR-3), (Ejemplo de referencia 78, PR-4), (Ejemplo de referencia 78, PR-5), (Ejemplo de referencia 79, PR-1), (Ejemplo de referencia 79, PR-2), (Ejemplo de referencia 79, PR-3),(Ejemplo de referencia 79, PR-4), (Ejemplo de referencia 79, PR-5), (Ejemplo de referencia 80, PR-1), (Ejemplo de referencia 80, PR-2), (Ejemplo de referencia 80, PR-3), (Ejemplo de referencia 80, PR-4), (Ejemplo de referencia 80, PR-5), (Ejemplo de referencia 81, PR-1), (Ejemplo de referencia 81, PR-2), (Ejemplo de referencia 81, PR-3), (Ejemplo de referencia 81, PR-4), (Ejemplo de referencia 81, PR-5), (Ejemplo de referencia 82, PR-1), (Ejemplo de referencia 82, PR-2), (Ejemplo de referencia 82, PR-3), (Ejemplo de referencia 82, PR-4), (Ejemplo de referencia 82, PR-5), (Ejemplo de referencia 83, PR-1), (Ejemplo de referencia 83, PR-2), (Ejemplo de referencia 83, PR-3), (Ejemplo de referencia 83, PR-4), (Ejemplo de referencia 83, PR-5), (Ejemplo de referencia 84, PR-1), (Ejemplo de referencia 84, PR-2), (Ejemplo de referencia 84, PR-3), (Ejemplo de referencia 84, PR-4), (Ejemplo de referencia 84, PR-5), (Ejemplo de referencia 85, PR-1), (Ejemplo de referencia 85, PR-2), (Ejemplo de referencia 85, PR-3), (Ejemplo de referencia 85, PR-4), (Ejemplo de referencia 85, PR-5), (Ejemplo de referencia 86, PR-1), (Ejemplo de referencia 86, PR-2), (Ejemplo de referencia 86, PR-3), (Ejemplo de referencia 86, PR-4), (Ejemplo de referencia 86, PR-5), (Ejemplo de referencia 87, PR-1), (Ejemplo de referencia 87, PR-2), (Ejemplo de referencia 87, PR-3), (Ejemplo de referencia 87, PR-4), (Ejemplo de referencia 87, PR-5), (Ejemplo de referencia 88, PR-1), (Ejemplo de referencia 88, PR-2), (Ejemplo de referencia 88, PR-3), (Ejemplo de referencia 88, PR-4), (Ejemplo de referencia 88, PR-5), (Ejemplo de referencia 89, PR-1), (Ejemplo de referencia 89, PR-2), (Ejemplo de referencia 89, PR-3), (Ejemplo de referencia 89, PR-4), (Ejemplo de referencia 89, PR-5), (Ejemplo de referencia 90, PR-1), (Ejemplo de referencia 90, PR-2), (Ejemplo de referencia 90, PR-3), (Ejemplo de referencia 90, PR-4), (Ejemplo de referencia 90, PR-5), (Ejemplo de referencia 91, PR-1), (Ejemplo de referencia 91, PR-2), (Ejemplo de referencia 91, PR-3), (Ejemplo de referencia 91, PR-4), (Ejemplo de referencia 91, PR-5), (Ejemplo de referencia 92, PR-1), (Ejemplo de referencia 92, PR-2), (Ejemplo de referencia 92, PR-3), (Ejemplo de referencia 92, PR-4), (Ejemplo de referencia 92, PR-5), (Ejemplo de referencia 93, PR-1), (Ejemplo de referencia 93, PR-2), (Ejemplo de referencia 93, PR-3), (Ejemplo de referencia 93, PR-4), (Ejemplo de referencia 93, PR-5), (Ejemplo de referencia 94, PR-1), (Ejemplo de referencia 94, PR-2), (Ejemplo de referencia 94, PR-3), (Ejemplo de referencia 94, PR-4), (Ejemplo de referencia 94, PR-5), (Ejemplo de referencia 95, PR-1), (Ejemplo de referencia 95, PR-2), (Ejemplo de referencia 95, PR-3), (Ejemplo de referencia 95, PR-4), (Ejemplo de referencia 95, PR-5), (Ejemplo de referencia 96, PR-1), (Ejemplo de referencia 96, PR-2), (Ejemplo de referencia 96, PR-3), (Ejemplo de referencia 96, PR-4), (Ejemplo de referencia 96, PR-5), (Ejemplo de referencia 97, PR-1), (Ejemplo de referencia 97, PR-2), (Ejemplo de referencia 97, PR-3), (Ejemplo de referencia 97, PR-4), (Ejemplo de referencia 97, PR-5), (Ejemplo de referencia 98, PR-1), (Ejemplo de referencia 98, PR-2), (Ejemplo de referencia 98, PR-3), (Ejemplo de referencia 98, PR-4), (Ejemplo de referencia 98, PR-5), (Ejemplo de referencia 99, PR-1), (Ejemplo de referencia 99, PR-2), (Ejemplo de referencia 99, PR-3), (Ejemplo de referencia 99, PR-4), (Ejemplo de referencia 99, PR-5), (Ejemplo de referencia 100, PR-1), (Ejemplo de referencia 100, PR-2), (Ejemplo de referencia 100, PR-3), (Ejemplo de referencia 100, PR-4),(Ejemplo de referencia 100, PR-5),

(Ejemplo de referencia 101, PR-1), (Ejemplo de referencia 101, PR-2), (Ejemplo de referencia 101, PR-3), (Ejemplo de referencia 101, PR-4), (Ejemplo de referencia 101, PR-5), (Ejemplo de referencia 102, PR-1), (Ejemplo de referencia 102, PR-2), (Ejemplo de referencia 102, PR-3), (Ejemplo de referencia 102, PR-4), (Ejemplo de referencia 102, PR-5), (Ejemplo de referencia 103, PR-1), (Ejemplo de referencia 103, PR-2), (Ejemplo de referencia 103, PR-3), (Ejemplo de referencia 103, PR-4), (Ejemplo de referencia 103, PR-5), (Ejemplo de referencia 104, PR-1), (Ejemplo de referencia 104, PR-2), (Ejemplo de referencia 104, PR-3), (Ejemplo de referencia 104, PR-4), (Ejemplo de referencia 104, PR-5), (Ejemplo de referencia 105, PR-1), (Ejemplo de referencia 105, PR-2), (Ejemplo de referencia 105, PR-3), (Ejemplo de referencia 105, PR-4), (Ejemplo de referencia 105, PR-5), (Ejemplo de referencia 106, PR-1), (Ejemplo de referencia 106, PR-2), (Ejemplo de referencia 106, PR-3), (Ejemplo de referencia 106, PR-4), (Ejemplo de referencia 106, PR-5), (Ejemplo de referencia 107, PR-1), (Ejemplo de referencia 107, PR-2), (Ejemplo de referencia 107, PR-3), (Ejemplo de referencia 107, PR-4), (Ejemplo de referencia 107, PR-5), (Ejemplo de referencia 108, PR-1), (Ejemplo de referencia 108, PR-2), (Ejemplo de referencia 108, PR-3), (Ejemplo de referencia 108, PR-4), (Ejemplo de referencia 108, PR-5), (Ejemplo de referencia 109, PR-1), (Ejemplo de referencia

109, PR-2), (Ejemplo de referencia 109, PR-3), (Ejemplo de referencia 109, PR-4), (Ejemplo de referencia 109, PR-5), (Ejemplo de referencia 110, PR-1), (Ejemplo de referencia 110, PR-2), (Ejemplo de referencia 110, PR-3), (Ejemplo de referencia 110, PR-4),(Ejemplo de referencia 110, PR-5), (Ejemplo de referencia 111, PR-1), (Ejemplo de referencia 111, PR-2), (Ejemplo de referencia 111, PR-3), (Ejemplo de referencia 111, PR-4), (Ejemplo de referencia 111, PR-5), (Ejemplo de referencia 112, PR-1), (Ejemplo de referencia 112, PR-2), (Ejemplo de referencia 112, PR-3), (Ejemplo de referencia 112, PR-4), (Ejemplo de referencia 112, PR-5), (Ejemplo de referencia 113, PR-1), (Ejemplo de referencia 113, PR-2),(Ejemplo de referencia 113, PR-3), (Ejemplo de referencia 113, PR-4), (Ejemplo de referencia 113, PR-5), (Ejemplo de referencia 114, PR-1), (Ejemplo de referencia 114, PR-2), (Ejemplo de referencia 114, PR-3), (Ejemplo de referencia 114, PR-4), (Ejemplo de referencia 114, PR-5), (Ejemplo de referencia 115, PR-1), (Ejemplo de referencia 115, PR-2), (Ejemplo de referencia 115, PR-3), (Ejemplo de referencia 115, PR-4), (Ejemplo de referencia 115, PR-5), (Ejemplo de referencia 116, PR-1), (Ejemplo de referencia 116, PR-2), (Ejemplo de referencia 116, PR-3), (Ejemplo de referencia 116, PR-4), (Ejemplo de referencia 116, PR-5), (Ejemplo de referencia 117, PR-1), (Ejemplo de referencia 117, PR-2), (Ejemplo de referencia 117, PR-3), (Ejemplo de referencia 117, PR-4), (Ejemplo de referencia 117, PR-5), (Ejemplo de referencia 118, PR-1), (Ejemplo de referencia 118, PR-2), (Ejemplo de referencia 118, PR-3), (Ejemplo de referencia 118, PR-4), (Ejemplo de referencia 118, PR-5), (Ejemplo de referencia 119, PR-1), (Ejemplo de referencia 119, PR-2), (Ejemplo de referencia 119, PR-3), (Ejemplo de referencia 119, PR-4), (Ejemplo de referencia 119, PR-5), (Ejemplo de referencia 120, PR-1), (Ejemplo de referencia 120, PR-2), (Ejemplo de referencia 120, PR-3), (Ejemplo de referencia 120, PR-4), (Ejemplo de referencia 120, PR-5), (Ejemplo de referencia 121, PR-1), (Ejemplo de referencia 121, PR-2), (Ejemplo de referencia 121, PR-3), (Ejemplo de referencia 121, PR-4), (Ejemplo de referencia 121, PR-5), (Ejemplo de referencia 122, PR-1), (Ejemplo de referencia 122, PR-2), (Ejemplo de referencia 122, PR-3), (Ejemplo de referencia 122, PR-4), (Ejemplo de referencia 122, PR-5), (Ejemplo de referencia 123, PR-1), (Ejemplo de referencia 123, PR-2), (Ejemplo de referencia 123, PR-3), (Ejemplo de referencia 123, PR-4), (Ejemplo de referencia 123, PR-5), (Ejemplo de referencia 124, PR-1), (Ejemplo de referencia 124, PR-2), (Ejemplo de referencia 124, PR-3), (Ejemplo de referencia 124, PR-4), (Ejemplo de referencia 124, PR-5), (Ejemplo de referencia 125, PR-1), (Ejemplo de referencia 125, PR-2), (Ejemplo de referencia 125, PR-3), (Ejemplo de referencia 125, PR-4), (Ejemplo de referencia 125, PR-5), (Ejemplo de referencia 126, PR-1), (Ejemplo de referencia 126, PR-2), (Ejemplo de referencia 126, PR-3), (Ejemplo de referencia 126, PR-4), (Ejemplo de referencia 126, PR-5), (Ejemplo de referencia 127, PR-1), (Ejemplo de referencia 127, PR-2), (Ejemplo de referencia 127, PR-3), (Ejemplo de referencia 127, PR-4), (Ejemplo de referencia 127, PR-5), (Ejemplo de referencia 128, PR-1), (Ejemplo de referencia 128, PR-2), (Ejemplo de referencia 128, PR-3), (Ejemplo de referencia 128, PR-4), (Ejemplo de referencia 128, PR-5), (Ejemplo de referencia 129, PR-1), (Ejemplo de referencia 129, PR-2), (Ejemplo de referencia 129, PR-3), (Ejemplo de referencia 129, PR-4), (Ejemplo de referencia 129, PR-5), (Ejemplo de referencia 130, PR-1), (Ejemplo de referencia 130, PR-2), (Ejemplo de referencia 130, PR-3), (Ejemplo de referencia 130, PR-4), (Ejemplo de referencia 130, PR-5), (Ejemplo de referencia 131, PR-1), (Ejemplo de referencia 131, PR-2), (Ejemplo de referencia 131, PR-3), (Ejemplo de referencia 131, PR-4), (Ejemplo de referencia 131, PR-5), (Ejemplo de referencia 132, PR-1), (Ejemplo de referencia 132, PR-2), (Ejemplo de referencia 132, PR-3), (Ejemplo de referencia 132, PR-4), (Ejemplo de referencia 132, PR-5), (Ejemplo de referencia 133, PR-1), (Ejemplo de referencia 133, PR-2), (Ejemplo de referencia 133, PR-3), (Ejemplo de referencia 133, PR-4), (Ejemplo de referencia 133, PR-5), (Ejemplo de referencia 134, PR-1), (Ejemplo de referencia 134, PR-2), (Ejemplo de referencia 134, PR-3), (Ejemplo de referencia 134, PR-4), (Ejemplo de referencia 134, PR-5), (Ejemplo de referencia 135, PR-1), (Ejemplo de referencia 135, PR-2), (Ejemplo de referencia 135, PR-3), (Ejemplo de referencia 135, PR-4), (Ejemplo de referencia 135, PR-5), (Ejemplo de referencia 136, PR-1), (Ejemplo de referencia 136, PR-2), (Ejemplo de referencia 136, PR-3), (Ejemplo de referencia 136, PR-4), (Ejemplo de referencia 136, PR-5), (Ejemplo de referencia 137, PR-1), (Ejemplo de referencia 137, PR-2), (Ejemplo de referencia 137, PR-3), (Ejemplo de referencia 137, PR-4), (Ejemplo de referencia 137, PR-5), (Ejemplo de referencia 138, PR-1), (Ejemplo de referencia 138, PR-2), (Ejemplo de referencia 138, PR-3), (Ejemplo de referencia 138, PR-4), (Ejemplo de referencia 138, PR-5), (Ejemplo de referencia 139, PR-1), (Ejemplo de referencia 139, PR-2), (Ejemplo de referencia 139, PR-3), (Ejemplo de referencia 139, PR-4), (Ejemplo de referencia 139, PR-5), (Ejemplo de referencia 140, PR-1), (Ejemplo de referencia 140, PR-2), (Ejemplo de referencia 140, PR-3), (Ejemplo de referencia 140, PR-4), (Ejemplo de referencia 140, PR-5), (Ejemplo de referencia 141, PR-1), (Ejemplo de referencia 141, PR-2), (Ejemplo de referencia 141, PR-3), (Ejemplo de referencia 141, PR-4), (Ejemplo de referencia 141, PR-5), (Ejemplo de referencia 142, PR-1), (Ejemplo de referencia 142, PR-2), (Ejemplo de referencia 142, PR-3), (Ejemplo de referencia 142, PR-4), (Ejemplo de referencia 142, PR-5), (Ejemplo de referencia 143, PR-1), (Ejemplo de referencia 143, PR-2), (Ejemplo de referencia 143, PR-3), (Ejemplo de referencia 143, PR-4), (Ejemplo de referencia 143, PR-5), (Ejemplo de referencia 144, PR-1), (Ejemplo de referencia 144, PR-2), (Ejemplo de referencia 144, PR-3), (Ejemplo de referencia 144, PR-4), (Ejemplo de referencia 144, PR-5), (Ejemplo de referencia 145, PR-1), (Ejemplo de referencia 145, PR-2), (Ejemplo de referencia 145, PR-3), (Ejemplo de referencia 145, PR-4), (Ejemplo de referencia 145, PR-5), (Ejemplo de referencia 146, PR-1), (Ejemplo de referencia 146, PR-2), (Ejemplo de referencia 146, PR-3), (Ejemplo de referencia 146, PR-4), (Ejemplo de referencia 146, PR-5), (Ejemplo de referencia 147, PR-1), (Ejemplo de referencia 147, PR-2), (Ejemplo de referencia 147, PR-3), (Ejemplo de referencia 147, PR-4), (Ejemplo de referencia 147, PR-5), (Ejemplo de referencia 148, PR-1), (Ejemplo de referencia 148, PR-2), (Ejemplo de referencia 148, PR-3), (Ejemplo de referencia 148, PR-4), (Ejemplo de referencia 148, PR-5), (Ejemplo de referencia 149, PR-1), (Ejemplo de referencia 149, PR-2), (Ejemplo de referencia 149, PR-3), (Ejemplo de referencia 149, PR-4), (Ejemplo de referencia 149, PR-5), (Ejemplo de referencia 150, PR-1), (Ejemplo de referencia 150, PR-2), (Ejemplo de referencia 150, PR-3), (Ejemplo de referencia 150, PR-4), (Ejemplo de referencia 150, PR-5), (Ejemplo de referencia 151, PR-1), (Ejemplo de referencia 151, PR-2), (Ejemplo de referencia 151, PR-

3), (Ejemplo de referencia 151, PR-4), (Ejemplo de referencia 151, PR-5), (Ejemplo de referencia 152, PR-1), (Ejemplo de referencia 152, PR-2), (Ejemplo de referencia 152, PR-3), (Ejemplo de referencia 152, PR-4), (Ejemplo de referencia 152, PR-5), (Ejemplo de referencia 153, PR-1), (Ejemplo de referencia 153, PR-2), (Ejemplo de referencia 153, PR-3), (Ejemplo de referencia 153, PR-4), (Ejemplo de referencia 153, PR-5), (Ejemplo de referencia 154, PR-1), (Ejemplo de referencia 154, PR-2), (Ejemplo de referencia 154, PR-3), (Ejemplo de referencia 154, PR-4), (Ejemplo de referencia 154, PR-5), (Ejemplo de referencia 155, PR-1), (Ejemplo de referencia 155, PR-2), (Ejemplo de referencia 155, PR-3), (Ejemplo de referencia 155, PR-4), (Ejemplo de referencia 155, PR-5), (Ejemplo de referencia 156, PR-1), (Ejemplo de referencia 156, PR-2), (Ejemplo de referencia 156, PR-3), (Ejemplo de referencia 156, PR-4), (Ejemplo de referencia 156, PR-5), (Ejemplo de referencia 157, PR-1), (Ejemplo de referencia 157, PR-2), (Ejemplo de referencia 157, PR-3), (Ejemplo de referencia 157, PR-4), (Ejemplo de referencia 157, PR-5), (Ejemplo de referencia 158, PR-1), (Ejemplo de referencia 158, PR-2), (Ejemplo de referencia 158, PR-3), (Ejemplo de referencia 158, PR-4), (Ejemplo de referencia 158, PR-5), (Ejemplo de referencia 159, PR-1), (Ejemplo de referencia 159, PR-2), (Ejemplo de referencia 159, PR-3), (Ejemplo de referencia 159, PR-4), (Ejemplo de referencia 159, PR-5), (Ejemplo de referencia 160, PR-1), (Ejemplo de referencia 160, PR-2), (Ejemplo de referencia 160, PR-3), (Ejemplo de referencia 160, PR-4), (Ejemplo de referencia 160, PR-5), (Ejemplo de referencia 161, PR-1), (Ejemplo de referencia 161, PR-2), (Ejemplo de referencia 161, PR-3), (Ejemplo de referencia 161, PR-4), (Ejemplo de referencia 161, PR-5), (Ejemplo de referencia 162, PR-1), (Ejemplo de referencia 162, PR-2), (Ejemplo de referencia 162, PR-3), (Ejemplo de referencia 162, PR-4), (Ejemplo de referencia 162, PR-5), (Ejemplo de referencia 163, PR-1), (Ejemplo de referencia 163, PR-2), (Ejemplo de referencia 163, PR-3), (Ejemplo de referencia 163, PR-4), (Ejemplo de referencia 163, PR-5), (Ejemplo de referencia 164, PR-1), (Ejemplo de referencia 164, PR-2), (Ejemplo de referencia 164, PR-3), (Ejemplo de referencia 164, PR-4), (Ejemplo de referencia 164, PR-5), (Ejemplo de referencia 165, PR-1), (Ejemplo de referencia 165, PR-2), (Ejemplo de referencia 165, PR-3), (Ejemplo de referencia 165, PR-4), (Ejemplo de referencia 165, PR-5), (Ejemplo de referencia 166, PR-1), (Ejemplo de referencia 166, PR-2), (Ejemplo de referencia 166, PR-3), (Ejemplo de referencia 166, PR-4), (Ejemplo de referencia 166, PR-5), (Ejemplo de referencia 167, PR-1), (Ejemplo de referencia 167, PR-2), (Ejemplo de referencia 167, PR-3), (Ejemplo de referencia 167, PR-4), (Ejemplo de referencia 167, PR-5), (Ejemplo de referencia 168, PR-1), (Ejemplo de referencia 168, PR-2), (Ejemplo de referencia 168, PR-3), (Ejemplo de referencia 168, PR-4), (Ejemplo de referencia 168, PR-5), (Ejemplo de referencia 169, PR-1), (Ejemplo de referencia 169, PR-2), (Ejemplo de referencia 169, PR-3), (Ejemplo de referencia 169, PR-4), (Ejemplo de referencia 169, PR-5), (Ejemplo de referencia 170, PR-1), (Ejemplo de referencia 170, PR-2), (Ejemplo de referencia 170, PR-3), (Ejemplo de referencia 170, PR-4), (Ejemplo de referencia 170, PR-5), (Ejemplo de referencia 171, PR-1), (Ejemplo de referencia 171, PR-2), (Ejemplo de referencia 171, PR-3), (Ejemplo de referencia 171, PR-4), (Ejemplo de referencia 171, PR-5), (Ejemplo de referencia 172, PR-1), (Ejemplo de referencia 172, PR-2), (Ejemplo de referencia 172, PR-3), (Ejemplo de referencia 172, PR-4), (Ejemplo de referencia 172, PR-5), (Ejemplo de referencia 173, PR-1), (Ejemplo de referencia 173, PR-2), (Ejemplo de referencia 173, PR-3), (Ejemplo de referencia 173, PR-4), (Ejemplo de referencia 173, PR-5), (Ejemplo de referencia 174, PR-1), (Ejemplo de referencia 174, PR-2), (Ejemplo de referencia 174, PR-3), (Ejemplo de referencia 174, PR-4), (Ejemplo de referencia 174, PR-5), (Ejemplo de referencia 175, PR-1), (Ejemplo de referencia 175, PR-2), (Ejemplo de referencia 175, PR-3), (Ejemplo de referencia 175, PR-4), (Ejemplo de referencia 175, PR-5), (Ejemplo de referencia 176, PR-1), (Ejemplo de referencia 176, PR-2), (Ejemplo de referencia 176, PR-3), (Ejemplo de referencia 176, PR-4), (Ejemplo de referencia 176, PR-5), (Ejemplo de referencia 177, PR-1), (Ejemplo de referencia 177, PR-2), (Ejemplo de referencia 177, PR-3), (Ejemplo de referencia 177, PR-4), (Ejemplo de referencia 177, PR-5), (Ejemplo de referencia 178, PR-1), (Ejemplo de referencia 178, PR-2), (Ejemplo de referencia 178, PR-3), (Ejemplo de referencia 178, PR-4), (Ejemplo de referencia 178, PR-5), (Ejemplo de referencia 179, PR-1), (Ejemplo de referencia 179, PR-2), (Ejemplo de referencia 179, PR-3), (Ejemplo de referencia 179, PR-4), (Ejemplo de referencia 179, PR-5), (Ejemplo de referencia 180, PR-1), (Ejemplo de referencia 180, PR-2), (Ejemplo de referencia 180, PR-3), (Ejemplo de referencia 180, PR-4), (Ejemplo de referencia 180, PR-5), (Ejemplo de referencia 181, PR-1), (Ejemplo de referencia 181, PR-2), (Ejemplo de referencia 181, PR-3), (Ejemplo de referencia 181, PR-4), (Ejemplo de referencia 181, PR-5), (Ejemplo de referencia 182, PR-1), (Ejemplo de referencia 182, PR-2), (Ejemplo de referencia 182, PR-3), (Ejemplo de referencia 182, PR-4), (Ejemplo de referencia 182, PR-5), (Ejemplo de referencia 183, PR-1), (Ejemplo de referencia 183, PR-2), (Ejemplo de referencia 183, PR-3), (Ejemplo de referencia 183, PR-4), (Ejemplo de referencia 183, PR-5), (Ejemplo de referencia 184, PR-1), (Ejemplo de referencia 184, PR-2), (Ejemplo de referencia 184, PR-3), (Ejemplo de referencia 184, PR-4), (Ejemplo de referencia 184, PR-5), (Ejemplo de referencia 185, PR-1), (Ejemplo de referencia 185, PR-2), (Ejemplo de referencia 185, PR-3), (Ejemplo de referencia 185, PR-4), (Ejemplo de referencia 185, PR-5), (Ejemplo de referencia 186, PR-1), (Ejemplo de referencia 186, PR-2), (Ejemplo de referencia 186, PR-3), (Ejemplo de referencia 186, PR-4), (Ejemplo de referencia 186, PR-5), (Ejemplo de referencia 187, PR-1), (Ejemplo de referencia 187, PR-2), (Ejemplo de referencia 187, PR-3), (Ejemplo de referencia 187, PR-4), (Ejemplo de referencia 187, PR-5), (Ejemplo de referencia 188, PR-1), (Ejemplo de referencia 188, PR-2), (Ejemplo de referencia 188, PR-3), (Ejemplo de referencia 188, PR-4), (Ejemplo de referencia 188, PR-5), (Ejemplo de referencia 189, PR-1), (Ejemplo de referencia 189, PR-2), (Ejemplo de referencia 189, PR-3), (Ejemplo de referencia 189, PR-4), (Ejemplo de referencia 189, PR-5), (Ejemplo de referencia 190, PR-1), (Ejemplo de referencia 190, PR-2), (Ejemplo de referencia 190, PR-3), (Ejemplo de referencia 190, PR-4), (Ejemplo de referencia 190, PR-5), (Ejemplo de referencia 191, PR-1), (Ejemplo de referencia 191, PR-2), (Ejemplo de referencia 191, PR-3), (Ejemplo de referencia 191, PR-4), (Ejemplo de referencia 191, PR-5), (Ejemplo de referencia 192, PR-1), (Ejemplo de referencia 192, PR-2), (Ejemplo de referencia 192, PR-3), (Ejemplo de referencia 192, PR-4), (Ejemplo de referencia 192, PR-5), (Ejemplo de referencia 193, PR-1), (Ejemplo de referencia 193, PR-2), (Ejemplo de referencia 193, PR-3), (Ejemplo de referencia 193, PR-4),

(Ejemplo de referencia 193, PR-5), (Ejemplo de referencia 194, PR-1), (Ejemplo de referencia 194, PR-2), (Ejemplo de referencia 194, PR-3), (Ejemplo de referencia 194, PR-4), (Ejemplo de referencia 194, PR-5), (Ejemplo de referencia 195, PR-1), (Ejemplo de referencia 195, PR-2), (Ejemplo de referencia 195, PR-3), (Ejemplo de referencia 195, PR-4), (Ejemplo de referencia 195, PR-5), (Ejemplo de referencia 196, PR-1), (Ejemplo de referencia 196, PR-2), (Ejemplo de referencia 196, PR-3), (Ejemplo de referencia 196, PR-4), (Ejemplo de referencia 196, PR-5), (Ejemplo de referencia 197, PR-1), (Ejemplo de referencia 197, PR-2), (Ejemplo de referencia 197, PR-3), (Ejemplo de referencia 197, PR-4), (Ejemplo de referencia 197, PR-5), (Ejemplo de referencia 198, PR-1), (Ejemplo de referencia 198, PR-2), (Ejemplo de referencia 198, PR-3), (Ejemplo de referencia 198, PR-4), (Ejemplo de referencia 198, PR-5), (Ejemplo de referencia 199, PR-1), (Ejemplo de referencia 199, PR-2), (Ejemplo de referencia 199, PR-3), (Ejemplo de referencia 199, PR-4), (Ejemplo de referencia 199, PR-5), (Ejemplo de referencia 200, PR-1), (Ejemplo de referencia 200, PR-2), (Ejemplo de referencia 200, PR-3), (Ejemplo de referencia 200, PR-4), (Ejemplo de referencia 200, PR-5),

(Ejemplo de referencia 201, PR-1), (Ejemplo de referencia 201, PR-2), (Ejemplo de referencia 201, PR-3), (Ejemplo de referencia 201, PR-4), (Ejemplo de referencia 201, PR-5), (Ejemplo de referencia 202, PR-1), (Ejemplo de referencia 202, PR-2), (Ejemplo de referencia 202, PR-3), (Ejemplo de referencia 202, PR-4), (Ejemplo de referencia 202, PR-5), (Ejemplo de referencia 203, PR-1), (Ejemplo de referencia 203, PR-2), (Ejemplo de referencia 203, PR-3), (Ejemplo de referencia 203, PR-4), (Ejemplo de referencia 203, PR-5), (Ejemplo de referencia 204, PR-1), (Ejemplo de referencia 204, PR-2), (Ejemplo de referencia 204, PR-3), (Ejemplo de referencia 204, PR-4), (Ejemplo de referencia 204, PR-5), (Ejemplo de referencia 205, PR-1), (Ejemplo de referencia 205, PR-2), (Ejemplo de referencia 205, PR-3), (Ejemplo de referencia 205, PR-4), (Ejemplo de referencia 205, PR-5), (Ejemplo de referencia 206, PR-1), (Ejemplo de referencia 206, PR-2), (Ejemplo de referencia 206, PR-3), (Ejemplo de referencia 206, PR-4), (Ejemplo de referencia 206, PR-5), (Ejemplo de referencia 207, PR-1), (Ejemplo de referencia 207, PR-2), (Ejemplo de referencia 207, PR-3), (Ejemplo de referencia 207, PR-4), (Ejemplo de referencia 207, PR-5), (Ejemplo de referencia 208, PR-1), (Ejemplo de referencia 208, PR-2), (Ejemplo de referencia 208, PR-3), (Ejemplo de referencia 208, PR-4), (Ejemplo de referencia 208, PR-5), (Ejemplo de referencia 209, PR-1), (Ejemplo de referencia 209, PR-2), (Ejemplo de referencia 209, PR-3), (Ejemplo de referencia 209, PR-4), (Ejemplo de referencia 209, PR-5), (Ejemplo de referencia 210, PR-1), (Ejemplo de referencia 210, PR-2), (Ejemplo de referencia 210, PR-3), (Ejemplo de referencia 210, PR-4), (Ejemplo de referencia 210, PR-5), (Ejemplo de referencia 211, PR-1), (Ejemplo de referencia 211, PR-2), (Ejemplo de referencia 211, PR-3), (Ejemplo de referencia 211, PR-4), (Ejemplo de referencia 211, PR-5), (Ejemplo de referencia 212, PR-1), (Ejemplo de referencia 212, PR-2), (Ejemplo de referencia 212, PR-3), (Ejemplo de referencia 212, PR-4), (Ejemplo de referencia 212, PR-5), (Ejemplo de referencia 213, PR-1), (Ejemplo de referencia 213, PR-2), (Ejemplo de referencia 213, PR-3), (Ejemplo de referencia 213, PR-4), (Ejemplo de referencia 213, PR-5), (Ejemplo de referencia 214, PR-1), (Ejemplo de referencia 214, PR-2), (Ejemplo de referencia 214, PR-3), (Ejemplo de referencia 214, PR-4), (Ejemplo de referencia 214, PR-5), (Ejemplo de referencia 215, PR-1), (Ejemplo de referencia 215, PR-2), (Ejemplo de referencia 215, PR-3), (Ejemplo de referencia 215, PR-4), (Ejemplo de referencia 215, PR-5), (Ejemplo de referencia 216, PR-1), (Ejemplo de referencia 216, PR-2), (Ejemplo de referencia 216, PR-3), (Ejemplo de referencia 216, PR-4), (Ejemplo de referencia 216, PR-5), (Ejemplo de referencia 217, PR-1), (Ejemplo de referencia 217, PR-2), (Ejemplo de referencia 217, PR-3), (Ejemplo de referencia 217, PR-4), (Ejemplo de referencia 217, PR-5), (Ejemplo de referencia 218, PR-1), (Ejemplo de referencia 218, PR-2), (Ejemplo de referencia 218, PR-3), (Ejemplo de referencia 218, PR-4), (Ejemplo de referencia 218, PR-5), (Ejemplo de referencia 219, PR-1), (Ejemplo de referencia 219, PR-2), (Ejemplo de referencia 219, PR-3), (Ejemplo de referencia 219, PR-4), (Ejemplo de referencia 219, PR-5), (Ejemplo de referencia 220, PR-1), (Ejemplo de referencia 220, PR-2), (Ejemplo de referencia 220, PR-3), (Ejemplo de referencia 220, PR-4), (Ejemplo de referencia 220, PR-5), (Ejemplo de referencia 221, PR-1), (Ejemplo de referencia 221, PR-2), (Ejemplo de referencia 221, PR-3), (Ejemplo de referencia 221, PR-4), (Ejemplo de referencia 221, PR-5), (Ejemplo de referencia 222, PR-1), (Ejemplo de referencia 222, PR-2), (Ejemplo de referencia 222, PR-3), (Ejemplo de referencia 222, PR-4), (Ejemplo de referencia 222, PR-5), (Ejemplo de referencia 223, PR-1), (Ejemplo de referencia 223, PR-2), (Ejemplo de referencia 223, PR-3), (Ejemplo de referencia 223, PR-4), (Ejemplo de referencia 223, PR-5), (Ejemplo de referencia 224, PR-1), (Ejemplo de referencia 224, PR-2), (Ejemplo de referencia 224, PR-3), (Ejemplo de referencia 224, PR-4), (Ejemplo de referencia 224, PR-5), (Ejemplo de referencia 225, PR-1), (Ejemplo de referencia 225, PR-2), (Ejemplo de referencia 225, PR-3), (Ejemplo de referencia 225, PR-4), (Ejemplo de referencia 225, PR-5), (Ejemplo de referencia 226, PR-1), (Ejemplo de referencia 226, PR-2), (Ejemplo de referencia 226, PR-3), (Ejemplo de referencia 226, PR-4), (Ejemplo de referencia 226, PR-5), (Ejemplo de referencia 227, PR-1), (Ejemplo de referencia 227, PR-2), (Ejemplo de referencia 227, PR-3), (Ejemplo de referencia 227, PR-4), (Ejemplo de referencia 227, PR-5), (Ejemplo de referencia 228, PR-1), (Ejemplo de referencia 228, PR-2), (Ejemplo de referencia 228, PR-3), (Ejemplo de referencia 228, PR-4), (Ejemplo de referencia 228, PR-5), (Ejemplo de referencia 229, PR-1), (Ejemplo de referencia 229, PR-2), (Ejemplo de referencia 229, PR-3), (Ejemplo de referencia 229, PR-4), (Ejemplo de referencia 229, PR-5), (Ejemplo de referencia 230, PR-1), (Ejemplo de referencia 230, PR-2), (Ejemplo de referencia 230, PR-3), (Ejemplo de referencia 230, PR-4), (Ejemplo de referencia 230, PR-5), (Ejemplo de referencia 231, PR-1), (Ejemplo de referencia 231, PR-2), (Ejemplo de referencia 231, PR-3), (Ejemplo de referencia 231, PR-4), (Ejemplo de referencia 231, PR-5), (Ejemplo de referencia 232, PR-1), (Ejemplo de referencia 232, PR-2), (Ejemplo de referencia 232, PR-3), (Ejemplo de referencia 232, PR-4), (Ejemplo de referencia 232, PR-5), (Ejemplo de referencia 233, PR-1), (Ejemplo de referencia 233, PR-2), (Ejemplo de referencia 233, PR-3), (Ejemplo de referencia 233, PR-4), (Ejemplo de referencia 233, PR-5), (Ejemplo de referencia 234, PR-1), (Ejemplo de referencia 234, PR-2), (Ejemplo de referencia 234, PR-3), (Ejemplo de referencia 234, PR-4), (Ejemplo de referencia 234, PR-5), (Ejemplo de referencia 235, PR-1), (Ejemplo de referencia 235, PR-2), (Ejemplo de referencia 235, PR-

3), (Ejemplo de referencia 235, PR-4), (Ejemplo de referencia 235, PR-5), (Ejemplo de referencia 236, PR-1), (Ejemplo de referencia 236, PR-2), (Ejemplo de referencia 236, PR-3), (Ejemplo de referencia 236, PR-4), (Ejemplo de referencia 236, PR-5), (Ejemplo de referencia 237, PR-1), (Ejemplo de referencia 237, PR-2), (Ejemplo de referencia 237, PR-3), (Ejemplo de referencia 237, PR-4), (Ejemplo de referencia 237, PR-5), (Ejemplo de referencia 238, PR-1), (Ejemplo de referencia 238, PR-2), (Ejemplo de referencia 238, PR-3), (Ejemplo de referencia 238, PR-4), (Ejemplo de referencia 238, PR-5), (Ejemplo de referencia 239, PR-1), (Ejemplo de referencia 239, PR-2), (Ejemplo de referencia 239, PR-3), (Ejemplo de referencia 239, PR-4), (Ejemplo de referencia 239, PR-5), (Ejemplo de referencia 240, PR-1), (Ejemplo de referencia 240, PR-2), (Ejemplo de referencia 240, PR-3), (Ejemplo de referencia 240, PR-4), (Ejemplo de referencia 240, PR-5), (Ejemplo de referencia 241, PR-1), (Ejemplo de referencia 241, PR-2), (Ejemplo de referencia 241, PR-3), (Ejemplo de referencia 241, PR-4), (Ejemplo de referencia 241, PR-5), (Ejemplo de referencia 242, PR-1), (Ejemplo de referencia 242, PR-2), (Ejemplo de referencia 242, PR-3), (Ejemplo de referencia 242, PR-4), (Ejemplo de referencia 242, PR-5), (Ejemplo de referencia 243, PR-1), (Ejemplo de referencia 243, PR-2), (Ejemplo de referencia 243, PR-3), (Ejemplo de referencia 243, PR-4), (Ejemplo de referencia 243, PR-5), (Ejemplo de referencia 244, PR-1), (Ejemplo de referencia 244, PR-2), (Ejemplo de referencia 244, PR-3), (Ejemplo de referencia 244, PR-4), (Ejemplo de referencia 244, PR-5), (Ejemplo de referencia 245, PR-1), (Ejemplo de referencia 245, PR-2), (Ejemplo de referencia 245, PR-3), (Ejemplo de referencia 245, PR-4), (Ejemplo de referencia 245, PR-5), (Ejemplo de referencia 246, PR-1), (Ejemplo de referencia 246, PR-2), (Ejemplo de referencia 246, PR-3), (Ejemplo de referencia 246, PR-4), (Ejemplo de referencia 246, PR-5), (Ejemplo de referencia 247, PR-1), (Ejemplo de referencia 247, PR-2), (Ejemplo de referencia 247, PR-3), (Ejemplo de referencia 247, PR-4), (Ejemplo de referencia 247, PR-5), (Ejemplo de referencia 248, PR-1), (Ejemplo de referencia 248, PR-2), (Ejemplo de referencia 248, PR-3), (Ejemplo de referencia 248, PR-4), (Ejemplo de referencia 248, PR-5), (Ejemplo de referencia 249, PR-1), (Ejemplo de referencia 249, PR-2), (Ejemplo de referencia 249, PR-3), (Ejemplo de referencia 249, PR-4), (Ejemplo de referencia 249, PR-5), (Ejemplo de referencia 250, PR-1), (Ejemplo de referencia 250, PR-2), (Ejemplo de referencia 250, PR-3), (Ejemplo de referencia 250, PR-4), (Ejemplo de referencia 250, PR-5), (Ejemplo de referencia 251, PR-1), (Ejemplo de referencia 251, PR-2), (Ejemplo de referencia 251, PR-3), (Ejemplo de referencia 251, PR-4), (Ejemplo de referencia 251, PR-5), (Ejemplo de referencia 252, PR-1), (Ejemplo de referencia 252, PR-2), (Ejemplo de referencia 252, PR-3), (Ejemplo de referencia 252, PR-4), (Ejemplo de referencia 252, PR-5), (Ejemplo de referencia 253, PR-1), (Ejemplo de referencia 253, PR-2), (Ejemplo de referencia 253, PR-3), (Ejemplo de referencia 253, PR-4), (Ejemplo de referencia 253, PR-5), (Ejemplo de referencia 254, PR-1), (Ejemplo de referencia 254, PR-2), (Ejemplo de referencia 254, PR-3), (Ejemplo de referencia 254, PR-4), (Ejemplo de referencia 254, PR-5), (Ejemplo de referencia 255, PR-1), (Ejemplo de referencia 255, PR-2), (Ejemplo de referencia 255, PR-3), (Ejemplo de referencia 255, PR-4), (Ejemplo de referencia 255, PR-5), (Ejemplo de referencia 256, PR-1), (Ejemplo de referencia 256, PR-2), (Ejemplo de referencia 256, PR-3), (Ejemplo de referencia 256, PR-4), (Ejemplo de referencia 256, PR-5), (Ejemplo de referencia 257, PR-1), (Ejemplo de referencia 257, PR-2), (Ejemplo de referencia 257, PR-3), (Ejemplo de referencia 257, PR-4), (Ejemplo de referencia 257, PR-5), (Ejemplo de referencia 258, PR-1), (Ejemplo de referencia 258, PR-2), (Ejemplo de referencia 258, PR-3), (Ejemplo de referencia 258, PR-4), (Ejemplo de referencia 258, PR-5), (Ejemplo de referencia 259, PR-1), (Ejemplo de referencia 259, PR-2), (Ejemplo de referencia 259, PR-3), (Ejemplo de referencia 259, PR-4), (Ejemplo de referencia 259, PR-5), (Ejemplo de referencia 260, PR-1), (Ejemplo de referencia 260, PR-2), (Ejemplo de referencia 260, PR-3), (Ejemplo de referencia 260, PR-4), (Ejemplo de referencia 260, PR-5), (Ejemplo de referencia 261, PR-1), (Ejemplo de referencia 261, PR-2), (Ejemplo de referencia 261, PR-3), (Ejemplo de referencia 261, PR-4), (Ejemplo de referencia 261, PR-5), (Ejemplo de referencia 262, PR-1), (Ejemplo de referencia 262, PR-2), (Ejemplo de referencia 262, PR-3), (Ejemplo de referencia 262, PR-4), (Ejemplo de referencia 262, PR-5), (Ejemplo de referencia 263, PR-1), (Ejemplo de referencia 263, PR-2), (Ejemplo de referencia 263, PR-3), (Ejemplo de referencia 263, PR-4), (Ejemplo de referencia 263, PR-5), (Ejemplo de referencia 264, PR-1), (Ejemplo de referencia 264, PR-2), (Ejemplo de referencia 264, PR-3), (Ejemplo de referencia 264, PR-4), (Ejemplo de referencia 264, PR-5), (Ejemplo de referencia 265, PR-1), (Ejemplo de referencia 265, PR-2), (Ejemplo de referencia 265, PR-3), (Ejemplo de referencia 265, PR-4), (Ejemplo de referencia 265, PR-5), (Ejemplo de referencia 266, PR-1), (Ejemplo de referencia 266, PR-2), (Ejemplo de referencia 266, PR-3), (Ejemplo de referencia 266, PR-4), (Ejemplo de referencia 266, PR-5), (Ejemplo de referencia 267, PR-1), (Ejemplo de referencia 267, PR-2), (Ejemplo de referencia 267, PR-3), (Ejemplo de referencia 267, PR-4), (Ejemplo de referencia 267, PR-5), (Ejemplo de referencia 268, PR-1), (Ejemplo de referencia 268, PR-2), (Ejemplo de referencia 268, PR-3), (Ejemplo de referencia 268, PR-4), (Ejemplo de referencia 268, PR-5), (Ejemplo de referencia 269, PR-1), (Ejemplo de referencia 269, PR-2), (Ejemplo de referencia 269, PR-3), (Ejemplo de referencia 269, PR-4), (Ejemplo de referencia 269, PR-5), (Ejemplo de referencia 270, PR-1), (Ejemplo de referencia 270, PR-2), (Ejemplo de referencia 270, PR-3), (Ejemplo de referencia 270, PR-4), (Ejemplo de referencia 270, PR-5), (Ejemplo de referencia 271, PR-1), (Ejemplo de referencia 271, PR-2), (Ejemplo de referencia 271, PR-3), (Ejemplo de referencia 271, PR-4), (Ejemplo de referencia 271, PR-5), (Ejemplo de referencia 272, PR-1), (Ejemplo de referencia 272, PR-2), (Ejemplo de referencia 272, PR-3), (Ejemplo de referencia 272, PR-4), (Ejemplo de referencia 272, PR-5), (Ejemplo de referencia 273, PR-1), (Ejemplo de referencia 273, PR-2), (Ejemplo de referencia 273, PR-3), (Ejemplo de referencia 273, PR-4), (Ejemplo de referencia 273, PR-5), (Ejemplo de referencia 274, PR-1), (Ejemplo de referencia 274, PR-2), (Ejemplo de referencia 274, PR-3), (Ejemplo de referencia 274, PR-4), (Ejemplo de referencia 274, PR-5), (Ejemplo de referencia 275, PR-1), (Ejemplo de referencia 275, PR-2), (Ejemplo de referencia 275, PR-3), (Ejemplo de referencia 275, PR-4), (Ejemplo de referencia 275, PR-5), (Ejemplo de referencia 276, PR-1), (Ejemplo de referencia 276, PR-2), (Ejemplo de referencia 276, PR-3), (Ejemplo de referencia 276, PR-4), (Ejemplo de referencia 276, PR-5), (Ejemplo de referencia 277, PR-1), (Ejemplo de referencia 277, PR-2), (Ejemplo de referencia 277, PR-3), (Ejemplo de referencia 277, PR-4),

(Ejemplo de referencia 277, PR-5), (Ejemplo de referencia 278, PR-1), (Ejemplo de referencia 278, PR-2), (Ejemplo de referencia 278, PR-3), (Ejemplo de referencia 278, PR-4), (Ejemplo de referencia 278, PR-5), (Ejemplo de referencia 279, PR-1), (Ejemplo de referencia 279, PR-2), (Ejemplo de referencia 279, PR-3), (Ejemplo de referencia 279, PR-4), (Ejemplo de referencia 279, PR-5), (Ejemplo de referencia 280, PR-1), (Ejemplo de referencia 280, PR-2), (Ejemplo de referencia 280, PR-3), (Ejemplo de referencia 280, PR-4), (Ejemplo de referencia 280, PR-5), (Ejemplo de referencia 281, PR-1), (Ejemplo de referencia 281, PR-2), (Ejemplo de referencia 281, PR-3), (Ejemplo de referencia 281, PR-4), (Ejemplo de referencia 281, PR-5), (Ejemplo de referencia 282, PR-1), (Ejemplo de referencia 282, PR-2), (Ejemplo de referencia 282, PR-3), (Ejemplo de referencia 282, PR-4), (Ejemplo de referencia 282, PR-5), (Ejemplo de referencia 283, PR-1), (Ejemplo de referencia 283, PR-2), (Ejemplo de referencia 283, PR-3), (Ejemplo de referencia 283, PR-4), (Ejemplo de referencia 283, PR-5), (Ejemplo de referencia 284, PR-1), (Ejemplo de referencia 284, PR-2), (Ejemplo de referencia 284, PR-3), (Ejemplo de referencia 284, PR-4), (Ejemplo de referencia 284, PR-5), (Ejemplo de referencia 285, PR-1), (Ejemplo de referencia 285, PR-2), (Ejemplo de referencia 285, PR-3), (Ejemplo de referencia 285, PR-4), (Ejemplo de referencia 285, PR-5), (Ejemplo de referencia 286, PR-1), (Ejemplo de referencia 286, PR-2), (Ejemplo de referencia 286, PR-3), (Ejemplo de referencia 286, PR-4), (Ejemplo de referencia 286, PR-5), (Ejemplo de referencia 287, PR-1), (Ejemplo de referencia 287, PR-2), (Ejemplo de referencia 287, PR-3), (Ejemplo de referencia 287, PR-4), (Ejemplo de referencia 287, PR-5), (Ejemplo de referencia 288, PR-1), (Ejemplo de referencia 288, PR-2), (Ejemplo de referencia 288, PR-3), (Ejemplo de referencia 288, PR-4), (Ejemplo de referencia 288, PR-5), (Ejemplo de referencia 289, PR-1), (Ejemplo de referencia 289, PR-2), (Ejemplo de referencia 289, PR-3), (Ejemplo de referencia 289, PR-4), (Ejemplo de referencia 289, PR-5), (Ejemplo de referencia 290, PR-1), (Ejemplo de referencia 290, PR-2), (Ejemplo de referencia 290, PR-3), (Ejemplo de referencia 290, PR-4), (Ejemplo de referencia 290, PR-5), (Ejemplo de referencia 291, PR-1), (Ejemplo de referencia 291, PR-2), (Ejemplo de referencia 291, PR-3), (Ejemplo de referencia 291, PR-4), (Ejemplo de referencia 291, PR-5), (Ejemplo de referencia 292, PR-1), (Ejemplo de referencia 292, PR-2), (Ejemplo de referencia 292, PR-3), (Ejemplo de referencia 292, PR-4), (Ejemplo de referencia 292, PR-5), (Ejemplo de referencia 293, PR-1), (Ejemplo de referencia 293, PR-2), (Ejemplo de referencia 293, PR-3), (Ejemplo de referencia 293, PR-4), (Ejemplo de referencia 293, PR-5), (Ejemplo de referencia 294, PR-1), (Ejemplo de referencia 294, PR-2), (Ejemplo de referencia 294, PR-3), (Ejemplo de referencia 294, PR-4), (Ejemplo de referencia 294, PR-5), (Ejemplo de referencia 295, PR-1), (Ejemplo de referencia 295, PR-2), (Ejemplo de referencia 295, PR-3), (Ejemplo de referencia 295, PR-4), (Ejemplo de referencia 295, PR-5), (Ejemplo de referencia 296, PR-1), (Ejemplo de referencia 296, PR-2), (Ejemplo de referencia 296, PR-3), (Ejemplo de referencia 296, PR-4), (Ejemplo de referencia 296, PR-5), (Ejemplo de referencia 297, PR-1), (Ejemplo de referencia 297, PR-2), (Ejemplo de referencia 297, PR-3), (Ejemplo de referencia 297, PR-4), (Ejemplo de referencia 297, PR-5), (Ejemplo de referencia 298, PR-1), (Ejemplo de referencia 298, PR-2), (Ejemplo de referencia 298, PR-3), (Ejemplo de referencia 298, PR-4), (Ejemplo de referencia 298, PR-5), (Ejemplo de referencia 299, PR-1), (Ejemplo de referencia 299, PR-2), (Ejemplo de referencia 299, PR-3), (Ejemplo de referencia 299, PR-4), (Ejemplo de referencia 299, PR-5), (Ejemplo de referencia 300, PR-1), (Ejemplo de referencia 300, PR-2), (Ejemplo de referencia 300, PR-3), (Ejemplo de referencia 300, PR-4), (Ejemplo de referencia 300, PR-5),

(Ejemplo de referencia 301, PR-1), (Ejemplo de referencia 301, PR-2), (Ejemplo de referencia 301, PR-3), (Ejemplo de referencia 301, PR-4), (Ejemplo de referencia 301, PR-5), (Ejemplo de referencia 302, PR-1), (Ejemplo de referencia 302, PR-2), (Ejemplo de referencia 302, PR-3), (Ejemplo de referencia 302, PR-4), (Ejemplo de referencia 302, PR-5), (Ejemplo de referencia 303, PR-1), (Ejemplo de referencia 303, PR-2), (Ejemplo de referencia 303, PR-3), (Ejemplo de referencia 303, PR-4), (Ejemplo de referencia 303, PR-5), (Ejemplo de referencia 304, PR-1), (Ejemplo de referencia 304, PR-2), (Ejemplo de referencia 304, PR-3), (Ejemplo de referencia 304, PR-4), (Ejemplo de referencia 304, PR-5), (Ejemplo de referencia 305, PR-1), (Ejemplo de referencia 305, PR-2), (Ejemplo de referencia 305, PR-3), (Ejemplo de referencia 305, PR-4), (Ejemplo de referencia 305, PR-5), (Ejemplo de referencia 306, PR-1), (Ejemplo de referencia 306, PR-2), (Ejemplo de referencia 306, PR-3), (Ejemplo de referencia 306, PR-4), (Ejemplo de referencia 306, PR-5), (Ejemplo de referencia 307, PR-1), (Ejemplo de referencia 307, PR-2), (Ejemplo de referencia 307, PR-3), (Ejemplo de referencia 307, PR-4), (Ejemplo de referencia 307, PR-5), (Ejemplo de referencia 308, PR-1), (Ejemplo de referencia 308, PR-2), (Ejemplo de referencia 308, PR-3), (Ejemplo de referencia 308, PR-4), (Ejemplo de referencia 308, PR-5), (Ejemplo de referencia 309, PR-1), (Ejemplo de referencia 309, PR-2), (Ejemplo de referencia 309, PR-3), (Ejemplo de referencia 309, PR-4), (Ejemplo de referencia 309, PR-5), (Ejemplo de referencia 310, PR-1), (Ejemplo de referencia 310, PR-2), (Ejemplo de referencia 310, PR-3), (Ejemplo de referencia 310, PR-4), (Ejemplo de referencia 310, PR-5), (Ejemplo de referencia 311, PR-1), (Ejemplo de referencia 311, PR-2), (Ejemplo de referencia 311, PR-3), (Ejemplo de referencia 311, PR-4), (Ejemplo de referencia 311, PR-5),(Ejemplo de referencia 312, PR-1), (Ejemplo de referencia 312, PR-2),(Ejemplo de referencia 312, PR-3), (Ejemplo de referencia 312, PR-4), (Ejemplo de referencia 312, PR-5), (Ejemplo de referencia 313, PR-1), (Ejemplo de referencia 313, PR-2), (Ejemplo de referencia 313, PR-3), (Ejemplo de referencia 313, PR-4), (Ejemplo de referencia 313, PR-5), (Ejemplo de referencia 314, PR-1), (Ejemplo de referencia 314, PR-2), (Ejemplo de referencia 314, PR-3), (Ejemplo de referencia 314, PR-4), (Ejemplo de referencia 314, PR-5), (Ejemplo de referencia 315, PR-1), (Ejemplo de referencia 315, PR-2), (Ejemplo de referencia 315, PR-3), (Ejemplo de referencia 315, PR-4), (Ejemplo de referencia 315, PR-5), (Ejemplo de referencia 316, PR-1), (Ejemplo de referencia 316, PR-2), (Ejemplo de referencia 316, PR-3), (Ejemplo de referencia 316, PR-4), (Ejemplo de referencia 316, PR-5), (Ejemplo de referencia 317, PR-1), (Ejemplo de referencia 317, PR-2), (Ejemplo de referencia 317, PR-3), (Ejemplo de referencia 317, PR-4), (Ejemplo de referencia 317, PR-5), (Ejemplo de referencia 318, PR-1), (Ejemplo de referencia 318, PR-2), (Ejemplo de referencia 318, PR-3), (Ejemplo de referencia 318, PR-4), (Ejemplo de referencia 318, PR-5), (Ejemplo de referencia 319, PR-1), (Ejemplo de referencia 319, PR-2), (Ejemplo de referencia 319, PR-

3), (Ejemplo de referencia 319, PR-4), (Ejemplo de referencia 319, PR-5), (Ejemplo de referencia 320, PR-1), (Ejemplo de referencia 320, PR-2), (Ejemplo de referencia 320, PR-3), (Ejemplo de referencia 320, PR-4), (Ejemplo de referencia 320, PR-5), (Ejemplo de referencia 321, PR-1), (Ejemplo de referencia 321, PR-2), (Ejemplo de referencia 321, PR-3), (Ejemplo de referencia 321, PR-4), (Ejemplo de referencia 321, PR-5), (Ejemplo de referencia 322, PR-1), (Ejemplo de referencia 322, PR-2), (Ejemplo de referencia 322, PR-3), (Ejemplo de referencia 322, PR-4), (Ejemplo de referencia 322, PR-5), (Ejemplo de referencia 323, PR-1), (Ejemplo de referencia 323, PR-2), (Ejemplo de referencia 323, PR-3), (Ejemplo de referencia 323, PR-4), (Ejemplo de referencia 323, PR-5), (Ejemplo de referencia 324, PR-1), (Ejemplo de referencia 324, PR-2), (Ejemplo de referencia 324, PR-3), (Ejemplo de referencia 324, PR-4), (Ejemplo de referencia 324, PR-5), (Ejemplo de referencia 325, PR-1), (Ejemplo de referencia 325, PR-2), (Ejemplo de referencia 325, PR-3), (Ejemplo de referencia 325, PR-4), (Ejemplo de referencia 325, PR-5), (Ejemplo de referencia 326, PR-1), (Ejemplo de referencia 326, PR-2), (Ejemplo de referencia 326, PR-3), (Ejemplo de referencia 326, PR-4), (Ejemplo de referencia 326, PR-5), (Ejemplo de referencia 327, PR-1), (Ejemplo de referencia 327, PR-2), (Ejemplo de referencia 327, PR-3), (Ejemplo de referencia 327, PR-4), (Ejemplo de referencia 327, PR-5), (Ejemplo de referencia 328, PR-1), (Ejemplo de referencia 328, PR-2), (Ejemplo de referencia 328, PR-3), (Ejemplo de referencia 328, PR-4), (Ejemplo de referencia 328, PR-5), (Ejemplo de referencia 329, PR-1), (Ejemplo de referencia 329, PR-2), (Ejemplo de referencia 329, PR-3), (Ejemplo de referencia 329, PR-4), (Ejemplo de referencia 329, PR-5), (Ejemplo de referencia 330, PR-1), (Ejemplo de referencia 330, PR-2), (Ejemplo de referencia 330, PR-3), (Ejemplo de referencia 330, PR-4), (Ejemplo de referencia 330, PR-5), (Ejemplo de referencia 331, PR-1), (Ejemplo de referencia 331, PR-2), (Ejemplo de referencia 331, PR-3), (Ejemplo de referencia 331, PR-4), (Ejemplo de referencia 331, PR-5), (Ejemplo de referencia 332, PR-1), (Ejemplo de referencia 332, PR-2), (Ejemplo de referencia 332, PR-3), (Ejemplo de referencia 332, PR-4), (Ejemplo de referencia 332, PR-5), (Ejemplo de referencia 333, PR-1), (Ejemplo de referencia 333, PR-2), (Ejemplo de referencia 333, PR-3), (Ejemplo de referencia 333, PR-4), (Ejemplo de referencia 333, PR-5), (Ejemplo de referencia 334, PR-1), (Ejemplo de referencia 334, PR-2), (Ejemplo de referencia 334, PR-3), (Ejemplo de referencia 334, PR-4), (Ejemplo de referencia 334, PR-5), (Ejemplo de referencia 335, PR-1), (Ejemplo de referencia 335, PR-2), (Ejemplo de referencia 335, PR-3), (Ejemplo de referencia 335, PR-4), (Ejemplo de referencia 335, PR-5), (Ejemplo de referencia 336, PR-1), (Ejemplo de referencia 336, PR-2), (Ejemplo de referencia 336, PR-3), (Ejemplo de referencia 336, PR-4), (Ejemplo de referencia 336, PR-5), (Ejemplo de referencia 337, PR-1), (Ejemplo de referencia 337, PR-2), (Ejemplo de referencia 337, PR-3), (Ejemplo de referencia 337, PR-4), (Ejemplo de referencia 337, PR-5), (Ejemplo de referencia 338, PR-1), (Ejemplo de referencia 338, PR-2), (Ejemplo de referencia 338, PR-3), (Ejemplo de referencia 338, PR-4), (Ejemplo de referencia 338, PR-5), (Ejemplo de referencia 339, PR-1), (Ejemplo de referencia 339, PR-2), (Ejemplo de referencia 339, PR-3), (Ejemplo de referencia 339, PR-4), (Ejemplo de referencia 339, PR-5), (Ejemplo de referencia 340, PR-1), (Ejemplo de referencia 340, PR-2), (Ejemplo de referencia 340, PR-3), (Ejemplo de referencia 340, PR-4), (Ejemplo de referencia 340, PR-5), (Ejemplo de referencia 341, PR-1), (Ejemplo de referencia 341, PR-2), (Ejemplo de referencia 341, PR-3), (Ejemplo de referencia 341, PR-4), (Ejemplo de referencia 341, PR-5), (Ejemplo de referencia 342, PR-1), (Ejemplo de referencia 342, PR-2), (Ejemplo de referencia 342, PR-3), (Ejemplo de referencia 342, PR-4), (Ejemplo de referencia 342, PR-5), (Ejemplo de referencia 343, PR-1), (Ejemplo de referencia 343, PR-2), (Ejemplo de referencia 343, PR-3), (Ejemplo de referencia 343, PR-4), (Ejemplo de referencia 343, PR-5), (Ejemplo de referencia 344, PR-1), (Ejemplo de referencia 344, PR-2), (Ejemplo de referencia 344, PR-3), (Ejemplo de referencia 344, PR-4), (Ejemplo de referencia 344, PR-5), (Ejemplo de referencia 345, PR-1), (Ejemplo de referencia 345, PR-2), (Ejemplo de referencia 345, PR-3), (Ejemplo de referencia 345, PR-4), (Ejemplo de referencia 345, PR-5), (Ejemplo de referencia 346, PR-1), (Ejemplo de referencia 346, PR-2), (Ejemplo de referencia 346, PR-3), (Ejemplo de referencia 346, PR-4), (Ejemplo de referencia 346, PR-5), (Ejemplo de referencia 347, PR-1), (Ejemplo de referencia 347, PR-2), (Ejemplo de referencia 347, PR-3), (Ejemplo de referencia 347, PR-4), (Ejemplo de referencia 347, PR-5), (Ejemplo de referencia 348, PR-1), (Ejemplo de referencia 348, PR-2), (Ejemplo de referencia 348, PR-3), (Ejemplo de referencia 348, PR-4), (Ejemplo de referencia 348, PR-5), (Ejemplo de referencia 349, PR-1), (Ejemplo de referencia 349, PR-2), (Ejemplo de referencia 349, PR-3), (Ejemplo de referencia 349, PR-4), (Ejemplo de referencia 349, PR-5), (Ejemplo de referencia 350, PR-1), (Ejemplo de referencia 350, PR-2), (Ejemplo de referencia 350, PR-3), (Ejemplo de referencia 350, PR-4), (Ejemplo de referencia 350, PR-5), (Ejemplo de referencia 351, PR-1), (Ejemplo de referencia 351, PR-2), (Ejemplo de referencia 351, PR-3), (Ejemplo de referencia 351, PR-4), (Ejemplo de referencia 351, PR-5), (Ejemplo de referencia 352, PR-1), (Ejemplo de referencia 352, PR-2), (Ejemplo de referencia 352, PR-3), (Ejemplo de referencia 352, PR-4), (Ejemplo de referencia 352, PR-5), (Ejemplo de referencia 353, PR-1), (Ejemplo de referencia 353, PR-2), (Ejemplo de referencia 353, PR-3), (Ejemplo de referencia 353, PR-4), (Ejemplo de referencia 353, PR-5), (Ejemplo de referencia 354, PR-1), (Ejemplo de referencia 354, PR-2), (Ejemplo de referencia 354, PR-3), (Ejemplo de referencia 354, PR-4), (Ejemplo de referencia 354, PR-5), (Ejemplo de referencia 355, PR-1), (Ejemplo de referencia 355, PR-2), (Ejemplo de referencia 355, PR-3), (Ejemplo de referencia 355, PR-4), (Ejemplo de referencia 355, PR-5), (Ejemplo de referencia 356, PR-1), (Ejemplo de referencia 356, PR-2), (Ejemplo de referencia 356, PR-3), (Ejemplo de referencia 356, PR-4), (Ejemplo de referencia 356, PR-5), (Ejemplo de referencia 357, PR-1), (Ejemplo de referencia 357, PR-2), (Ejemplo de referencia 357, PR-3), (Ejemplo de referencia 357, PR-4), (Ejemplo de referencia 357, PR-5), (Ejemplo de referencia 358, PR-1), (Ejemplo de referencia 358, PR-2), (Ejemplo de referencia 358, PR-3), (Ejemplo de referencia 358, PR-4), (Ejemplo de referencia 358, PR-5), (Ejemplo de referencia 359, PR-1), (Ejemplo de referencia 359, PR-2), (Ejemplo de referencia 359, PR-3), (Ejemplo de referencia 359, PR-4), (Ejemplo de referencia 359, PR-5), (Ejemplo de referencia 360, PR-1), (Ejemplo de referencia 360, PR-2), (Ejemplo de referencia 360, PR-3), (Ejemplo de referencia 360, PR-4), (Ejemplo de referencia 360, PR-5), (Ejemplo de referencia 361, PR-1), (Ejemplo de referencia 361, PR-2), (Ejemplo de referencia 361, PR-3), (Ejemplo de referencia 361, PR-4),

(Ejemplo de referencia 361, PR-5), (Ejemplo de referencia 362, PR-1), (Ejemplo de referencia 362, PR-2), (Ejemplo de referencia 362, PR-3), (Ejemplo de referencia 362, PR-4), (Ejemplo de referencia 362, PR-5), (Ejemplo de referencia 363, PR-1), (Ejemplo de referencia 363, PR-2), (Ejemplo de referencia 363, PR-3), (Ejemplo de referencia 363, PR-4), (Ejemplo de referencia 363, PR-5), (Ejemplo de referencia 364, PR-1), (Ejemplo de referencia 364, PR-2), (Ejemplo de referencia 364, PR-3), (Ejemplo de referencia 364, PR-4), (Ejemplo de referencia 364, PR-5), (Ejemplo de referencia 365, PR-1), (Ejemplo de referencia 365, PR-2), (Ejemplo de referencia 365, PR-3), (Ejemplo de referencia 365, PR-4), (Ejemplo de referencia 365, PR-5), (Ejemplo de referencia 366, PR-1), (Ejemplo de referencia 366, PR-2), (Ejemplo de referencia 366, PR-3), (Ejemplo de referencia 366, PR-4), (Ejemplo de referencia 366, PR-5), (Ejemplo de referencia 367, PR-1), (Ejemplo de referencia 367, PR-2), (Ejemplo de referencia 367, PR-3), (Ejemplo de referencia 367, PR-4), (Ejemplo de referencia 367, PR-5), (Ejemplo de referencia 368, PR-1), (Ejemplo de referencia 368, PR-2), (Ejemplo de referencia 368, PR-3), (Ejemplo de referencia 368, PR-4), (Ejemplo de referencia 368, PR-5), (Ejemplo de referencia 369, PR-1), (Ejemplo de referencia 369, PR-2), (Ejemplo de referencia 369, PR-3), (Ejemplo de referencia 369, PR-4), (Ejemplo de referencia 369, PR-5), (Ejemplo de referencia 370, PR-1), (Ejemplo de referencia 370, PR-2), (Ejemplo de referencia 370, PR-3), (Ejemplo de referencia 370, PR-4), (Ejemplo de referencia 370, PR-5), (Ejemplo de referencia 371, PR-1), (Ejemplo de referencia 371, PR-2), (Ejemplo de referencia 371, PR-3), (Ejemplo de referencia 371, PR-4), (Ejemplo de referencia 371, PR-5), (Ejemplo de referencia 372, PR-1), (Ejemplo de referencia 372, PR-2), (Ejemplo de referencia 372, PR-3), (Ejemplo de referencia 372, PR-4), (Ejemplo de referencia 372, PR-5), (Ejemplo de referencia 373, PR-1), (Ejemplo de referencia 373, PR-2), (Ejemplo de referencia 373, PR-3), (Ejemplo de referencia 373, PR-4), (Ejemplo de referencia 373, PR-5), (Ejemplo de referencia 374, PR-1), (Ejemplo de referencia 374, PR-2), (Ejemplo de referencia 374, PR-3), (Ejemplo de referencia 374, PR-4), (Ejemplo de referencia 374, PR-5), (Ejemplo de referencia 375, PR-1), (Ejemplo de referencia 375, PR-2), (Ejemplo de referencia 375, PR-3), (Ejemplo de referencia 375, PR-4), (Ejemplo de referencia 375, PR-5), (Ejemplo de referencia 376, PR-1), (Ejemplo de referencia 376, PR-2), (Ejemplo de referencia 376, PR-3), (Ejemplo de referencia 376, PR-4), (Ejemplo de referencia 376, PR-5), (Ejemplo de referencia 377, PR-1), (Ejemplo de referencia 377, PR-2), (Ejemplo de referencia 377, PR-3), (Ejemplo de referencia 377, PR-4), (Ejemplo de referencia 377, PR-5), (Ejemplo de referencia 378, PR-1), (Ejemplo de referencia 378, PR-2), (Ejemplo de referencia 378, PR-3), (Ejemplo de referencia 378, PR-4), (Ejemplo de referencia 378, PR-5), (Ejemplo de referencia 379, PR-1), (Ejemplo de referencia 379, PR-2), (Ejemplo de referencia 379, PR-3), (Ejemplo de referencia 379, PR-4), (Ejemplo de referencia 379, PR-5), (Ejemplo de referencia 380, PR-1), (Ejemplo de referencia 380, PR-2), (Ejemplo de referencia 380, PR-3), (Ejemplo de referencia 380, PR-4), (Ejemplo de referencia 380, PR-5), (Ejemplo de referencia 381, PR-1), (Ejemplo de referencia 381, PR-2), (Ejemplo de referencia 381, PR-3), (Ejemplo de referencia 381, PR-4), (Ejemplo de referencia 381, PR-5), (Ejemplo de referencia 382, PR-1), (Ejemplo de referencia 382, PR-2), (Ejemplo de referencia 382, PR-3), (Ejemplo de referencia 382, PR-4), (Ejemplo de referencia 382, PR-5), (Ejemplo de referencia 383, PR-1), (Ejemplo de referencia 383, PR-2), (Ejemplo de referencia 383, PR-3), (Ejemplo de referencia 383, PR-4), (Ejemplo de referencia 383, PR-5), (Ejemplo de referencia 384, PR-1), (Ejemplo de referencia 384, PR-2), (Ejemplo de referencia 384, PR-3), (Ejemplo de referencia 384, PR-4), (Ejemplo de referencia 384, PR-5), (Ejemplo de referencia 385, PR-1), (Ejemplo de referencia 385, PR-2), (Ejemplo de referencia 385, PR-3), (Ejemplo de referencia 385, PR-4), (Ejemplo de referencia 385, PR-5), (Ejemplo de referencia 386, PR-1), (Ejemplo de referencia 386, PR-2), (Ejemplo de referencia 386, PR-3), (Ejemplo de referencia 386, PR-4), (Ejemplo de referencia 386, PR-5), (Ejemplo de referencia 387, PR-1), (Ejemplo de referencia 387, PR-2), (Ejemplo de referencia 387, PR-3), (Ejemplo de referencia 387, PR-4), (Ejemplo de referencia 387, PR-5), (Ejemplo de referencia 388, PR-1), (Ejemplo de referencia 388, PR-2), (Ejemplo de referencia 388, PR-3), (Ejemplo de referencia 388, PR-4), (Ejemplo de referencia 388, PR-5), (Ejemplo de referencia 389, PR-1), (Ejemplo de referencia 389, PR-2), (Ejemplo de referencia 389, PR-3), (Ejemplo de referencia 389, PR-4), (Ejemplo de referencia 389, PR-5), (Ejemplo de referencia 390, PR-1), (Ejemplo de referencia 390, PR-2), (Ejemplo de referencia 390, PR-3), (Ejemplo de referencia 390, PR-4), (Ejemplo de referencia 390, PR-5), (Ejemplo de referencia 391, PR-1), (Ejemplo de referencia 391, PR-2), (Ejemplo de referencia 391, PR-3), (Ejemplo de referencia 391, PR-4), (Ejemplo de referencia 391, PR-5), (Ejemplo de referencia 392, PR-1), (Ejemplo de referencia 392, PR-2), (Ejemplo de referencia 392, PR-3), (Ejemplo de referencia 392, PR-4), (Ejemplo de referencia 392, PR-5), (Ejemplo de referencia 393, PR-1), (Ejemplo de referencia 393, PR-2), (Ejemplo de referencia 393, PR-3), (Ejemplo de referencia 393, PR-4), (Ejemplo de referencia 393, PR-5), (Ejemplo de referencia 394, PR-1), (Ejemplo de referencia 394, PR-2), (Ejemplo de referencia 394, PR-3), (Ejemplo de referencia 394, PR-4), (Ejemplo de referencia 394, PR-5), (Ejemplo de referencia 395, PR-1), (Ejemplo de referencia 395, PR-2), (Ejemplo de referencia 395, PR-3), (Ejemplo de referencia 395, PR-4), (Ejemplo de referencia 395, PR-5), (Ejemplo de referencia 396, PR-1), (Ejemplo de referencia 396, PR-2), (Ejemplo de referencia 396, PR-3), (Ejemplo de referencia 396, PR-4), (Ejemplo de referencia 396, PR-5), (Ejemplo de referencia 397, PR-1), (Ejemplo de referencia 397, PR-2), (Ejemplo de referencia 397, PR-3), (Ejemplo de referencia 397, PR-4), (Ejemplo de referencia 397, PR-5), (Ejemplo de referencia 398, PR-1), (Ejemplo de referencia 398, PR-2), (Ejemplo de referencia 398, PR-3), (Ejemplo de referencia 398, PR-4), (Ejemplo de referencia 398, PR-5), (Ejemplo de referencia 399, PR-1), (Ejemplo de referencia 399, PR-2), (Ejemplo de referencia 399, PR-3), (Ejemplo de referencia 399, PR-4), (Ejemplo de referencia 399, PR-5), (Ejemplo de referencia 400, PR-1), (Ejemplo de referencia 400, PR-2), (Ejemplo de referencia 400, PR-3), (Ejemplo de referencia 400, PR-4), (Ejemplo de referencia 400, PR-5),

(Ejemplo de referencia 401, PR-1), (Ejemplo de referencia 401, PR-2), (Ejemplo de referencia 401, PR-3), (Ejemplo de referencia 401, PR-4), (Ejemplo de referencia 401, PR-5), (Ejemplo de referencia 402, PR-1), (Ejemplo de referencia 402, PR-2), (Ejemplo de referencia 402, PR-3), (Ejemplo de referencia 402, PR-4), (Ejemplo de referencia 402, PR-5), (Ejemplo de referencia 403, PR-1), (Ejemplo de referencia 403, PR-2), (Ejemplo de referencia 403, PR-

3), (Ejemplo de referencia 403, PR-4), (Ejemplo de referencia 403, PR-5), (Ejemplo de referencia 404, PR-1), (Ejemplo de referencia 404, PR-2), (Ejemplo de referencia 404, PR-3), (Ejemplo de referencia 404, PR-4), (Ejemplo de referencia 404, PR-5), (Ejemplo de referencia 405, PR-1), (Ejemplo de referencia 405, PR-2), (Ejemplo de referencia 405, PR-3), (Ejemplo de referencia 405, PR-4), (Ejemplo de referencia 405, PR-5), (Ejemplo de referencia 406, PR-1), (Ejemplo de referencia 406, PR-2), (Ejemplo de referencia 406, PR-3), (Ejemplo de referencia 406, PR-4), (Ejemplo de referencia 406, PR-5), (Ejemplo de referencia 407, PR-1), (Ejemplo de referencia 407, PR-2), (Ejemplo de referencia 407, PR-3), (Ejemplo de referencia 407, PR-4), (Ejemplo de referencia 407, PR-5), (Ejemplo de referencia 408, PR-1), (Ejemplo de referencia 408, PR-2), (Ejemplo de referencia 408, PR-3), (Ejemplo de referencia 408, PR-4), (Ejemplo de referencia 408, PR-5), (Ejemplo de referencia 409, PR-1), (Ejemplo de referencia 409, PR-2), (Ejemplo de referencia 409, PR-3), (Ejemplo de referencia 409, PR-4), (Ejemplo de referencia 409, PR-5), (Ejemplo de referencia 410, PR-1), (Ejemplo de referencia 410, PR-2), (Ejemplo de referencia 410, PR-3), (Ejemplo de referencia 410, PR-4), (Ejemplo de referencia 410, PR-5), (Ejemplo de referencia 411, PR-1), (Ejemplo de referencia 411, PR-2), (Ejemplo de referencia 411, PR-3), (Ejemplo de referencia 411, PR-4), (Ejemplo de referencia 411, PR-5), (Ejemplo de referencia 412, PR-1), (Ejemplo de referencia 412, PR-2), (Ejemplo de referencia 412, PR-3), (Ejemplo de referencia 412, PR-4), (Ejemplo de referencia 412, PR-5), (Ejemplo de referencia 413, PR-1), (Ejemplo de referencia 413, PR-2), (Ejemplo de referencia 413, PR-3), (Ejemplo de referencia 413, PR-4), (Ejemplo de referencia 413, PR-5), (Ejemplo de referencia 414, PR-1), (Ejemplo de referencia 414, PR-2), (Ejemplo de referencia 414, PR-3), (Ejemplo de referencia 414, PR-4), (Ejemplo de referencia 414, PR-5), (Ejemplo de referencia 415, PR-1), (Ejemplo de referencia 415, PR-2), (Ejemplo de referencia 415, PR-3), (Ejemplo de referencia 415, PR-4), (Ejemplo de referencia 415, PR-5), (Ejemplo de referencia 416, PR-1), (Ejemplo de referencia 416, PR-2), (Ejemplo de referencia 416, PR-3), (Ejemplo de referencia 416, PR-4), (Ejemplo de referencia 416, PR-5), (Ejemplo de referencia 417, PR-1), (Ejemplo de referencia 417, PR-2), (Ejemplo de referencia 417, PR-3), (Ejemplo de referencia 417, PR-4), (Ejemplo de referencia 417, PR-5), (Ejemplo de referencia 418, PR-1), (Ejemplo de referencia 418, PR-2), (Ejemplo de referencia 418, PR-3), (Ejemplo de referencia 418, PR-4), (Ejemplo de referencia 418, PR-5), (Ejemplo de referencia 419, PR-1), (Ejemplo de referencia 419, PR-2), (Ejemplo de referencia 419, PR-3), (Ejemplo de referencia 419, PR-4), (Ejemplo de referencia 419, PR-5), (Ejemplo de referencia 420, PR-1), (Ejemplo de referencia 420, PR-2), (Ejemplo de referencia 420, PR-3), (Ejemplo de referencia 420, PR-4), (Ejemplo de referencia 420, PR-5), (Ejemplo de referencia 421, PR-1), (Ejemplo de referencia 421, PR-2), (Ejemplo de referencia 421, PR-3), (Ejemplo de referencia 421, PR-4), (Ejemplo de referencia 421, PR-5), (Ejemplo de referencia 422, PR-1), (Ejemplo de referencia 422, PR-2), (Ejemplo de referencia 422, PR-3), (Ejemplo de referencia 422, PR-4), (Ejemplo de referencia 422, PR-5), (Ejemplo de referencia 423, PR-1), (Ejemplo de referencia 423, PR-2), (Ejemplo de referencia 423, PR-3), (Ejemplo de referencia 423, PR-4), (Ejemplo de referencia 423, PR-5), (Ejemplo de referencia 424, PR-1), (Ejemplo de referencia 424, PR-2), (Ejemplo de referencia 424, PR-3), (Ejemplo de referencia 424, PR-4), (Ejemplo de referencia 424, PR-5), (Ejemplo de referencia 425, PR-1), (Ejemplo de referencia 425, PR-2), (Ejemplo de referencia 425, PR-3), (Ejemplo de referencia 425, PR-4), (Ejemplo de referencia 425, PR-5), (Ejemplo de referencia 426, PR-1), (Ejemplo de referencia 426, PR-2), (Ejemplo de referencia 426, PR-3), (Ejemplo de referencia 426, PR-4), (Ejemplo de referencia 426, PR-5), (Ejemplo de referencia 427, PR-1), (Ejemplo de referencia 427, PR-2), (Ejemplo de referencia 427, PR-3), (Ejemplo de referencia 427, PR-4), (Ejemplo de referencia 427, PR-5), (Ejemplo de referencia 428, PR-1), (Ejemplo de referencia 428, PR-2), (Ejemplo de referencia 428, PR-3), (Ejemplo de referencia 428, PR-4), (Ejemplo de referencia 428, PR-5), (Ejemplo de referencia 429, PR-1), (Ejemplo de referencia 429, PR-2), (Ejemplo de referencia 429, PR-3), (Ejemplo de referencia 429, PR-4), (Ejemplo de referencia 429, PR-5), (Ejemplo de referencia 430, PR-1), (Ejemplo de referencia 430, PR-2), (Ejemplo de referencia 430, PR-3), (Ejemplo de referencia 430, PR-4), (Ejemplo de referencia 430, PR-5), (Ejemplo de referencia 431, PR-1), (Ejemplo de referencia 431, PR-2), (Ejemplo de referencia 431, PR-3), (Ejemplo de referencia 431, PR-4), (Ejemplo de referencia 431, PR-5), (Ejemplo de referencia 432, PR-1), (Ejemplo de referencia 432, PR-2), (Ejemplo de referencia 432, PR-3), (Ejemplo de referencia 432, PR-4), (Ejemplo de referencia 432, PR-5), (Ejemplo de referencia 433, PR-1), (Ejemplo de referencia 433, PR-2), (Ejemplo de referencia 433, PR-3), (Ejemplo de referencia 433, PR-4), (Ejemplo de referencia 433, PR-5), (Ejemplo de referencia 434, PR-1), (Ejemplo de referencia 434, PR-2), (Ejemplo de referencia 434, PR-3), (Ejemplo de referencia 434, PR-4), (Ejemplo de referencia 434, PR-5), (Ejemplo de referencia 435, PR-1), (Ejemplo de referencia 435, PR-2), (Ejemplo de referencia 435, PR-3), (Ejemplo de referencia 435, PR-4), (Ejemplo de referencia 435, PR-5), (Ejemplo de referencia 436, PR-1), (Ejemplo de referencia 436, PR-2), (Ejemplo de referencia 436, PR-3), (Ejemplo de referencia 436, PR-4), (Ejemplo de referencia 436, PR-5), (Ejemplo de referencia 437, PR-1), (Ejemplo de referencia 437, PR-2), (Ejemplo de referencia 437, PR-3), (Ejemplo de referencia 437, PR-4), (Ejemplo de referencia 437, PR-5), (Ejemplo de referencia 438, PR-1), (Ejemplo de referencia 438, PR-2), (Ejemplo de referencia 438, PR-3), (Ejemplo de referencia 438, PR-4), (Ejemplo de referencia 438, PR-5), (Ejemplo de referencia 439, PR-1), (Ejemplo de referencia 439, PR-2), (Ejemplo de referencia 439, PR-3), (Ejemplo de referencia 439, PR-4), (Ejemplo de referencia 439, PR-5), (Ejemplo de referencia 440, PR-1), (Ejemplo de referencia 440, PR-2), (Ejemplo de referencia 440, PR-3), (Ejemplo de referencia 440, PR-4), (Ejemplo de referencia 440, PR-5), (Ejemplo de referencia 441, PR-1), (Ejemplo de referencia 441, PR-2), (Ejemplo de referencia 441, PR-3), (Ejemplo de referencia 441, PR-4), (Ejemplo de referencia 441, PR-5), (Ejemplo de referencia 442, PR-1), (Ejemplo de referencia 442, PR-2), (Ejemplo de referencia 442, PR-3), (Ejemplo de referencia 442, PR-4), (Ejemplo de referencia 442, PR-5), (Ejemplo de referencia 443, PR-1), (Ejemplo de referencia 443, PR-2), (Ejemplo de referencia 443, PR-3), (Ejemplo de referencia 443, PR-4), (Ejemplo de referencia 443, PR-5), (Ejemplo de referencia 444, PR-1), (Ejemplo de referencia 444, PR-2), (Ejemplo de referencia 444, PR-3), (Ejemplo de referencia 444, PR-4), (Ejemplo de referencia 444, PR-5), (Ejemplo de referencia 445, PR-1), (Ejemplo de referencia 445, PR-2), (Ejemplo de referencia 445, PR-3), (Ejemplo de referencia 445, PR-4),

(Ejemplo de referencia 445, PR-5), (Ejemplo de referencia 446, PR-1), (Ejemplo de referencia 446, PR-2), (Ejemplo de referencia 446, PR-3), (Ejemplo de referencia 446, PR-4), (Ejemplo de referencia 446, PR-5), (Ejemplo de referencia 447, PR-1), (Ejemplo de referencia 447, PR-2), (Ejemplo de referencia 447, PR-3), (Ejemplo de referencia 447, PR-4), (Ejemplo de referencia 447, PR-5), (Ejemplo de referencia 448, PR-1), (Ejemplo de referencia 448, PR-2), (Ejemplo de referencia 448, PR-3), (Ejemplo de referencia 448, PR-4), (Ejemplo de referencia 448, PR-5), (Ejemplo de referencia 449, PR-1), (Ejemplo de referencia 449, PR-2), (Ejemplo de referencia 449, PR-3), (Ejemplo de referencia 449, PR-4), (Ejemplo de referencia 449, PR-5), (Ejemplo de referencia 450, PR-1), (Ejemplo de referencia 450, PR-2), (Ejemplo de referencia 450, PR-3), (Ejemplo de referencia 450, PR-4), (Ejemplo de referencia 450, PR-5), (Ejemplo de referencia 451, PR-1), (Ejemplo de referencia 451, PR-2), (Ejemplo de referencia 451, PR-3), (Ejemplo de referencia 451, PR-4), (Ejemplo de referencia 451, PR-5), (Ejemplo de referencia 452, PR-1), (Ejemplo de referencia 452, PR-2), (Ejemplo de referencia 452, PR-3), (Ejemplo de referencia 452, PR-4), (Ejemplo de referencia 452, PR-5), (Ejemplo de referencia 453, PR-1), (Ejemplo de referencia 453, PR-2), (Ejemplo de referencia 453, PR-3), (Ejemplo de referencia 453, PR-4), (Ejemplo de referencia 453, PR-5), (Ejemplo de referencia 454, PR-1), (Ejemplo de referencia 454, PR-2), (Ejemplo de referencia 454, PR-3), (Ejemplo de referencia 454, PR-4), (Ejemplo de referencia 454, PR-5), (Ejemplo de referencia 455, PR-1), (Ejemplo de referencia 455, PR-2), (Ejemplo de referencia 455, PR-3), (Ejemplo de referencia 455, PR-4), (Ejemplo de referencia 455, PR-5), (Ejemplo de referencia 456, PR-1), (Ejemplo de referencia 456, PR-2), (Ejemplo de referencia 456, PR-3), (Ejemplo de referencia 456, PR-4), (Ejemplo de referencia 456, PR-5), (Ejemplo de referencia 457, PR-1), (Ejemplo de referencia 457, PR-2), (Ejemplo de referencia 457, PR-3), (Ejemplo de referencia 457, PR-4), (Ejemplo de referencia 457, PR-5), (Ejemplo de referencia 458, PR-1), (Ejemplo de referencia 458, PR-2), (Ejemplo de referencia 458, PR-3), (Ejemplo de referencia 458, PR-4), (Ejemplo de referencia 458, PR-5), (Ejemplo de referencia 459, PR-1), (Ejemplo de referencia 459, PR-2), (Ejemplo de referencia 459, PR-3), (Ejemplo de referencia 459, PR-4), (Ejemplo de referencia 459, PR-5), (Ejemplo de referencia 460, PR-1), (Ejemplo de referencia 460, PR-2), (Ejemplo de referencia 460, PR-3), (Ejemplo de referencia 460, PR-4), (Ejemplo de referencia 460, PR-5), (Ejemplo de referencia 461, PR-1), (Ejemplo de referencia 461, PR-2), (Ejemplo de referencia 461, PR-3), (Ejemplo de referencia 461, PR-4), (Ejemplo de referencia 461, PR-5), (Ejemplo de referencia 462, PR-1), (Ejemplo de referencia 462, PR-2), (Ejemplo de referencia 462, PR-3), (Ejemplo de referencia 462, PR-4), (Ejemplo de referencia 462, PR-5), (Ejemplo de referencia 463, PR-1), (Ejemplo de referencia 463, PR-2), (Ejemplo de referencia 463, PR-3), (Ejemplo de referencia 463, PR-4), (Ejemplo de referencia 463, PR-5), (Ejemplo de referencia 464, PR-1), (Ejemplo de referencia 464, PR-2), (Ejemplo de referencia 464, PR-3), (Ejemplo de referencia 464, PR-4), (Ejemplo de referencia 464, PR-5), (Ejemplo de referencia 465, PR-1), (Ejemplo de referencia 465, PR-2), (Ejemplo de referencia 465, PR-3), (Ejemplo de referencia 465, PR-4), (Ejemplo de referencia 465, PR-5), (Ejemplo de referencia 466, PR-1), (Ejemplo de referencia 466, PR-2), (Ejemplo de referencia 466, PR-3), (Ejemplo de referencia 466, PR-4), (Ejemplo de referencia 466, PR-5), (Ejemplo de referencia 467, PR-1), (Ejemplo de referencia 467, PR-2), (Ejemplo de referencia 467, PR-3), (Ejemplo de referencia 467, PR-4), (Ejemplo de referencia 467, PR-5), (Ejemplo de referencia 468, PR-1), (Ejemplo de referencia 468, PR-2), (Ejemplo de referencia 468, PR-3), (Ejemplo de referencia 468, PR-4), (Ejemplo de referencia 468, PR-5), (Ejemplo de referencia 469, PR-1), (Ejemplo de referencia 469, PR-2), (Ejemplo de referencia 469, PR-3), (Ejemplo de referencia 469, PR-4), (Ejemplo de referencia 469, PR-5), (Ejemplo de referencia 470, PR-1), (Ejemplo de referencia 470, PR-2), (Ejemplo de referencia 470, PR-3), (Ejemplo de referencia 470, PR-4), (Ejemplo de referencia 470, PR-5), (Ejemplo de referencia 471, PR-1), (Ejemplo de referencia 471, PR-2), (Ejemplo de referencia 471, PR-3), (Ejemplo de referencia 471, PR-4), (Ejemplo de referencia 471, PR-5), (Ejemplo de referencia 472, PR-1), (Ejemplo de referencia 472, PR-2), (Ejemplo de referencia 472, PR-3), (Ejemplo de referencia 472, PR-4), (Ejemplo de referencia 472, PR-5), (Ejemplo de referencia 473, PR-1), (Ejemplo de referencia 473, PR-2), (Ejemplo de referencia 473, PR-3), (Ejemplo de referencia 473, PR-4), (Ejemplo de referencia 473, PR-5), (Ejemplo de referencia 474, PR-1), (Ejemplo de referencia 474, PR-2), (Ejemplo de referencia 474, PR-3), (Ejemplo de referencia 474, PR-4), (Ejemplo de referencia 474, PR-5), (Ejemplo de referencia 475, PR-1), (Ejemplo de referencia 475, PR-2), (Ejemplo de referencia 475, PR-3), (Ejemplo de referencia 475, PR-4), (Ejemplo de referencia 475, PR-5), (Ejemplo de referencia 476, PR-1), (Ejemplo de referencia 476, PR-2), (Ejemplo de referencia 476, PR-3), (Ejemplo de referencia 476, PR-4), (Ejemplo de referencia 476, PR-5), (Ejemplo de referencia 477, PR-1), (Ejemplo de referencia 477, PR-2), (Ejemplo de referencia 477, PR-3), (Ejemplo de referencia 477, PR-4), (Ejemplo de referencia 477, PR-5), (Ejemplo de referencia 478, PR-1), (Ejemplo de referencia 478, PR-2), (Ejemplo de referencia 478, PR-3), (Ejemplo de referencia 478, PR-4), (Ejemplo de referencia 478, PR-5), (Ejemplo de referencia 479, PR-1), (Ejemplo de referencia 479, PR-2), (Ejemplo de referencia 479, PR-3), (Ejemplo de referencia 479, PR-4), (Ejemplo de referencia 479, PR-5), (Ejemplo de referencia 480, PR-1), (Ejemplo de referencia 480, PR-2), (Ejemplo de referencia 480, PR-3), (Ejemplo de referencia 480, PR-4), (Ejemplo de referencia 480, PR-5), (Ejemplo de referencia 481, PR-1), (Ejemplo de referencia 481, PR-2), (Ejemplo de referencia 481, PR-3), (Ejemplo de referencia 481, PR-4), (Ejemplo de referencia 481, PR-5), (Ejemplo de referencia 482, PR-1), (Ejemplo de referencia 482, PR-2), (Ejemplo de referencia 482, PR-3), (Ejemplo de referencia 482, PR-4), (Ejemplo de referencia 482, PR-5), (Ejemplo de referencia 483, PR-1), (Ejemplo de referencia 483, PR-2), (Ejemplo de referencia 483, PR-3), (Ejemplo de referencia 483, PR-4), (Ejemplo de referencia 483, PR-5), (Ejemplo de referencia 484, PR-1), (Ejemplo de referencia 484, PR-2), (Ejemplo de referencia 484, PR-3), (Ejemplo de referencia 484, PR-4), (Ejemplo de referencia 484, PR-5), (Ejemplo de referencia 485, PR-1), (Ejemplo de referencia 485, PR-2), (Ejemplo de referencia 485, PR-3), (Ejemplo de referencia 485, PR-4), (Ejemplo de referencia 485, PR-5), (Ejemplo de referencia 486, PR-1), (Ejemplo de referencia 486, PR-2), (Ejemplo de referencia 486, PR-3), (Ejemplo de referencia 486, PR-4), (Ejemplo de referencia 486, PR-5), (Ejemplo de referencia 487, PR-1), (Ejemplo de referencia 487, PR-2), (Ejemplo de referencia 487, PR-3), (Ejemplo de referencia 487, PR-4), (Ejemplo de referencia 487, PR-5), (Ejemplo

de referencia 488, PR-1), (Ejemplo de referencia 488, PR-2), (Ejemplo de referencia 488, PR-3), (Ejemplo de referencia 488, PR-4), (Ejemplo de referencia 488, PR-5), (Ejemplo de referencia 489, PR-1), (Ejemplo de referencia 489, PR-2), (Ejemplo de referencia 489, PR-3), (Ejemplo de referencia 489, PR-4), (Ejemplo de referencia 489, PR-5), (Ejemplo de referencia 490, PR-1), (Ejemplo de referencia 490, PR-2), (Ejemplo de referencia 490, PR-3), (Ejemplo de referencia 490, PR-4), (Ejemplo de referencia 490, PR-5), (Ejemplo de referencia 491, PR-1), (Ejemplo de referencia 491, PR-2), (Ejemplo de referencia 491, PR-3), (Ejemplo de referencia 491, PR-4), (Ejemplo de referencia 491, PR-5), (Ejemplo de referencia 492, PR-1), (Ejemplo de referencia 492, PR-2), (Ejemplo de referencia 492, PR-3), (Ejemplo de referencia 492, PR-4), (Ejemplo de referencia 492, PR-5), (Ejemplo de referencia 493, PR-1), (Ejemplo de referencia 493, PR-2), (Ejemplo de referencia 493, PR-3), (Ejemplo de referencia 493, PR-4), (Ejemplo de referencia 493, PR-5), (Ejemplo de referencia 494, PR-1), (Ejemplo de referencia 494, PR-2), (Ejemplo de referencia 494, PR-3), (Ejemplo de referencia 494, PR-4), (Ejemplo de referencia 494, PR-5), (Ejemplo de referencia 495, PR-1), (Ejemplo de referencia 495, PR-2), (Ejemplo de referencia 495, PR-3), (Ejemplo de referencia 495, PR-4), (Ejemplo de referencia 495, PR-5), (Ejemplo de referencia 496, PR-1), (Ejemplo de referencia 496, PR-2), (Ejemplo de referencia 496, PR-3), (Ejemplo de referencia 496, PR-4), (Ejemplo de referencia 496, PR-5), (Ejemplo de referencia 497, PR-1), (Ejemplo de referencia 497, PR-2), (Ejemplo de referencia 497, PR-3), (Ejemplo de referencia 497, PR-4), (Ejemplo de referencia 497, PR-5), (Ejemplo de referencia 498, PR-1), (Ejemplo de referencia 498, PR-2), (Ejemplo de referencia 498, PR-3), (Ejemplo de referencia 498, PR-4), (Ejemplo de referencia 498, PR-5), (Ejemplo de referencia 499, PR-1), (Ejemplo de referencia 499, PR-2), (Ejemplo de referencia 499, PR-3), (Ejemplo de referencia 499, PR-4), (Ejemplo de referencia 499, PR-5), (Ejemplo de referencia 500, PR-1), (Ejemplo de referencia 500, PR-2), (Ejemplo de referencia 500, PR-3), (Ejemplo de referencia 500, PR-4), (Ejemplo de referencia 500, PR-5),

(Ejemplo de referencia 501, PR-1), (Ejemplo de referencia 501, PR-2), (Ejemplo de referencia 501, PR-3), (Ejemplo de referencia 501, PR-4), (Ejemplo de referencia 501, PR-5), (Ejemplo de referencia 502, PR-1), (Ejemplo de referencia 502, PR-2), (Ejemplo de referencia 502, PR-3), (Ejemplo de referencia 502, PR-4), (Ejemplo de referencia 502, PR-5), (Ejemplo de referencia 503, PR-1), (Ejemplo de referencia 503, PR-2), (Ejemplo de referencia 503, PR-3), (Ejemplo de referencia 503, PR-4), (Ejemplo de referencia 503, PR-5), (Ejemplo de referencia 504, PR-1), (Ejemplo de referencia 504, PR-2), (Ejemplo de referencia 504, PR-3), (Ejemplo de referencia 504, PR-4), (Ejemplo de referencia 504, PR-5), (Ejemplo de referencia 505, PR-1), (Ejemplo de referencia 505, PR-2), (Ejemplo de referencia 505, PR-3), (Ejemplo de referencia 505, PR-4), (Ejemplo de referencia 505, PR-5), (Ejemplo de referencia 506, PR-1), (Ejemplo de referencia 506, PR-2), (Ejemplo de referencia 506, PR-3), (Ejemplo de referencia 506, PR-4), (Ejemplo de referencia 506, PR-5), (Ejemplo de referencia 507, PR-1), (Ejemplo de referencia 507, PR-2), (Ejemplo de referencia 507, PR-3), (Ejemplo de referencia 507, PR-4), (Ejemplo de referencia 507, PR-5), (Ejemplo de referencia 508, PR-1), (Ejemplo de referencia 508, PR-2), (Ejemplo de referencia 508, PR-3), (Ejemplo de referencia 508, PR-4), (Ejemplo de referencia 508, PR-5), (Ejemplo de referencia 509, PR-1), (Ejemplo de referencia 509, PR-2), (Ejemplo de referencia 509, PR-3), (Ejemplo de referencia 509, PR-4), (Ejemplo de referencia 509, PR-5), (Ejemplo de referencia 510, PR-1), (Ejemplo de referencia 510, PR-2), (Ejemplo de referencia 510, PR-3), (Ejemplo de referencia 510, PR-4), (Ejemplo de referencia 510, PR-5), (Ejemplo de referencia 511, PR-1), (Ejemplo de referencia 511, PR-2), (Ejemplo de referencia 511, PR-3), (Ejemplo de referencia 511, PR-4), (Ejemplo de referencia 511, PR-5),(Ejemplo de referencia 512, PR-1), (Ejemplo de referencia 512, PR-2), (Ejemplo de referencia 512, PR-3),(Ejemplo de referencia 512, PR-4), (Ejemplo de referencia 512, PR-5), (Ejemplo de referencia 513, PR-1), (Ejemplo de referencia 513, PR-2), (Ejemplo de referencia 513, PR-3), (Ejemplo de referencia 513, PR-4), (Ejemplo de referencia 513, PR-5), (Ejemplo de referencia 514, PR-1), (Ejemplo de referencia 514, PR-2), (Ejemplo de referencia 514, PR-3), (Ejemplo de referencia 514, PR-4), (Ejemplo de referencia 514, PR-5), (Ejemplo de referencia 515, PR-1), (Ejemplo de referencia 515, PR-2), (Ejemplo de referencia 515, PR-3), (Ejemplo de referencia 515, PR-4), (Ejemplo de referencia 515, PR-5), (Ejemplo de referencia 516, PR-1), (Ejemplo de referencia 516, PR-2), (Ejemplo de referencia 516, PR-3), (Ejemplo de referencia 516, PR-4), (Ejemplo de referencia 516, PR-5), (Ejemplo de referencia 517, PR-1), (Ejemplo de referencia 517, PR-2), (Ejemplo de referencia 517, PR-3), (Ejemplo de referencia 517, PR-4), (Ejemplo de referencia 517, PR-5), (Ejemplo de referencia 518, PR-1), (Ejemplo de referencia 518, PR-2), (Ejemplo de referencia 518, PR-3), (Ejemplo de referencia 518, PR-4), (Ejemplo de referencia 518, PR-5), (Ejemplo de referencia 519, PR-1), (Ejemplo de referencia 519, PR-2), (Ejemplo de referencia 519, PR-3), (Ejemplo de referencia 519, PR-4), (Ejemplo de referencia 519, PR-5), (Ejemplo de referencia 520, PR-1), (Ejemplo de referencia 520, PR-2), (Ejemplo de referencia 520, PR-3), (Ejemplo de referencia 520, PR-4), (Ejemplo de referencia 520, PR-5), (Ejemplo de referencia 521, PR-1), (Ejemplo de referencia 521, PR-2), (Ejemplo de referencia 521, PR-3), (Ejemplo de referencia 521, PR-4), (Ejemplo de referencia 521, PR-5), (Ejemplo de referencia 522, PR-1), (Ejemplo de referencia 522, PR-2), (Ejemplo de referencia 522, PR-3), (Ejemplo de referencia 522, PR-4), (Ejemplo de referencia 522, PR-5), (Ejemplo de referencia 523, PR-1), (Ejemplo de referencia 523, PR-2), (Ejemplo de referencia 523, PR-3), (Ejemplo de referencia 523, PR-4), (Ejemplo de referencia 523, PR-5), (Ejemplo de referencia 524, PR-1), (Ejemplo de referencia 524, PR-2), (Ejemplo de referencia 524, PR-3), (Ejemplo de referencia 524, PR-4), (Ejemplo de referencia 524, PR-5), (Ejemplo de referencia 525, PR-1), (Ejemplo de referencia 525, PR-2), (Ejemplo de referencia 525, PR-3), (Ejemplo de referencia 525, PR-4), (Ejemplo de referencia 525, PR-5), (Ejemplo de referencia 526, PR-1), (Ejemplo de referencia 526, PR-2), (Ejemplo de referencia 526, PR-3), (Ejemplo de referencia 526, PR-4), (Ejemplo de referencia 526, PR-5), (Ejemplo de referencia 527, PR-1), (Ejemplo de referencia 527, PR-2), (Ejemplo de referencia 527, PR-3), (Ejemplo de referencia 527, PR-4), (Ejemplo de referencia 527, PR-5), (Ejemplo de referencia 528, PR-1), (Ejemplo de referencia 528, PR-2), (Ejemplo de referencia 528, PR-3), (Ejemplo de referencia 528, PR-4), (Ejemplo de referencia 528, PR-5), (Ejemplo de referencia 529, PR-1), (Ejemplo de referencia 529, PR-2), (Ejemplo de referencia 529, PR-3), (Ejemplo de referencia 529, PR-4),

(Ejemplo de referencia 529, PR-5), (Ejemplo de referencia 530, PR-1), (Ejemplo de referencia 530, PR-2), (Ejemplo de referencia 530, PR-3), (Ejemplo de referencia 530, PR-4), (Ejemplo de referencia 530, PR-5), (Ejemplo de referencia 531, PR-1), (Ejemplo de referencia 531, PR-2), (Ejemplo de referencia 531, PR-3), (Ejemplo de referencia 531, PR-4), (Ejemplo de referencia 531, PR-5), (Ejemplo de referencia 532, PR-1), (Ejemplo de referencia 532, PR-2), (Ejemplo de referencia 532, PR-3), (Ejemplo de referencia 532, PR-4), (Ejemplo de referencia 532, PR-5), (Ejemplo de referencia 533, PR-1), (Ejemplo de referencia 533, PR-2), (Ejemplo de referencia 533, PR-3), (Ejemplo de referencia 533, PR-4), (Ejemplo de referencia 533, PR-5), (Ejemplo de referencia 534, PR-1), (Ejemplo de referencia 534, PR-2), (Ejemplo de referencia 534, PR-3), (Ejemplo de referencia 534, PR-4), (Ejemplo de referencia 534, PR-5), (Ejemplo de referencia 535, PR-1), (Ejemplo de referencia 535, PR-2), (Ejemplo de referencia 535, PR-3), (Ejemplo de referencia 535, PR-4), (Ejemplo de referencia 535, PR-5), (Ejemplo de referencia 536, PR-1), (Ejemplo de referencia 536, PR-2), (Ejemplo de referencia 536, PR-3), (Ejemplo de referencia 536, PR-4), (Ejemplo de referencia 536, PR-5), (Ejemplo de referencia 537, PR-1), (Ejemplo de referencia 537, PR-2), (Ejemplo de referencia 537, PR-3), (Ejemplo de referencia 537, PR-4), (Ejemplo de referencia 537, PR-5), (Ejemplo de referencia 538, PR-1), (Ejemplo de referencia 538, PR-2), (Ejemplo de referencia 538, PR-3), (Ejemplo de referencia 538, PR-4), (Ejemplo de referencia 538, PR-5), (Ejemplo de referencia 539, PR-1), (Ejemplo de referencia 539, PR-2), (Ejemplo de referencia 539, PR-3), (Ejemplo de referencia 539, PR-4), (Ejemplo de referencia 539, PR-5), (Ejemplo de referencia 540, PR-1), (Ejemplo de referencia 540, PR-2), (Ejemplo de referencia 540, PR-3), (Ejemplo de referencia 540, PR-4), (Ejemplo de referencia 540, PR-5), (Ejemplo de referencia 541, PR-1), (Ejemplo de referencia 541, PR-2), (Ejemplo de referencia 541, PR-3), (Ejemplo de referencia 541, PR-4), (Ejemplo de referencia 541, PR-5), (Ejemplo de referencia 542, PR-1), (Ejemplo de referencia 542, PR-2), (Ejemplo de referencia 542, PR-3), (Ejemplo de referencia 542, PR-4), (Ejemplo de referencia 542, PR-5), (Ejemplo de referencia 543, PR-1), (Ejemplo de referencia 543, PR-2), (Ejemplo de referencia 543, PR-3), (Ejemplo de referencia 543, PR-4), (Ejemplo de referencia 543, PR-5), (Ejemplo de referencia 544, PR-1), (Ejemplo de referencia 544, PR-2), (Ejemplo de referencia 544, PR-3), (Ejemplo de referencia 544, PR-4), (Ejemplo de referencia 544, PR-5), (Ejemplo de referencia 545, PR-1), (Ejemplo de referencia 545, PR-2), (Ejemplo de referencia 545, PR-3), (Ejemplo de referencia 545, PR-4), (Ejemplo de referencia 545, PR-5), (Ejemplo de referencia 546, PR-1), (Ejemplo de referencia 546, PR-2), (Ejemplo de referencia 546, PR-3), (Ejemplo de referencia 546, PR-4), (Ejemplo de referencia 546, PR-5), (Ejemplo de referencia 547, PR-1), (Ejemplo de referencia 547, PR-2), (Ejemplo de referencia 547, PR-3), (Ejemplo de referencia 547, PR-4), (Ejemplo de referencia 547, PR-5), (Ejemplo de referencia 548, PR-1), (Ejemplo de referencia 548, PR-2), (Ejemplo de referencia 548, PR-3), (Ejemplo de referencia 548, PR-4), (Ejemplo de referencia 548, PR-5), (Ejemplo de referencia 549, PR-1), (Ejemplo de referencia 549, PR-2), (Ejemplo de referencia 549, PR-3), (Ejemplo de referencia 549, PR-4), (Ejemplo de referencia 549, PR-5), (Ejemplo de referencia 550, PR-1), (Ejemplo de referencia 550, PR-2), (Ejemplo de referencia 550, PR-3), (Ejemplo de referencia 550, PR-4), (Ejemplo de referencia 550, PR-5), (Ejemplo de referencia 551, PR-1), (Ejemplo de referencia 551, PR-2), (Ejemplo de referencia 551, PR-3), (Ejemplo de referencia 551, PR-4), (Ejemplo de referencia 551, PR-5), (Ejemplo de referencia 552, PR-1), (Ejemplo de referencia 552, PR-2), (Ejemplo de referencia 552, PR-3), (Ejemplo de referencia 552, PR-4), (Ejemplo de referencia 552, PR-5), (Ejemplo de referencia 553, PR-1), (Ejemplo de referencia 553, PR-2), (Ejemplo de referencia 553, PR-3), (Ejemplo de referencia 553, PR-4), (Ejemplo de referencia 553, PR-5), (Ejemplo de referencia 554, PR-1), (Ejemplo de referencia 554, PR-2), (Ejemplo de referencia 554, PR-3), (Ejemplo de referencia 554, PR-4), (Ejemplo de referencia 554, PR-5), (Ejemplo de referencia 555, PR-1), (Ejemplo de referencia 555, PR-2), (Ejemplo de referencia 555, PR-3), (Ejemplo de referencia 555, PR-4), (Ejemplo de referencia 555, PR-5), (Ejemplo de referencia 556, PR-1), (Ejemplo de referencia 556, PR-2), (Ejemplo de referencia 556, PR-3), (Ejemplo de referencia 556, PR-4), (Ejemplo de referencia 556, PR-5), (Ejemplo de referencia 557, PR-1), (Ejemplo de referencia 557, PR-2), (Ejemplo de referencia 557, PR-3), (Ejemplo de referencia 557, PR-4), (Ejemplo de referencia 557, PR-5), (Ejemplo de referencia 558, PR-1), (Ejemplo de referencia 558, PR-2), (Ejemplo de referencia 558, PR-3), (Ejemplo de referencia 558, PR-4), (Ejemplo de referencia 558, PR-5), (Ejemplo de referencia 559, PR-1), (Ejemplo de referencia 559, PR-2), (Ejemplo de referencia 559, PR-3), (Ejemplo de referencia 559, PR-4), (Ejemplo de referencia 559, PR-5), (Ejemplo de referencia 560, PR-1), (Ejemplo de referencia 560, PR-2), (Ejemplo de referencia 560, PR-3), (Ejemplo de referencia 560, PR-4), (Ejemplo de referencia 560, PR-5), (Ejemplo de referencia 561, PR-1), (Ejemplo de referencia 561, PR-2), (Ejemplo de referencia 561, PR-3), (Ejemplo de referencia 561, PR-4), (Ejemplo de referencia 561, PR-5), (Ejemplo de referencia 562, PR-1), (Ejemplo de referencia 562, PR-2), (Ejemplo de referencia 562, PR-3), (Ejemplo de referencia 562, PR-4), (Ejemplo de referencia 562, PR-5), (Ejemplo de referencia 563, PR-1), (Ejemplo de referencia 563, PR-2), (Ejemplo de referencia 563, PR-3), (Ejemplo de referencia 563, PR-4), (Ejemplo de referencia 563, PR-5), (Ejemplo de referencia 564, PR-1), (Ejemplo de referencia 564, PR-2), (Ejemplo de referencia 564, PR-3), (Ejemplo de referencia 564, PR-4), (Ejemplo de referencia 564, PR-5), (Ejemplo de referencia 565, PR-1), (Ejemplo de referencia 565, PR-2), (Ejemplo de referencia 565, PR-3), (Ejemplo de referencia 565, PR-4), (Ejemplo de referencia 565, PR-5), (Ejemplo de referencia 566, PR-1), (Ejemplo de referencia 566, PR-2), (Ejemplo de referencia 566, PR-3), (Ejemplo de referencia 566, PR-4), (Ejemplo de referencia 566, PR-5), (Ejemplo de referencia 567, PR-1), (Ejemplo de referencia 567, PR-2), (Ejemplo de referencia 567, PR-3), (Ejemplo de referencia 567, PR-4), (Ejemplo de referencia 567, PR-5), (Ejemplo de referencia 568, PR-1), (Ejemplo de referencia 568, PR-2), (Ejemplo de referencia 568, PR-3), (Ejemplo de referencia 568, PR-4), (Ejemplo de referencia 568, PR-5), (Ejemplo de referencia 569, PR-1), (Ejemplo de referencia 569, PR-2), (Ejemplo de referencia 569, PR-3), (Ejemplo de referencia 569, PR-4), (Ejemplo de referencia 569, PR-5), (Ejemplo de referencia 570, PR-1), (Ejemplo de referencia 570, PR-2), (Ejemplo de referencia 570, PR-3), (Ejemplo de referencia 570, PR-4), (Ejemplo de referencia 570, PR-5), (Ejemplo de referencia 571, PR-1), (Ejemplo de referencia 571, PR-2), (Ejemplo de referencia 571, PR-3), (Ejemplo de referencia 571, PR-4), (Ejemplo de referencia 571, PR-5), (Ejemplo

de referencia 572, PR-1), (Ejemplo de referencia 572, PR-2), (Ejemplo de referencia 572, PR-3), (Ejemplo de referencia 572, PR-4), (Ejemplo de referencia 572, PR-5), (Ejemplo de referencia 573, PR-1), (Ejemplo de referencia 573, PR-2), (Ejemplo de referencia 573, PR-3), (Ejemplo de referencia 573, PR-4), (Ejemplo de referencia 573, PR-5), (Ejemplo de referencia 574, PR-1), (Ejemplo de referencia 574, PR-2), (Ejemplo de referencia 574, PR-3), (Ejemplo de referencia 574, PR-4), (Ejemplo de referencia 574, PR-5), (Ejemplo de referencia 575, PR-1), (Ejemplo de referencia 575, PR-2), (Ejemplo de referencia 575, PR-3), (Ejemplo de referencia 575, PR-4), (Ejemplo de referencia 575, PR-5), (Ejemplo de referencia 576, PR-1), (Ejemplo de referencia 576, PR-2), (Ejemplo de referencia 576, PR-3), (Ejemplo de referencia 576, PR-4), (Ejemplo de referencia 576, PR-5), (Ejemplo de referencia 577, PR-1), (Ejemplo de referencia 577, PR-2), (Ejemplo de referencia 577, PR-3), (Ejemplo de referencia 577, PR-4), (Ejemplo de referencia 577, PR-5), (Ejemplo de referencia 578, PR-1), (Ejemplo de referencia 578, PR-2), (Ejemplo de referencia 578, PR-3), (Ejemplo de referencia 578, PR-4), (Ejemplo de referencia 578, PR-5), (Ejemplo de referencia 579, PR-1), (Ejemplo de referencia 579, PR-2), (Ejemplo de referencia 579, PR-3), (Ejemplo de referencia 579, PR-4), (Ejemplo de referencia 579, PR-5), (Ejemplo de referencia 580, PR-1), (Ejemplo de referencia 580, PR-2), (Ejemplo de referencia 580, PR-3), (Ejemplo de referencia 580, PR-4), (Ejemplo de referencia 580, PR-5), (Ejemplo de referencia 581, PR-1), (Ejemplo de referencia 581, PR-2), (Ejemplo de referencia 581, PR-3), (Ejemplo de referencia 581, PR-4), (Ejemplo de referencia 581, PR-5), (Ejemplo de referencia 582, PR-1), (Ejemplo de referencia 582, PR-2), (Ejemplo de referencia 582, PR-3), (Ejemplo de referencia 582, PR-4), (Ejemplo de referencia 582, PR-5), (Ejemplo de referencia 583, PR-1), (Ejemplo de referencia 583, PR-2), (Ejemplo de referencia 583, PR-3), (Ejemplo de referencia 583, PR-4), (Ejemplo de referencia 583, PR-5), (Ejemplo de referencia 584, PR-1), (Ejemplo de referencia 584, PR-2), (Ejemplo de referencia 584, PR-3), (Ejemplo de referencia 584, PR-4), (Ejemplo de referencia 584, PR-5), (Ejemplo de referencia 585, PR-1), (Ejemplo de referencia 585, PR-2), (Ejemplo de referencia 585, PR-3), (Ejemplo de referencia 585, PR-4), (Ejemplo de referencia 585, PR-5), (Ejemplo de referencia 586, PR-1), (Ejemplo de referencia 586, PR-2), (Ejemplo de referencia 586, PR-3), (Ejemplo de referencia 586, PR-4), (Ejemplo de referencia 586, PR-5), (Ejemplo de referencia 587, PR-1), (Ejemplo de referencia 587, PR-2), (Ejemplo de referencia 587, PR-3), (Ejemplo de referencia 587, PR-4), (Ejemplo de referencia 587, PR-5), (Ejemplo de referencia 588, PR-1), (Ejemplo de referencia 588, PR-2), (Ejemplo de referencia 588, PR-3), (Ejemplo de referencia 588, PR-4), (Ejemplo de referencia 588, PR-5), (Ejemplo de referencia 589, PR-1), (Ejemplo de referencia 589, PR-2), (Ejemplo de referencia 589, PR-3), (Ejemplo de referencia 589, PR-4), (Ejemplo de referencia 589, PR-5), (Ejemplo de referencia 590, PR-1), (Ejemplo de referencia 590, PR-2), (Ejemplo de referencia 590, PR-3), (Ejemplo de referencia 590, PR-4), (Ejemplo de referencia 590, PR-5), (Ejemplo de referencia 591, PR-1), (Ejemplo de referencia 591, PR-2), (Ejemplo de referencia 591, PR-3), (Ejemplo de referencia 591, PR-4), (Ejemplo de referencia 591, PR-5), (Ejemplo de referencia 592, PR-1), (Ejemplo de referencia 592, PR-2), (Ejemplo de referencia 592, PR-3), (Ejemplo de referencia 592, PR-4), (Ejemplo de referencia 592, PR-5), (Ejemplo de referencia 593, PR-1), (Ejemplo de referencia 593, PR-2), (Ejemplo de referencia 593, PR-3), (Ejemplo de referencia 593, PR-4), (Ejemplo de referencia 593, PR-5), (Ejemplo de referencia 594, PR-1), (Ejemplo de referencia 594, PR-2), (Ejemplo de referencia 594, PR-3), (Ejemplo de referencia 594, PR-4), (Ejemplo de referencia 594, PR-5), (Ejemplo de referencia 595, PR-1), (Ejemplo de referencia 595, PR-2), (Ejemplo de referencia 595, PR-3), (Ejemplo de referencia 595, PR-4), (Ejemplo de referencia 595, PR-5), (Ejemplo de referencia 596, PR-1), (Ejemplo de referencia 596, PR-2), (Ejemplo de referencia 596, PR-3), (Ejemplo de referencia 596, PR-4), (Ejemplo de referencia 596, PR-5), (Ejemplo de referencia 597, PR-1), (Ejemplo de referencia 597, PR-2), (Ejemplo de referencia 597, PR-3), (Ejemplo de referencia 597, PR-4), (Ejemplo de referencia 597, PR-5), (Ejemplo de referencia 598, PR-1), (Ejemplo de referencia 598, PR-2), (Ejemplo de referencia 598, PR-3), (Ejemplo de referencia 598, PR-4), (Ejemplo de referencia 598, PR-5), (Ejemplo de referencia 599, PR-1), (Ejemplo de referencia 599, PR-2), (Ejemplo de referencia 599, PR-3), (Ejemplo de referencia 599, PR-4), (Ejemplo de referencia 599, PR-5), (Ejemplo de referencia 600, PR-1), (Ejemplo de referencia 600, PR-2), (Ejemplo de referencia 600, PR-3), (Ejemplo de referencia 600, PR-4), (Ejemplo de referencia 600, PR-5),

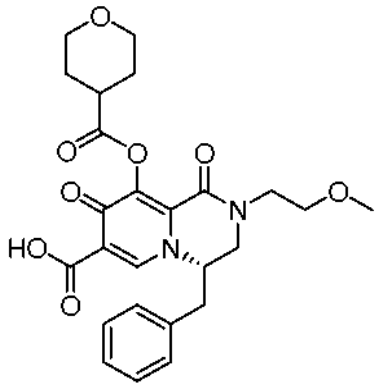
(Ejemplo de referencia 601, PR-1), (Ejemplo de referencia 601, PR-2), (Ejemplo de referencia 601, PR-3), (Ejemplo de referencia 601, PR-4), (Ejemplo de referencia 601, PR-5), (Ejemplo de referencia 602, PR-1), (Ejemplo de referencia 602, PR-2), (Ejemplo de referencia 602, PR-3), (Ejemplo de referencia 602, PR-4), (Ejemplo de referencia 602, PR-5), (Ejemplo de referencia 603, PR-1), (Ejemplo de referencia 603, PR-2), (Ejemplo de referencia 603, PR-3), (Ejemplo de referencia 603, PR-4), (Ejemplo de referencia 603, PR-5), (Ejemplo de referencia 604, PR-1), (Ejemplo de referencia 604, PR-2), (Ejemplo de referencia 604, PR-3), (Ejemplo de referencia 604, PR-4), (Ejemplo de referencia 604, PR-5), (Ejemplo de referencia 605, PR-1), (Ejemplo de referencia 605, PR-2), (Ejemplo de referencia 605, PR-3), (Ejemplo de referencia 605, PR-4), (Ejemplo de referencia 605, PR-5), (Ejemplo de referencia 606, PR-1), (Ejemplo de referencia 606, PR-2), (Ejemplo de referencia 606, PR-3), (Ejemplo de referencia 606, PR-4), (Ejemplo de referencia 606, PR-5), (Ejemplo de referencia 607, PR-1), (Ejemplo de referencia 607, PR-2), (Ejemplo de referencia 607, PR-3), (Ejemplo de referencia 607, PR-4), (Ejemplo de referencia 607, PR-5), (Ejemplo de referencia 608, PR-1), (Ejemplo de referencia 608, PR-2), (Ejemplo de referencia 608, PR-3), (Ejemplo de referencia 608, PR-4), (Ejemplo de referencia 608, PR-5), (Ejemplo de referencia 609, PR-1), (Ejemplo de referencia 609, PR-2), (Ejemplo de referencia 609, PR-3), (Ejemplo de referencia 609, PR-4), (Ejemplo de referencia 609, PR-5), (Ejemplo de referencia 610, PR-1), (Ejemplo de referencia 610, PR-2), (Ejemplo de referencia 610, PR-3), (Ejemplo de referencia 610, PR-4), (Ejemplo de referencia 610, PR-5), (Ejemplo de referencia 611, PR-1), (Ejemplo de referencia 611, PR-2),(Ejemplo de referencia 611, PR-3), (Ejemplo de referencia 611, PR-4), (Ejemplo de referencia 611, PR-5),(Ejemplo de referencia 612, PR-1), (Ejemplo de referencia 612, PR-2), (Ejemplo de referencia 612, PR-3), (Ejemplo de referencia 612, PR-4), (Ejemplo de referencia 612, PR-5), (Ejemplo de referencia 613, PR-1), (Ejemplo de referencia 613, PR-2), (Ejemplo de referencia 613, PR-3), (Ejemplo de referencia 613, PR-4),

(Ejemplo de referencia 613, PR-5), (Ejemplo de referencia 614, PR-1), (Ejemplo de referencia 614, PR-2), (Ejemplo de referencia 614, PR-3), (Ejemplo de referencia 614, PR-4), (Ejemplo de referencia 614, PR-5), (Ejemplo de referencia 615, PR-1), (Ejemplo de referencia 615, PR-2), (Ejemplo de referencia 615, PR-3), (Ejemplo de referencia 615, PR-4), (Ejemplo de referencia 615, PR-5), (Ejemplo de referencia 616, PR-1), (Ejemplo de referencia 616, PR-2), (Ejemplo de referencia 616, PR-3), (Ejemplo de referencia 616, PR-4), (Ejemplo de referencia 616, PR-5), (Ejemplo de referencia 617, PR-1), (Ejemplo de referencia 617, PR-2), (Ejemplo de referencia 617, PR-3), (Ejemplo de referencia 617, PR-4), (Ejemplo de referencia 617, PR-5), (Ejemplo de referencia 618, PR-1), (Ejemplo de referencia 618, PR-2), (Ejemplo de referencia 618, PR-3), (Ejemplo de referencia 618, PR-4), (Ejemplo de referencia 618, PR-5), (Ejemplo de referencia 619, PR-1), (Ejemplo de referencia 619, PR-2), (Ejemplo de referencia 619, PR-3), (Ejemplo de referencia 619, PR-4), (Ejemplo de referencia 619, PR-5), (Ejemplo de referencia 620, PR-1), (Ejemplo de referencia 620, PR-2), (Ejemplo de referencia 620, PR-3), (Ejemplo de referencia 620, PR-4), (Ejemplo de referencia 620, PR-5), (Ejemplo de referencia 621, PR-1), (Ejemplo de referencia 621, PR-2), (Ejemplo de referencia 621, PR-3), (Ejemplo de referencia 621, PR-4), (Ejemplo de referencia 621, PR-5), (Ejemplo de referencia 622, PR-1), (Ejemplo de referencia 622, PR-2), (Ejemplo de referencia 622, PR-3), (Ejemplo de referencia 622, PR-4), (Ejemplo de referencia 622, PR-5), (Ejemplo de referencia 623, PR-1), (Ejemplo de referencia 623, PR-2), (Ejemplo de referencia 623, PR-3), (Ejemplo de referencia 623, PR-4), (Ejemplo de referencia 623, PR-5), (Ejemplo de referencia 624, PR-1), (Ejemplo de referencia 624, PR-2), (Ejemplo de referencia 624, PR-3), (Ejemplo de referencia 624, PR-4), (Ejemplo de referencia 624, PR-5), (Ejemplo de referencia 625, PR-1), (Ejemplo de referencia 625, PR-2), (Ejemplo de referencia 625, PR-3), (Ejemplo de referencia 625, PR-4), (Ejemplo de referencia 625, PR-5), (Ejemplo de referencia 626, PR-1), (Ejemplo de referencia 626, PR-2), (Ejemplo de referencia 626, PR-3), (Ejemplo de referencia 626, PR-4), (Ejemplo de referencia 626, PR-5), (Ejemplo de referencia 627, PR-1), (Ejemplo de referencia 627, PR-2), (Ejemplo de referencia 627, PR-3), (Ejemplo de referencia 627, PR-4), (Ejemplo de referencia 627, PR-5), (Ejemplo de referencia 628, PR-1), (Ejemplo de referencia 628, PR-2), (Ejemplo de referencia 628, PR-3), (Ejemplo de referencia 628, PR-4), (Ejemplo de referencia 628, PR-5), (Ejemplo de referencia 629, PR-1), (Ejemplo de referencia 629, PR-2), (Ejemplo de referencia 629, PR-3), (Ejemplo de referencia 629, PR-4), (Ejemplo de referencia 629, PR-5), (Ejemplo de referencia 630, PR-1), (Ejemplo de referencia 630, PR-2), (Ejemplo de referencia 630, PR-3), (Ejemplo de referencia 630, PR-4), (Ejemplo de referencia 630, PR-5), (Ejemplo de referencia 631, PR-1), (Ejemplo de referencia 631, PR-2), (Ejemplo de referencia 631, PR-3), (Ejemplo de referencia 631, PR-4), (Ejemplo de referencia 631, PR-5), (Ejemplo de referencia 632, PR-1), (Ejemplo de referencia 632, PR-2), (Ejemplo de referencia 632, PR-3), (Ejemplo de referencia 632, PR-4), (Ejemplo de referencia 632, PR-5), (Ejemplo de referencia 633, PR-1), (Ejemplo de referencia 633, PR-2), (Ejemplo de referencia 633, PR-3), (Ejemplo de referencia 633, PR-4), (Ejemplo de referencia 633, PR-5), (Ejemplo de referencia 634, PR-1), (Ejemplo de referencia 634, PR-2), (Ejemplo de referencia 634, PR-3), (Ejemplo de referencia 634, PR-4), (Ejemplo de referencia 634, PR-5), (Ejemplo de referencia 635, PR-1), (Ejemplo de referencia 635, PR-2), (Ejemplo de referencia 635, PR-3), (Ejemplo de referencia 635, PR-4), (Ejemplo de referencia 635, PR-5), (Ejemplo de referencia 636, PR-1), (Ejemplo de referencia 636, PR-2), (Ejemplo de referencia 636, PR-3), (Ejemplo de referencia 636, PR-4), (Ejemplo de referencia 636, PR-5), (Ejemplo de referencia 637, PR-1), (Ejemplo de referencia 637, PR-2), (Ejemplo de referencia 637, PR-3), (Ejemplo de referencia 637, PR-4), (Ejemplo de referencia 637, PR-5), (Ejemplo de referencia 638, PR-1), (Ejemplo de referencia 638, PR-2), (Ejemplo de referencia 638, PR-3), (Ejemplo de referencia 638, PR-4), (Ejemplo de referencia 638, PR-5), (Ejemplo de referencia 639, PR-1), (Ejemplo de referencia 639, PR-2), (Ejemplo de referencia 639, PR-3), (Ejemplo de referencia 639, PR-4), (Ejemplo de referencia 639, PR-5), (Ejemplo de referencia 640, PR-1), (Ejemplo de referencia 640, PR-2), (Ejemplo de referencia 640, PR-3), (Ejemplo de referencia 640, PR-4), (Ejemplo de referencia 640, PR-5), (Ejemplo de referencia 641, PR-1), (Ejemplo de referencia 641, PR-2), (Ejemplo de referencia 641, PR-3), (Ejemplo de referencia 641, PR-4), (Ejemplo de referencia 641, PR-5), (Ejemplo de referencia 642, PR-1), (Ejemplo de referencia 642, PR-2), (Ejemplo de referencia 642, PR-3), (Ejemplo de referencia 642, PR-4), (Ejemplo de referencia 642, PR-5), (Ejemplo de referencia 643, PR-1), (Ejemplo de referencia 643, PR-2), (Ejemplo de referencia 643, PR-3), (Ejemplo de referencia 643, PR-4), (Ejemplo de referencia 643, PR-5), (Ejemplo de referencia 644, PR-1), (Ejemplo de referencia 644, PR-2), (Ejemplo de referencia 644, PR-3), (Ejemplo de referencia 644, PR-4), (Ejemplo de referencia 644, PR-5), (Ejemplo de referencia 645, PR-1), (Ejemplo de referencia 645, PR-2), (Ejemplo de referencia 645, PR-3), (Ejemplo de referencia 645, PR-4), (Ejemplo de referencia 645, PR-5), (Ejemplo de referencia 646, PR-1), (Ejemplo de referencia 646, PR-2), (Ejemplo de referencia 646, PR-3), (Ejemplo de referencia 646, PR-4), (Ejemplo de referencia 646, PR-5), (Ejemplo de referencia 647, PR-1), (Ejemplo de referencia 647, PR-2), (Ejemplo de referencia 647, PR-3), (Ejemplo de referencia 647, PR-4), (Ejemplo de referencia 647, PR-5), (Ejemplo de referencia 648, PR-1), (Ejemplo de referencia 648, PR-2), (Ejemplo de referencia 648, PR-3), (Ejemplo de referencia 648, PR-4), (Ejemplo de referencia 648, PR-5), (Ejemplo de referencia 649, PR-1), (Ejemplo de referencia 649, PR-2), (Ejemplo de referencia 649, PR-3), (Ejemplo de referencia 649, PR-4), (Ejemplo de referencia 649, PR-5), (Ejemplo de referencia 650, PR-1), (Ejemplo de referencia 650, PR-2), (Ejemplo de referencia 650, PR-3), (Ejemplo de referencia 650, PR-4), (Ejemplo de referencia 650, PR-5), (Ejemplo de referencia 651, PR-1), (Ejemplo de referencia 651, PR-2), (Ejemplo de referencia 651, PR-3), (Ejemplo de referencia 651, PR-4), (Ejemplo de referencia 651, PR-5), (Ejemplo de referencia 652, PR-1), (Ejemplo de referencia 652, PR-2), (Ejemplo de referencia 652, PR-3), (Ejemplo de referencia 652, PR-4), (Ejemplo de referencia 652, PR-5), (Ejemplo de referencia 653, PR-1), (Ejemplo de referencia 653, PR-2), (Ejemplo de referencia 653, PR-3), (Ejemplo de referencia 653, PR-4), (Ejemplo de referencia 653, PR-5), (Ejemplo de referencia 654, PR-1), (Ejemplo de referencia 654, PR-2), (Ejemplo de referencia 654, PR-3), (Ejemplo de referencia 654, PR-4), (Ejemplo de referencia 654, PR-5), (Ejemplo de referencia 655, PR-1), (Ejemplo de referencia 655, PR-2), (Ejemplo de referencia 655, PR-3), (Ejemplo de referencia 655, PR-4), (Ejemplo de referencia 655, PR-5), (Ejemplo

de referencia 656, PR-1), (Ejemplo de referencia 656, PR-2), (Ejemplo de referencia 656, PR-3), (Ejemplo de referencia 656, PR-4), (Ejemplo de referencia 656, PR-5), (Ejemplo de referencia 657, PR-1), (Ejemplo de referencia 657, PR-2), (Ejemplo de referencia 657, PR-3), (Ejemplo de referencia 657, PR-4), (Ejemplo de referencia 657, PR-5), (Ejemplo de referencia 658, PR-1), (Ejemplo de referencia 658, PR-2), (Ejemplo de referencia 658, PR-3), (Ejemplo de referencia 658, PR-4), (Ejemplo de referencia 658, PR-5), (Ejemplo de referencia 659, PR-1), (Ejemplo de referencia 659, PR-2), (Ejemplo de referencia 659, PR-3), (Ejemplo de referencia 659, PR-4), (Ejemplo de referencia 659, PR-5), (Ejemplo de referencia 660, PR-1), (Ejemplo de referencia 660, PR-2), (Ejemplo de referencia 660, PR-3), (Ejemplo de referencia 660, PR-4), (Ejemplo de referencia 660, PR-5), (Ejemplo de referencia 661, PR-1), (Ejemplo de referencia 661, PR-2), (Ejemplo de referencia 661, PR-3), (Ejemplo de referencia 661, PR-4), (Ejemplo de referencia 661, PR-5), (Ejemplo de referencia 662, PR-1), (Ejemplo de referencia 662, PR-2), (Ejemplo de referencia 662, PR-3), (Ejemplo de referencia 662, PR-4), (Ejemplo de referencia 662, PR-5), (Ejemplo de referencia 663, PR-1), (Ejemplo de referencia 663, PR-2), (Ejemplo de referencia 663, PR-3), (Ejemplo de referencia 663, PR-4), (Ejemplo de referencia 663, PR-5), (Ejemplo de referencia 664, PR-1), (Ejemplo de referencia 664, PR-2), (Ejemplo de referencia 664, PR-3), (Ejemplo de referencia 664, PR-4), (Ejemplo de referencia 664, PR-5), (Ejemplo de referencia 665, PR-1), (Ejemplo de referencia 665, PR-2), (Ejemplo de referencia 665, PR-3), (Ejemplo de referencia 665, PR-4), (Ejemplo de referencia 665, PR-5).

Por ejemplo, el anterior (Ejemplo de referencia 1, PR-1) significa un compuesto representado por la siguiente fórmula estructural:

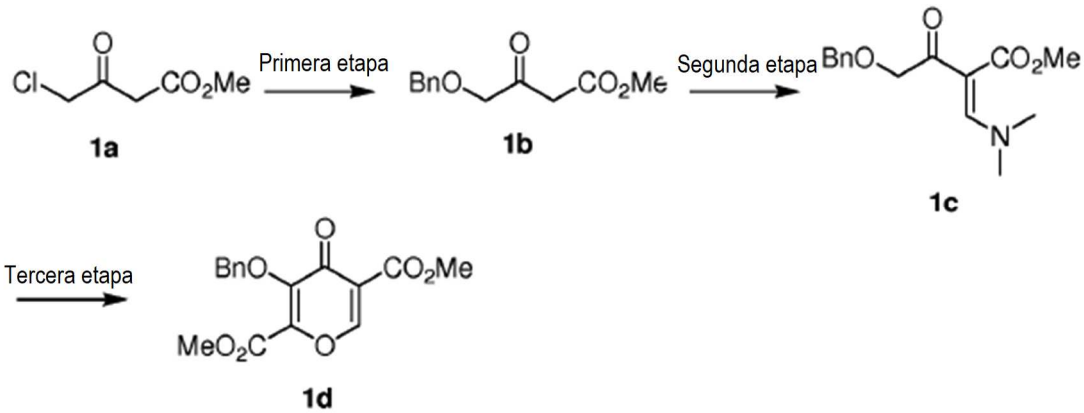
[Fórmula química 1094]



Con referencia a los ejemplos de síntesis de intermedios, a continuación se muestran métodos para sintetizar intermedios útiles para llevar a cabo la presente memoria descriptiva.

Ejemplo de síntesis de intermedio 1

[Fórmula química 1095]



1a 1b 1c 1d

Primera etapa

Una solución de alcohol bencílico (1,00 g, 9,25 mmol) en THF (3 ml) se añadió a una suspensión de *terc*-pentóxido sódico (2,55 g, 23,2 mmol) en THF (4 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a

40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución en THF (3 ml) del compuesto 1a (1,53 g, 10,2 mmol) gota a gota a de 0 a 10 °C. Después de agitar la solución de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml), seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada con bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el aceite resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 4:1, v/v) para obtener 1,89 g (rendimiento del 92 %) del compuesto 1b en forma de un producto aceitoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,56 (2H, s), 3,71 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,27-7,42 (5H, m).

Segunda etapa

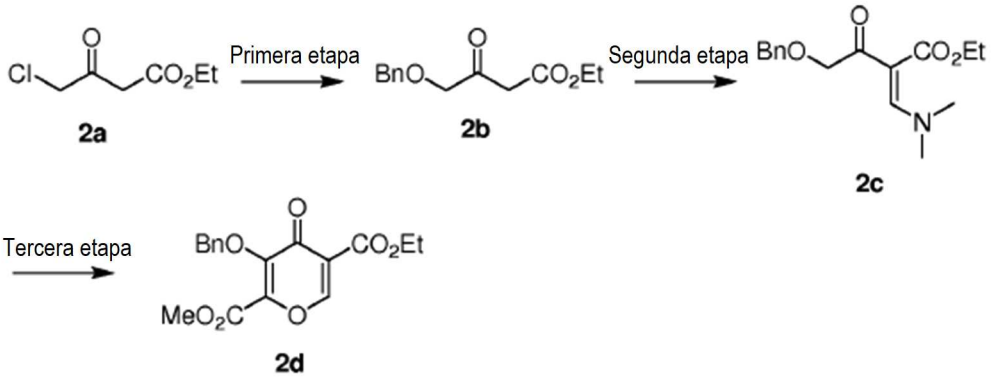
El compuesto 1b (1,80 g, 8,1 mmol) se disolvió en 1,4-dioxano (18 ml), se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (1,45 g, 12,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La solución de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1 : 4, v/v) para obtener 1,77 g (rendimiento del 79 %) del compuesto 1c en forma de un producto aceitoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 2,90 (3H, a), 3,25 (3H, a), 3,69 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,24-7,40 (5H, m), 7,73 (s, 1H).

Tercera etapa

Se añadieron *terc*-butóxido sódico (2,55 g, 23,2 mmol), oxalato de dimetilo (639 mg, 5,41 mmol) y DMI (3 ml) a un matraz de tres bocas en atmósfera de nitrógeno y se añadió gota a gota al mismo una solución en DMI (2 ml) del compuesto 1c (0,50 g, 1,80 mmol) a de 25 a 30 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 7 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se extrajo dos veces con acetato de etilo y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada con bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 2 : 1 a 1 : 1, v/v) para obtener 488 mg (rendimiento del 85 %) del compuesto Id en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,89 (3H, s), 3,93 (3H, s), 5,34 (2H, s), 7,32-7,40 (3H, m), 7,45-7,49 (2H, m), 8,50 (1H, s).

Ejemplo de síntesis de intermedio 2

[Fórmula química 1096]



Primera etapa

Se añadió una solución en ADMI (3 ml) de alcohol bencílico (0,66 g, 6,1 mmol) a una suspensión en DMI (4 ml) de *terc*-pentóxido sódico (1,67 g, 15,2 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno y la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 horas. Esta solución de reacción se enfrió en un baño de hielo y se añadió una solución en DMI (3 ml) del compuesto 2a (1,10 g, 6,68 mmol) gota a gota a de 0 a 10 °C. La solución de reacción se agitó a de 0 a 5 °C durante 2 horas y a temperatura ambiente durante 3 horas y se añadió ácido clorhídrico 2 N (15 ml), seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada con bicarbonato sódico agua, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el producto aceitoso resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 4:1, v/v) para obtener 1,29 g (rendimiento del 90 %) del compuesto 2b en forma de un producto aceitoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,54 (2H, s), 4,14 (2H, s), 4,17 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,59 (2H, s), 7,28-7,40 (5H, m).

Segunda etapa

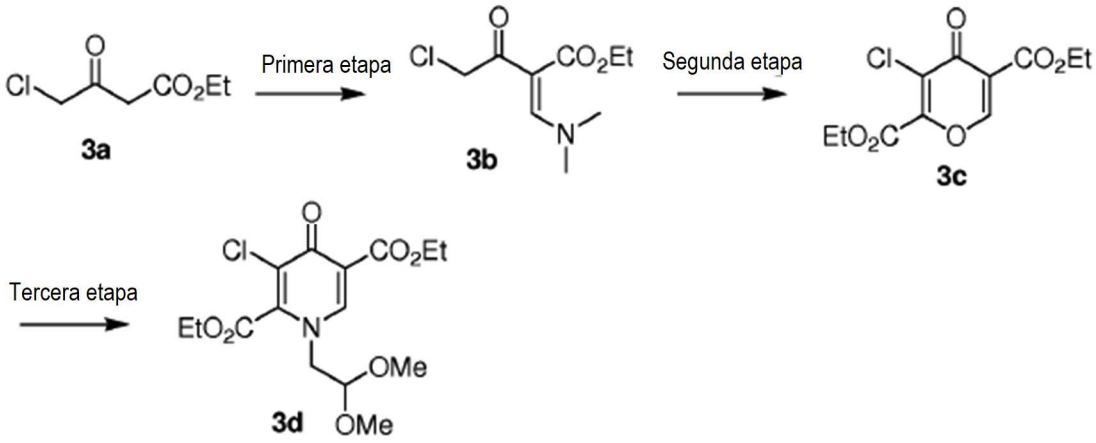
El compuesto 2b (9,73 g, 41,2 mmol) se disolvió en tolueno (45 ml), se añadió N,N-dimetilformamida dimetil acetal (7,36 g, 61,8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. A la solución de reacción se le añadió agua, seguido de extracción dos veces con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato de magnesio anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el producto aceitoso resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1 : 1 a 3 : 7, v/v) para obtener 7,90 g (rendimiento del 66 %) del compuesto 2c en forma de un producto aceitoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, J = 7,2 Hz), 2,95 (3H, a), 3,22 (3H, a), 4,15 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,45 (2H, s), 4,59 (2H, s), 7,22-7,40 (5H, m), 7,73 (1H, s).

Tercera etapa

Se añadieron *terc*-butóxido sódico (495 mg, 5,15 mmol) y DMI (2 ml) a un matraz de tres bocas en atmósfera de nitrógeno, y se añadieron gota a gota al mismo oxalato de dimetilo (608 mg, 5,15 mmol) y una solución en DMI (3 ml) del compuesto 2c (0,50 g, 1,72 mmol) a de 25 a 30 °C. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 horas. La solución de reacción se extrajo dos veces con tolueno y los extractos combinados se lavaron secuencialmente con agua, agua saturada con bicarbonato sódico, agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 2:1, v/v) para obtener 420 mg (rendimiento del 74 %) del compuesto 2d en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,39 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,88 (3H, s), 4,39 (2H, c, J = 7,2 Hz), 5,34 (2H, s), 7,30-7,41 (3H, m), 7,45-7,50 (2H, m), 8,48 (1H, s).

Ejemplo de síntesis de intermedio 3

[Fórmula química 1097]



Primera etapa

Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida dimetil acetal (4,9 ml, 36,5 mmol) al compuesto 3a (5,0 g, 30,4 mmol) a 0 °C con enfriamiento. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, se añadió a la solución de reacción 100 ml de acetato de etilo, seguido de lavado con ácido clorhídrico 0,5 N (50 ml). La capa acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron secuencialmente con agua saturada con bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secaron con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 1 : 1 (v/v) → acetato de etilo) para obtener 4,49 g (rendimiento del 67 %) del compuesto 3b en forma de un producto aceitoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,90 (3H, s a), 3,29 (3H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, s), 7,81 (1H, s).

Segunda etapa

Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución de tolueno 1,0 M, 49 ml, 49,0 mmol) con THF (44 ml), se añadió gota a gota al mismo una solución en THF (10 ml) del compuesto 3b (4,49 g, 20,4 mmol) a -78 °C con enfriamiento y se añadió gota a gota una solución en THF (10 ml) de cloruro de etil oxalilo (3,35 g, 24,5 mmol). Después de agitar a -

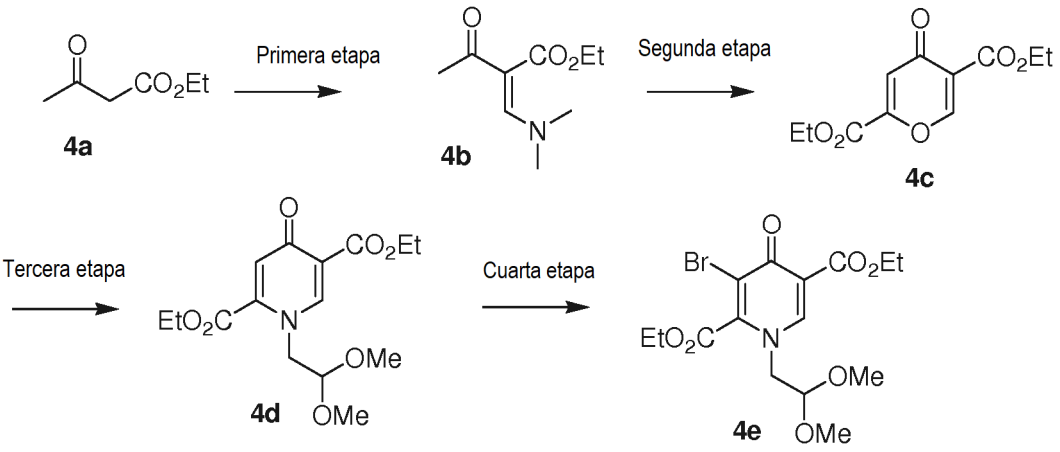
78 °C durante 2 horas, la temperatura alcanzó los 0 °C. Después se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó durante 20 minutos, la solución se extrajo con acetato de etilo (200 ml x 2) y la capa orgánica se lavó con agua saturada con bicarbonato sódico y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 7 : 3 → .5 : .5 → 0 : 10 (v/v)) para obtener 1,77 g (rendimiento del 31 %) del compuesto 3c en forma de un sólido de color blanco.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,36-1,46 (6H, m), 4,35-4,52 (8H, m), 8,53 (1H, s).

Tercera etapa

Se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (0,13 ml, 1,20 mmol) a una solución en etanol (6 ml) del compuesto 3c (300 mg, 1,09 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y 30 minutos, a temperatura ambiente durante 18 horas y, después, a 60 °C durante 4 horas. Después de que el disolvente se separara por destilación del disolvente de reacción a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 5 : 5 → 0 : 10 (v/v)) para obtener 252 mg (rendimiento del 64 %) del compuesto 3d en forma de un producto aceitoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,36-1,47 (6H, m), 3,42 (6H, s), 3,90 (2H, d, J = 5,2 Hz), 4,37 (3H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,2 Hz), 8,16 (1H, s).

Ejemplo de síntesis de intermedio 4

[Fórmula química 1098]



Primera etapa

Se añadió gota a gota N,N-dimetilformamida dimetil acetal (12,2 ml, 92,2 mmol) al compuesto 4a (10,0 g, 76,8 mmol) a 0 °C con enfriamiento. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora y 30 minutos y después, a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos, se añadieron 100 ml de acetato de etilo a la solución de reacción y el disolvente se eliminó por destilación. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 5 : 5 → 0 : 10 (v/v)) para obtener 12,45 g (rendimiento del 88 %) del compuesto 4b en forma de un producto oleoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,32 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,33 (3H, s), 3,04 (6H, s a), 4,23 (2H, c, J = 7,2 Hz), 7,68 (1H, s).

Segunda etapa

Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución en tolueno 1,0 M, 24 ml, 24,0 mmol) con THF (20 ml), se añadió gota a gota a la misma una solución en THF (5 ml) del compuesto 4b (1,85 g, 10,0 mmol) a -78 °C con enfriamiento y se añadió gota a gota una solución en THF (5 ml) de cloruro de etil oxalilo (1,34 ml, 12,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadió ácido clorhídrico 2 N a la solución de reacción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con bicarbonato sódico acuoso saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 75 : 25 → 455 : 5 (v/v)) para obtener 1,03 g (rendimiento del 43 %) del compuesto 4c en forma de un producto oleoso de color pardo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,42 (3H, t, J = 7,4 Hz), 4,33-4,47 (4H, m), 7,19 (1H, s), 8,54 (1H, s).

Tercera etapa

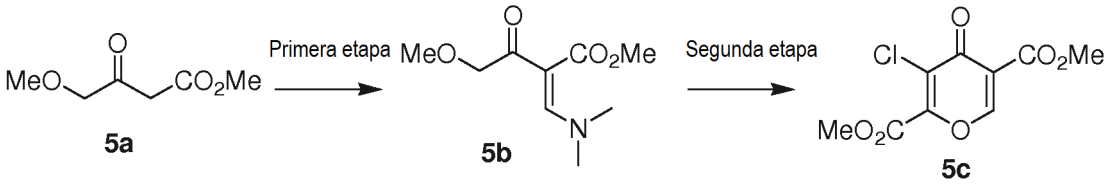
Se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (0,34 ml, 3,11 mmol) a una solución en etanol (6,8 ml) del compuesto 4c (680 mg, 2,83 mmol) a 0 °C y la mezcla se dejó en reposo a temperatura ambiente durante 16 horas. Después de eliminar el disolvente por destilación de la solución de reacción a presión reducida, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 90 : 10 (v/v)) para obtener 875 mg (rendimiento del 94 %) del compuesto 4d en forma de un producto oleoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,40 (6H, s), 4,33 (2H, d, J = 4,7 Hz), 4,37 (4H, c, J = 7,1 Hz), 4,49 (1H, t, J = 4,7 Hz), 7,06 (1H, s), 8,17 (1H, s).

Cuarta etapa

Se añadió N-bromosuccinimida (1,46 g, 8,18 mmol) a una solución en DMF (10 ml) del compuesto 4d (2,68 g, 8,18 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. Después de añadir bicarbonato sódico acuoso saturado a la solución de reacción, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y después se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 90 : 10 (v/v)) para obtener 2,83 g (rendimiento del 85 %) del compuesto 4e en forma de un producto oleoso.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,42 (6H, s), 3,88 (3H, d, J = 5,0 Hz), 4,37 (3H, c, J = 7,1 Hz), 4,51 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,54 (2H, t, J = 5,2 Hz), 8,17 (1H, s).

Ejemplo de síntesis de intermedio 5

[Fórmula química 1099]



Primera etapa

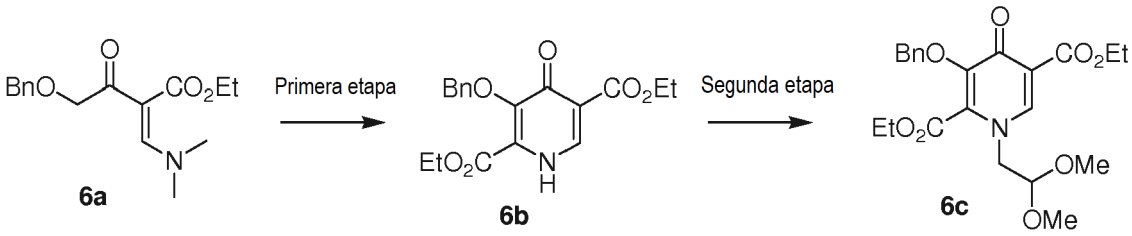
El compuesto 5a (598 mg, 4,09 mmol) y N,N-dimetilformamida dimetil acetal (488 mg, 4,09 mmol) se disolvieron en tolueno (1 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 11 horas. El disolvente se eliminó por destilación de la solución de reacción a presión reducida y el residuo resultante (que contenía el compuesto 5b) se usó en la segunda etapa sin purificación.

Segunda etapa

Se suspendió *terc*-butóxido sódico (400 mg, 4,16 mmol) en DMI (5 ml), una solución en DMI (5 ml) del producto en bruto obtenido en la primera etapa se añadió a la misma, después se añadió gota a gota una solución en THF (10 ml) de oxalato de dimetilo (983 mg, 8,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La solución de reacción se vertió en ácido clorhídrico 2 N-metanol (20 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. Se añadió agua, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua, bicarbonato sódico acuoso saturado y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. Después de eliminar el disolvente por destilación, el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para obtener 222 mg (rendimiento: 22 % a partir de 5a) del compuesto 3C.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 3,91 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,05 (3H, s), 8,50 (1H, s).

Ejemplo de síntesis de intermedio 6

[Fórmula química 1100]



Primera etapa

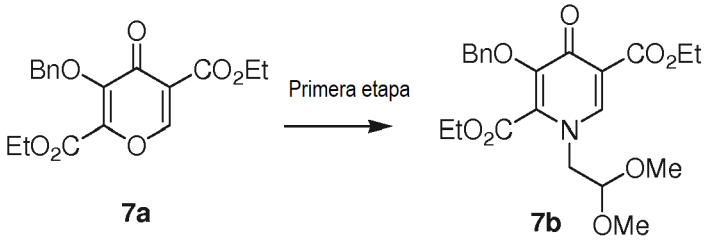
Se diluyó hexametildisilazida de litio (solución en tolueno 1,0 M, 12 ml, 12,0 mmol) se diluyó con THF (11 ml), se añadió gota a gota a la misma una solución en THF (2 ml) del compuesto 6a (1,46 g, 5,0 mmol) a -78 °C con enfriamiento y se añadió gota a gota una solución en THF (2 ml) de cloruro de etil oxalilo (0,67 ml, 6,0 mmol). Después de agitar a -78 °C durante 2 horas, se añadieron acetato amónico (500 mg) y ácido acético (10 ml) a la solución de reacción y la mezcla se agitó a 65 °C durante 1 hora y 30 minutos. A la solución de reacción se le añadió agua, el disolvente se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y bicarbonato sódico acuoso saturado y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 55 : 45 → 45 : 55 (v/v)) para obtener 505,1 mg del compuesto 6b en forma de un sólido de color amarillo. Se lavó con éter isopropílico-hexano (1 : 2) y se secó a presión reducida para obtener 416,8 mg (rendimiento del 24 %) del compuesto 6b en forma de un cristal de color amarillo.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,35 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (2H, c, J = 7,1 Hz), 5,20 (2H, s), 7,33-7,41 (3H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 8,76 (1H, s), 11,61 (1H, s a).

Segunda etapa

Se añadieron carbonato de cesio (73,3 mg, 0,23 mmol) y bromoacetaldehído dimetil acetal (38,0 mg, 0,23 mmol) a una solución en DMF (1 ml) del compuesto 6b (51,8 mg, 0,15 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadieron más carbonato (73,3 mg, 0,23 mmol) y bromoacetaldehído dimetil acetal (38,0 mg, 0,23 mmol) y la mezcla se agitó adicionalmente a 100 °C durante 20 minutos. Después de añadir agua a la solución de reacción, la solución se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y solución acuosa saturada de cloruro sódico y se secó con sulfato sódico anhidro. El disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 50 : 50 → 30 : 70 (v/v)) para obtener 35,3 mg (rendimiento del 54 %) del compuesto 6c en forma de un producto oleoso incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 3,39 (6H, s), 3,91 (2H, d, J = 5,0 Hz), 4,29 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,2 Hz), 4,50 (1H, t, J = 5,0 Hz), 5,30 (2H, s), 7,31-7,37 (3H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 8,12 (1H, s).

Ejemplo de síntesis de intermedio 7

[Fórmula química 1101]



Primera etapa

Se añadió aminoacetaldehído dimetil acetal (7,80 mmol) a una solución en etanol (5 ml) del compuesto 7a (900 mg, 2,60 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. Se añadieron acetato de etilo (5 ml) y

agua (5 ml) a la solución de reacción, seguido de extracción con acetato de etilo (5 ml). Después de lavar la capa orgánica con agua (10 ml), el disolvente se eliminó por destilación y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (n-hexano-acetato de etilo 2 : 1) para obtener 0,37 g (rendimiento del 33 %) del compuesto 7b en forma de un producto oleoso incoloro.
RMN ^{1}H ($CDCl_3$) δ: 7,90 (1H, s), 7,45-7,43 (5H, m), 5,30 (2H, s), 4,51 (1H, t, J = 5,1 Hz), 4,40 (2H, c, J = 7,1 Hz), 4,30 (2H, c, J = 7,1 Hz), 3,91 (2H, d, J = 5,1 Hz), 3,46 (6H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,26 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Los compuestos en relación con la presente invención y/o los compuestos parentales de los compuestos en relación con la presente invención son útiles para síntomas y/o enfermedades que están inducidas por el virus de la gripe. Por ejemplo, son útiles para tratar y/o prevenir o mejorar síntomas similares al resfriado acompañados de fiebre, algidez, cefalea, dolor muscular, malestar general, síntomas de inflamación de las vías respiratorias, tales como faringalgia, secreción nasal, congestión nasal, tos, esputo, etc., síntomas gastrointestinales, tales como dolor abdominal, vómitos, diarrea, etc. y, además, complicaciones que acompañan a la infección secundaria, tal como encefalopatía aguda y neumonía.

Ya que los compuestos en relación con la presente invención son un profármaco y por tanto, tienen la ventaja de tener una elevada capacidad de absorción por vía oral, muestran una buena biodisponibilidad, muestran una buena eliminación y tienen una alta transitividad pulmonar, pueden ser excelentes medicamentos.

Ya que los compuestos parentales de los compuestos en relación con la presente invención tienen efectos tales como alta actividad inhibidora en la endonucleasa dependiente de la estructura de CAP y una alta selectividad debido a que es una enzima específica del virus, pueden ser medicamentos que tengan efectos secundarios reducidos.

Además, los compuestos en relación con la presente invención y/o los compuestos parentales de los compuestos en relación con la presente invención también tienen las ventajas de tener una alta estabilidad metabólica, una alta solubilidad, una alta capacidad de absorción por vía oral, muestran una buena biodisponibilidad, se muestra una buena eliminación, una alta transitividad pulmonar, una semivida prolongada, una tasa alta de unión a no-proteínas, una baja inhibición del canal hERG, una baja inhibición de CYP, se reconoce un efecto inhibidor de CPE (efectos citopatogénicos) y/o muestran negatividad en una prueba de fototoxicidad, una prueba Ames y una prueba de toxicidad génica o no provocan toxicidad, tal como daño hepático. Por lo tanto, los compuestos en relación con la presente invención pueden ser medicamentos excelentes.

Los compuestos en relación con la presente invención y/o los compuestos parentales de los compuestos en relación con la presente invención pueden administrarse por vía oral o por vía parenteral. En el caso de administración oral, los presentes compuestos también pueden usarse en forma de una preparación normal, por ejemplo, como cualquier tipo de forma farmacéutica de preparaciones sólidas, tales como comprimidos, polvos, gránulos, cápsulas, etc.; soluciones; suspensiones oleaginosas; o preparaciones líquidas, tales como jarabes o elixires, etc. En el caso de administración parenteral, los compuestos en relación con la presente invención pueden usarse en forma de inyectables en suspensión acuosa u oleaginosa o en forma de gotas nasales. Tras su preparación, pueden usarse arbitrariamente excipientes convencionales, aglutinantes, lubricantes, disolventes acuosos, disolventes oleaginosos, emulsionantes, agentes de suspensión, conservantes, estabilizantes, etc. La composición farmacéutica de la presente invención puede producirse combinando (por ejemplo, mezclando) una cantidad terapéuticamente eficaz del presente compuesto con vehículos o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

Una dosis de los compuestos en relación con la presente invención es diferente dependiendo del método de administración, la edad, el peso y el estado del paciente y del tipo de enfermedad y, normalmente, en el caso de administración oral, pueden administrarse de aproximadamente 0,05 mg a 3000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg diarios para un adulto, en caso necesario, mediante división. Además, en el caso de administración parenteral, se administran de aproximadamente 0,01 mg a 1000 mg, preferentemente de aproximadamente 0,05 mg a 500 mg diarios para un adulto.

Ejemplo de ensayo 1: Medición de actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP (CEN)

1) Preparación de sustrato

Se adquirió ARN 30mero (5'-pp-[m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA-BHQ2-3': fabricado por Japan Bio Services Co., LTD.) en el que la G en el extremo 5' está modificada con difosfato, un grupo hidroxi en la posición 2' está modificado para metoxilación, el sexto U desde el extremo 5' está marcado con Cy3 y el extremo 3' está marcado con BHQ2 y se añadió una estructura de CAP usando el sistema ScriptCap, fabricado por EPICENTRE (el producto fue m7G [5']-ppp-[5'] [m2'-O]GAA UAU(-Cy3) GCA UCA CUA GUA AGC UUU GCU CUA(-BHQ2)-3'). Este se separó y purificó mediante electroforesis en gel de poliacrilamida desnaturalizante y se usó como sustrato.

2) Preparación de la enzima

Se preparó RNP a partir de una partícula vírica usando métodos convencionales (documento de referencia: VIROLOGY(1976) 73, p327-338 OLGA M. ROCHOVANSKY). Específicamente, se inoculó virus A/WSN/33 (1 x 10^3 UFP/ml, 200 µl) en un huevo de pollo embrionado de 10 días. Después incubarlo a 37°C durante 2 días, se extrajo el fluido alantoico del huevo de pollo. Las partículas víricas se purificaron por ultracentrifugación usando sacarosa al 20%, se solubilizaron usando TritonX-100 y lisolecitina y se recogió una fracción de RPN (fracción de glicerol al 50-70%) por ultracentrifugación usando un gradiente de densidad de glicerol al 30-70% y se usó como solución de enzima (que contiene complejo PB1-PB2-PA a aproximadamente 1 nM).

3) Reacción enzimática

Se dispensó una solución enzimática (2,5 µl) (composición: Tris-clorhidrato 53 mM (pH 7,8), $MgCl_2$ 1 mM, ditiotreitol 1,25 mM, NaCl 80 mM, glicerol al 12,5%, 0,15 µl de solución enzimática) en una placa de 384 pocillos de polipropileno. Después, se añadieron a la placa 0,5 µl de un compuesto de ensayo que se había diluido en serie con dimetil sulfóxido (DMSO). Como control positivo (CP) o control negativo (CN), se añadieron 0,5 µl de DMSO a la placa, respectivamente. Se mezcló bien cada placa. Después, se añadieron 2 µl de una solución de sustrato (sustrato de ARN 1,4 nM, Tween20 al 0,05%) para iniciar la reacción. Después de incubar a temperatura ambiente durante 60 minutos, se recogió 1 µl de la solución de reacción y se añadió a 10 µl de una solución de Hi-Di formamida (que contiene patrón de tamaño GeneScan 120 Liz como marcador para separación por tamaños: fabricado por Applied Biosystems (ABI)) para detener la reacción. Para el CN, la reacción se detuvo por adelantado añadiendo EDTA (4,5 mM) antes de iniciar la reacción (todas las concentraciones descritas anteriormente son concentraciones finales).

3) Medición de la relación de inhibición (valor de CI_{50})

La solución en la que se había detenido la reacción se calentó a 85°C durante 5 minutos, se enfrió rápidamente sobre hielo durante 2 minutos y se analizó con un analizador genético ABI PRIZM 3730. Se cuantificó un pico de la endonucleasa dependiente de CAP mediante el programa informático de análisis ABI Genemapper, se obtuvo una relación de inhibición de reacción de CEN (%) de un compuesto de ensayo ajustando las intensidades del CP y el NC para que fuesen un 0% de inhibición y un 100% de inhibición, respectivamente, se obtuvo un valor de CI_{50} usando un programa informático para el ajuste de curvas (XLfit2.0: Modelo 205 (producido por IDBS) etc.). Los valores de CI_{50} de las sustancias de ensayo que son un compuesto parental, se muestran en las tablas 22 a 34.

Ejemplo de ensayo 2: Prueba de inhibición de CYP

Usando microsomas hepáticos agrupados disponibles comercialmente y usando, como marcadores, las reacciones de O-desetilación de 7-etoxiresorufina (CYP1A2), metil-hidroxilación de la tolbutamida (CYP2C9), 4'-hidroxilación de la mefenitoína (CYP2C19), O-desmetilación del dextrometorfano (CYP2D6) e hidroxilación de terfenadina (CYP3A4) como reacciones metabólicas de sustrato típicas de cinco formas principales de la enzima CYP humana (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4), se evaluó el grado de inhibición de cada cantidad de producción de metabolito mediante un compuesto de ensayo.

Las condiciones de reacción fueron las siguientes: sustrato, 0,5 µmol/l de etoxiresorufina (CYP1A2), 100 µmol/l de tolbutamida (CYP2C9), 50 µmol/l de S-mefenitoína (CYP2C19), 5 µmol/l de dextrometorfano (CYP2D6), 1 µmol/l de terfenadina (CYP3A4); tiempo de reacción, 15 minutos; temperatura de reacción, 37°C; enzima, microsomas hepáticos humanos, 0,2 mg de proteína/ml; concentración del fármaco de ensayo, 1, 5, 10, 20 µmol/l (cuatro puntos).

Se añadieron cada uno de los cinco tipos de sustrato, microsomas hepáticos humanos o un fármaco de ensayo en tampón Hepes 50 mM como solución de reacción a una placa de 96 pocillos con la composición descrita anteriormente, se añadió NADPH como cofactor para iniciar las reacciones metabólicas como marcadores y, después de la reacción a 37°C durante 15 minutos, se añadió una solución de metanol/acetonitrilo a 1/1 (v/v) para detener la reacción. Después de centrifugar a 3000 rpm durante 15 minutos, se cuantificó la resorufina (metabolito de CYP1A2) en el sobrenadante de la centrifugación mediante un contador fluorescente multimarcador y el hidróxido de tolbutamida (metabolito de CYP2C9), el 4' hidróxido de mefenitoína (metabolito de CYP2C19), el dextrofano (metabolito de CYP2D6) y el alcohol de terfenadina (metabolito de CYP3A4) se cuantificaron por CL/EM/EM.

La adición de solo DMSO como disolvente que disuelve un fármaco en un sistema de reacción se adoptó como control (100%), la actividad restante (%) se calculó a cada concentración de fármaco de ensayo añadida a la solución y la CI_{50} se calculó mediante inferencia inversa mediante un modelo logístico usando la concentración y la velocidad de inhibición.

Ejemplo de ensayo 3: Prueba de solubilidad

Se determinó la solubilidad de cada compuesto en condiciones de adición de DMSO al 1%. Se preparó una solución 10 mM del compuesto con DMSO y se añadieron 6 µl de la solución de compuesto a 594 µl de jugo intestinal

artificial (agua y 118 ml de reactivo de NaOH a 0,2 mol/l NaOH añadidos a 250 ml de reactivo de dihidrogenofosfato de potasio a 0,2 mol/l hasta alcanzar 1000 ml) con pH de 6,8. Se dejó reposar la mezcla durante 16 horas a 25°C y se la mezcla se filtró al vacío. El filtrado se diluyó dos veces con metanol/agua a 1/1 y se midió la concentración de compuesto en el filtrado mediante HPLC o CL/EM/EM mediante el método de calibración absoluta.

Ejemplo de ensayo 4: Prueba de estabilidad metabólica

Se llevó a cabo una reacción (reacción oxidativa) a 37°C durante 0 minutos o 30 minutos en presencia de 1 mmol/l de NADPH en 0,2 ml de un tampón (50 mmol/l de Tris-HCl, pH 7,4, 150 mmol/l de cloruro de potasio, 10 mmol/l de cloruro de magnesio) que contenía 0,5 mg de proteína/ml de microsomas hepáticos humanos. Después de la reacción, se añadieron 50 µl de la solución de reacción a 100 µl de una mezcla de metanol/acetonitrilo a 1/1 (v/v), se mezclaron y se centrifugaron a 3000 rpm durante 15 minutos. El compuesto de ensayo en el sobrenadante se cuantificó mediante CL/EM/EM y se calculó la cantidad restante del compuesto de ensayo después de la reacción, ajustando la cantidad de compuesto a los 0 minutos de tiempo de reacción al 100%. La reacción de hidrólisis se llevó a cabo en ausencia de NADHP y la reacción de glucuronidación se llevó a cabo en presencia de UDP-ácido glucurónico 5 mM en lugar de NADPH, seguido de operaciones similares.

Ejemplo de ensayo 5: Prueba de hERG

A fin de evaluar el riesgo de una prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma, se evaluaron los efectos de una corriente rectificadora de K^+ (I_{Kr}) retrasada, que tiene un papel importante en el proceso de repolarización ventricular, usando células HEK293 que expresan un gen del canal éter-a-go-go (hERG).

Después de que una célula conservase un potencial de membrana de -80 mV según un método de pinza zonal usando un sistema de pinza zonal automatizado (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), se indujo I_{Kr} mediante un pulso de despolarización con estimulación a +50 mV durante 2 segundos y, además, se registró un pulso de repolarización con estimulación a -50 mV durante 2 segundos. Tras estabilizarse la corriente generada, se aplicó solución extracelular (NaCl: 137 mmol/l, KCl: 4 mmol/l, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1,8 mmol/l, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 mmol/l, glucosa: 10 mmol/l, HEPES (ácido 4-(2-hidroxietil)-1-piperazin etanosulfónico): 10 mmol/l, pH = 7,4) en la que se había disuelto la sustancia a una concentración objetiva a las células en condiciones de temperatura ambiente durante 10 minutos. A partir del I_{kr} resultante, se midió un valor absoluto del pico de corriente de cola basándose en el valor de la corriente en el potencial de la membrana en reposo usando un programa informático de análisis (DataXpress ver.1, Molecular Devices Corporation). Además, se calculó la velocidad de inhibición en relación con el pico de corriente de cola antes de la aplicación de la sustancia de ensayo y se comparó con el grupo al que se había aplicado vehículo (solución de dimetilsufóxido al 0,1 %) para evaluar la influencia de la sustancia de ensayo en el I_{Kr}.

Ejemplo de ensayo 6: Ensayo para confirmar los efectos inhibidores CPE

<Material>

- FCS E-MEM al 2% (preparado añadiendo kanamicina y FCS a MEM (Medio Esencial Mínimo) (Invitrogen))
- BSA E-MEM al 0,5% (preparado añadiendo kanamicina y BSA a MEM (Medio Esencial Mínimo) (Invitrogen))
- HBSS (solución salina equilibrada de Hanks)
- células MDBK

Las células se ajustaron al número de células adecuado (3 x 10^5/ml) con FCS E-MEM al 2%.

- células MDCK

Después de lavar dos veces con HBSS, las células se ajustaron al número de células adecuado (5 x 10^5/ml) con BSA E-MEM al 0,5%.

- Solución de tripsina

Se disolvió tripsina de páncreas porcino (SIGMA) en PBS(-) y se filtró con un filtro de 0,45 µm.

- EnVision (PerkinElmer)
- Kit WST-8 (Kishida Chemical Co., Ltd.)
- Solución de SDS al 10%

<Procedimiento operativo>

- Dilución y dispensación de muestra de ensayo

Como medio de cultivo, se usó FCS E-MEM al 2% para las células MDBK y BSA E-MEM al 0,5% para células MDCK. En lo sucesivo en el presente documento, para diluir virus, células y muestra de ensayo, se usó el mismo

medio de cultivo.

Se diluyó una muestra de ensayo con medio de cultivo hasta una concentración adecuada y después, se preparó una dilución seriada de factor 2 a factor 5 en una placa de 96 pocillos (50 µl/pocillo). Se prepararon dos placas, una para medir la actividad antigripal y la otra para medir la citotoxicidad. Cada ensayo se llevó a cabo por triplicado para cada fármaco.

Para su uso en células MDCK, se añadió tripsina a las células a una concentración final de 3 µg/ml solo para medir la actividad antigripal.

• Dilución y dispensación de virus de la gripe

Se diluyó virus de la gripe con medio de cultivo hasta una concentración adecuada y se suministraron 50 µl/pocillo en una placa de 96 pocillos que contenía una sustancia de ensayo. Se dispensaron 50 µl/pocillo de medio de cultivo en una placa que contenía sustancia de ensayo para medir la citotoxicidad.

• Dilución y dispensación de células

Se dispensaron 100 µl/pocillo de células que se habían ajustado al número de células adecuado en una placa de 96 pocillos que contenía una muestra de ensayo.

Se mezcló con un mezclador de placas y se incubó en una incubadora de CO2 durante 3 días para medir la actividad antigripal y medir la citotoxicidad.

• Dispensación de WST-8

Se observaron visualmente bajo el microscopio las células en la placa de 96 pocillos que se habían incubado durante 3 días y se comprobó la apariencia de las células, y la presencia o ausencia de sustancia de ensayo cristalizada. Se retiró el sobrenadante de tal forma que no se absorbieron las células de la placa.

Se diluyó el kit WST-8 10 veces con medio de cultivo y se dispensaron 100 µl en cada pocillo. Después de mezclar con un mezclador de placas, se incubaron las células en una incubadora de CO2 durante 1 a 3 horas.

Después de la incubación, en la placa para medir la actividad antigripal, se añadieron 10 µl/pocillo de solución de SDS al 10% para inactivar el virus.

• Medición de la absorbancia

Después de mezclar la placa de 96 pocillos, se midió la absorbancia con un dispositivo EnVision a dos longitudes de onda, 450 nm/620 nm.

<Cálculo del valor de cada artículo medido>

Se calculó el valor usando Microsoft Excel o un programa que tenga una capacidad de cálculo y procesado equivalente, basándose en la siguiente ecuación de cálculo.

• Cálculo de la concentración inhibidora eficaz para lograr un 50% de muerte de células infectadas por gripe (CE50)

$$CE50 = 10^{Z}$$

$$Z = (50\% - \text{Alta }\%)/(\text{Alta }\% - \text{Baja }\%) \times \{\log(\text{Alta conc.}) - \log(\text{Baja conc.})\} + \log(\text{Alta conc.})$$

En las tablas 22 a 34 se muestran los resultados de las mediciones de las sustancias de ensayo (compuestos de los ejemplos de referencia) que son un compuesto parental, el ejemplo de prueba 1 y el ejemplo de prueba 6.

[Tabla 22]

N.º de ejemplo de referencia	CEN CI_{50} (μM)	CPE CE_{50} (μM)
2	0,048	0,293
14	0,043	0,313
16	0,065	0,632
26	0,108	0,547
37	0,101	0,318

43	0,078	1,410
48	0,087	10,90
56	0,358	3,860
62	0,110	1,680
63	0,170	2,000
94	0,096	1,470
99	0,341	2,000
108	0,037	0,019
128	0,063	0,416
138	0,166	0,100
139	0,189	0,741
143	0,224	0,333
150	0,193	0,553
175	0,132	0,102
178	0,061	0,075

[Tabla 23]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
181	**0,049**	**0,349**
182	**0,099**	**0,562**
183	**0,074**	**2,370**
184	**0,055**	**0,403**
185	**0,132**	**1,920**
188	**0,085**	**0,159**
187	**0,085**	**0,282**
190	**0,143**	**2,640**
191	**0,238**	**2,820**
199	**0,236**	**2,720**
204	**0,299**	**2,360**
224	**0,276**	**0,119**
225	**0,283**	**0,663**
228	**0,243**	**0,141**
230	**0,282**	**0,525**
233	**0,228**	**2,240**
238	**0,101**	**0,440**
240	**0,037**	**0,048**
241	**0,197**	**0,063**
242	**0,114**	**0,059**
243	**0,076**	**0,020**
244	**0,249**	**0,108**

246	**0,082**	**0,026**
247	**0,282**	**2,260**
248	**0,103**	**0,489**
249	**0,151**	**1,890**
250	**0,113**	**0,476**
251	**0,058**	**0,157**
282	**0,107**	**0,454**
253	**0,235**	**0,280**
254	**0,135**	**0,564**
255	**0,052**	**0,319**
256	**0,038**	**0,400**

[Tabla 24]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
257	**0,041**	**0,055**
258	**0,042**	**0,028**
259	**0,066**	**0,026**
260	**0,091**	**0,065**
261	**0,058**	**0,047**
262	**0,032**	**0,038**
263	**0,085**	**0,075**
264	**0,064**	**0,128**
265	**0,172**	**0,036**
266	**0,043**	**0,085**
267	**0,029**	**0,063**
268	**0,018**	**0,074**
269	**0,073**	**0,417**
270	**0,058**	**0,129**
271	**0,073**	**0,102**
272	**0,082**	**0,030**
273	**0,016**	**0,084**
274	**0,038**	**0,016**
274	**0,157**	**0,056**
276	**0,053**	**0,089**
277	**0,039**	**0.071**
278	**0,205**	**0,074**
279	**0,056**	**0,119**
280	**0,068**	**0,145**

281	**0,026**	**0,018**
282	**0,036**	**0,029**
283	**0,028**	**0,021**
284	**0,042**	**0,019**
285	**0,044**	**0,017**
286	**0,161**	**0,121**
287	**0,154**	**0,268**
288	**0,299**	**0,085**
289	**0,031**	**0,419**

[Tabla 25]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
290	**0,067**	**0,492**
292	**0,155**	**2,230**
293	**0,290**	**0,437**
294	**0,035**	**0,018**
295	**0,052**	**0,334**
296	**0,130**	**0,397**
297	**0,045**	**0,033**
298	**0,044**	**0,012**
299	**0,050**	**0,015**
300	**0,058**	**0,021**
301	**0,062**	**0,017**
302	**0,035**	**0,014**
304	**0,018**	**0,015**
305	**0,059**	**0,103**
306	**0,076**	**0,021**
307	**0,052**	**0,095**
308	**0,072**	**0,019**
309	**0,040**	**0,013**
310	**0,108**	**0,522**
311	**0,040**	**0,026**
312	**0,019**	**0,029**
313	**0,189**	**0,050**
314	**0,149**	**0,026**
315	**0,057**	**0,115**
316	**0,069**	**0,083**
317	**0,048**	**0,017**
318	**0,130**	**0,015**

320	**0,045**	**0,011**
321	**0,019**	**0,019**
322	**0,113**	**0,028**
323	**0,077**	**0,019**
324	**0,107**	**0,035**
325	**0,032**	**0,025**

[Tabla 26]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50}(μM)**
326	**0,043**	**0,005**
327	**0,092**	**0,024**
328	**0,029**	**0,168**
329	**0,058**	**0,023**
330	**0,026**	**0,019**
331	**0,045**	**0,335**
332	**0,048**	**0,020**
333	**0,021**	**0,425**
334	**0,075**	**0,032**
335	**0,019**	**0,016**
336	**0,051**	**0,070**
337	**0,058**	**0,028**
338	**0,074**	**0,085**
339	**0,183**	**0,040**
340	**0,101**	**0,027**
341	**0,016**	**0,027**
342	**0,099**	**0,026**
343	**0,122**	**0,018**
344	**0,050**	**0,009**
345	**0,097**	**0,008**
346	**0,028**	**0,018**
347	**0,014**	**0,017**
348	**0,054**	**0,080**
349	**0,053**	**0,075**
351	**0,091**	**0,019**
352	**0,067**	**0,020**
354	**0,025**	**0,083**
355	**0,040**	**0,075**
356	**0,066**	**0,020**
357	**0,138**	**0,386**

358	**0,051**	**0,069**
359	**0,037**	**0,080**
360	**0,042**	**0,087**

[Tabla 27]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CE_{50}(μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
361	**0,039**	**0,145**
362	**0,084**	**0,067**
363	**0,058**	**0,067**
364	**0,112**	**0,515**
365	**0,041**	**2,250**
366	**0,090**	**0,838**
368	**0,140**	**0,470**
369	**0,294**	**0,434**
370	**0,113**	**0,061**
371	**0,161**	**0,074**
372	**0,164**	**0,146**
373	**0,065**	**0,050**
374	**0,137**	**0,154**
375	**0,037**	**0,073**
376	**0,063**	**0,092**
377	**0,024**	**0,022**
378	**0,047**	**0,022**
380	**0,123**	**0,018**
381	**0,200**	**0,034**
382	**0,032**	**0,094**
384	**0,153**	**0,293**
386	**0,075**	**0,096**
387	**0,300**	**1,150**
388	**0,133**	**0,063**
390	**0,095**	**0,029**
391	**0,264**	**0,071**
392	**0,153**	**0,025**
394	**0,087**	**0,064**
395	**0,043**	**0,089**
396	**0,056**	**0,060**
397	**0,055**	**0,077**
398	**0,034**	**0,118**
399	**0,105**	**0,061**

[Tabla 28]

N.º de ejemplo de referencia	CEN CI_{50} (μM)	CPE CE_{50}(μM)
400	0,067	0,079
401	0,089	0,133
402	0,085	0,081
403	0,090	0,070
404	0,084	0,063
405	0,074	0,051
406	0,119	0,022
407	0,035	0,017
408	0,135	0,061
409	0,093	0,029
410	0,265	0,014
411	0,046	0,014
412	0,292	0,203
413	0,050	0,005
414	1,890	0,131
415	0,285	0,022
416	0,112	0,019
417	0,030	0,003
418	0,121	0,072
419	0,124	0,019
420	0,058	0,021
423	0,280	0,019
425	0,183	0,047
429	0,016	0,004
430	0,168	0,029
431	0,097	0,011
432	0,155	0,062
433	0,014	0,017
441	0,044	0,005
443	0,166	0,004
444	0,066	0,003
445	0,013	0,004
446	0,007	0,011

[Tabla 29]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
447	**0,096**	**0,018**
448	**0,039**	**0,008**
449	**0,062**	**0,021**
450	**0,023**	**0,014**
452	**0,177**	**0,016**
453	**0,186**	**0,049**
454	**0,012**	**0,004**
455	**0,025**	**0,071**
456	**0,032**	**0,004**
457	**0,242**	**0,014**
458	**0,048**	**0,014**
459	**0,287**	**0,048**
460	**0,085**	**0,009**
461	**0,255**	**0,074**
462	**0,069**	**0,011**
463	**0,012**	**0,005**
464	**0,024**	**0,014**
469	**0,016**	**0,004**
470	**0,008**	**0,003**
475	**0,164**	**0,441**
476	**0,031**	**0,014**
478	**0,088**	**0,129**
479	**0,117**	**0,064**
480	**0,151**	**0,084**
481	**0,114**	**0,086**
482	**0,103**	**0,031**
483	**0,101**	**0,027**
485	**0,221**	**0,424**
486	**0,140**	**0,072**
487	**0,091**	**0,026**
488	**0,151**	**0.027**
489	**0,133**	**0,014**
490	**0,212**	**0,468**

[Tabla 30]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
491	**0,069**	**0,099**
492	**0,121**	**0,160**
493	**0,112**	**0,101**
495	**0,277**	**0,310**
496	**0,170**	**0,177**
497	**0,215**	**0,511**
498	**0,161**	**0,351**
502	**0,042**	**0,142**
506	**0,247**	**1,620**
507	**0,063**	**0,197**
508	**0,036**	**0,056**
509	**0,015**	**0,014**
511	**0,175**	**0,015**
514	**0,049**	**0,018**
515	**0,197**	**0,019**
516	**0,039**	**0,017**
518	**0,049**	**0,024**
520	**0,212**	**0,017**
521	**0.191**	**0,015**
522	**0,039**	**0,014**
523	**0,035**	**0,014**
524	**0,057**	**0,026**
525	**0,141**	**0,090**
526	**0,044**	**0,019**
527	**0,127**	**0,088**
532	**0,098**	**0,075**
533	**0,065**	**0,391**
534	**0,165**	**1,200**
536	**0,071**	**0,027**
537	**0,152**	**0,022**
538	**0,196**	**0,030**
544	**0,168**	**0,051**
546	**0,202**	**0,124**

[Tabla 31]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
547	**0,032**	**0,027**
548	**0,086**	**0,038**
549	**0,076**	**2,100**
550	**0,042**	**0,042**
551	**0,041**	**0,107**
552	**0,230**	**0,085**
553	**0,028**	**0,030**
554	**0,065**	**0,465**
555	**0,023**	**0,012**
556	**0,023**	**0,412**
557	**0,281**	**2,470**
558	**0,114**	**0,541**
560	**0,027**	**0,173**
561	**0,073**	**0,008**
562	**0,022**	**0,062**
563	**0,049**	**0,464**
564	**0,088**	**0,136**
565	**0,154**	**0,726**
568	**0,264**	**2,810**
569	**0,138**	**1,010**
570	**0,081**	**2,050**
571	**0,065**	**0,320**
573	**0,055**	**0,158**
574	**0,165**	**0,442**
575	**0,058**	**0,087**
516	**0,063**	**0,027**
577	**0,233**	**0,337**
581	**0,083**	**0,480**

[Tabla 32]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
592	**0,029**	**0,012**
594	**0,011**	**0,004**
597	**0,339**	**0,049**
598	**0,016**	**0,005**
599	**0,025**	**0,008**

600	**0,059**	**0,036**
601	**0,025**	**0,008**
602	**0,005**	**0,004**
603	**0,037**	**0,015**
609	**0,053**	**0,025**
611	**0,055**	**0,043**
612	**0,055**	**0,013**
613	**0,173**	**0,018**
617	**0,053**	**0,017**
618	**0,029**	**0,018**
619	**0,005**	**0,006**
621	**0,006**	**0,002**
622	**0,089**	**0,012**
623	**0,021**	**0,003**
624	**0,065**	**0,057**
628	**0,043**	**0,013**
629	**0,089**	**0,064**
631	**0,075**	**0,041**
632	**0,132**	**0,038**

[Tabla 33]

N.º de ejemplo de referencia	**CEN CI_{50} (μM)**	**CPE CE_{50} (μM)**
633	**0,053**	**0,022**
634	**0,103**	**0,017**
636	**0,074**	**0,015**
638	**0,130**	**0,021**
639	**0,055**	**0,017**
640	**0,057**	**0,006**
641	**0,046**	**0,023**
642	**0,256**	**0,094**
643	**0,163**	**0,132**
644	**0,238**	**0,060**
645	**0,105**	**0,016**

648	**0,132**	**0,059**
649	**0,182**	**0,051**
650	**0,219**	**0,103**
651	**0,056**	**0,013**
652	**0,330**	**0,079**
654	**0,008**	**0,001**
656	**0,070**	**0,019**
658	**0,063**	**0,019**
660	**0,036**	**0,011**
661	**0,135**	**0,014**
662	**0,316**	**0,022**
663	**0,031**	**0,018**
665	**0,018**	**0,005**

[Tabla 34]

N.º de ejemplo de referencia	CEN CI_{50} (μM)	CPE CE_{50} (μM)
666	0,00336	0,00391
668	0,0126	0,00384
682	0,0197	0,0035
686	0,0151	0,00786
691	0,00367	0,00405
692	0,0369	0,00964
704	0,0111	0,0035
706	0,0186	0,00719
707	0,0402	0,00305
708	0,0465	0,00849
709	0,0343	0,00709
710	0,0206	0,00981
711	0,00557	0,00428
712	0,0164	0,00645
716	0,00554	0,0056
719	0,0026	0,00836
720	0,0191	0,00624
721	0,00696	0,00395
722	0,0192	0,00378
724	0,00507	0,00633
726	0,00374	0,00393

728	0,0747	0,00432
730	0,00252	0,000799
731	0,00576	0,00208
741	0,021	0,00351
748	0,0242	0,00914
752	0,0142	0,00312
753	0,109	0,0185
762	0,0315	0,0059
768	0,0153	0,00364
771	0,00589	0,00405
772	0,00522	0,00368

Basándose en los resultados anteriores, los compuestos parentales muestran una alta actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP (CEN) y/o un alto efecto inhibidor de CPE y por lo tanto, pueden ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de los síntomas y/o la enfermedad inducida por la infección por virus de la gripe.

Ejemplo de ensayo 7: Prueba de inhibición de letalidad en ratones infectados por el virus de la gripe

<Ratones>

Se adquirieron ratones BALB/cAnNCrlCrlj (hembras, 5 semanas de edad; CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC.) y se usaron ratones de 6 a 7 semanas de edad en la prueba.

<Preparación de la solución de virus>

Se pasaron A/WS/33, A/Victoria/3/75 o B/Maryland/1/59 (ATCC) en pulmón de ratón para producir un virus aclimatado a ratones. Se descongeló rápidamente una solución de virus aclimatados a ratones criopreservada y se diluyó con DPBS hasta el título de infectividad que se iba a usar (en el caso de A/WS/33: 800-4000 $TCID_{50}$/ratón, en el caso de A/Victoria/3/75: 750 $TCID_{50}$/ratón, en el caso de B/Maryland/1/59: 100 $TCID_{50}$/ratón).

<Infección>

Se inocularon 100 ul de la solución de virus preparada por vía nasal para infectar directamente los pulmones de los ratones bajo anestesia con mezcla de ketamina•xilazina.

<Preparación de la muestra de ejemplo>

Se suspendió una muestra de ejemplo en una solución de metilcelulosa al 0,5% hasta una concentración adecuada.

<Administración de la muestra de ejemplo al ratón infectado>

Se administraron por vía oral 200 ul de la muestra de ensayo diluida de manera adecuada a un ratón inmediatamente después de la infección por el virus o trascurrido un cierto espacio de tiempo.

<Evaluación de la eficacia del fármaco>

Se mantuvo a los ratones durante 14 días después de la infección del virus y se calculó la dosis necesaria diaria para inhibir en un 50% la letalidad, la DE_{50} (mg/kg/día), la tasa de inhibición de la letalidad con una dosis máxima (% de supervivencia) o los días durante los que sobrevive un 50% de los ratones en comparación con un control a una dosis máxima (días de extensión de la vida en un 50%). Como alternativa, se midió la cantidad de virus en el pulmón durante varios días después de la infección con el virus y se comparó con la cantidad de virus de control para evaluar el efecto inhibidor del virus.

<Eutanasia>

Se sacrificó al ratón tras completar la prueba mediante administración de exceso de dióxido de carbono o halotano.

<Resultado>

Se muestran los valores de DE_{50} de una sola dosis.

Número del compuesto del ejemplo de referencia 413: 12.3
Número del compuesto del ejemplo 20: 4.4

Basándose en los resultados anteriores, se reveló que el compuesto del ejemplo 20 obtenido convirtiendo el compuesto del ejemplo de referencia 413 que es un compuesto parental en un profármaco muestra un efecto inhibido de la letalidad a una concentración menor.

Ejemplo de ensayo 8: Ensayo de BA

Materiales y métodos experimentales para estudiar la capacidad de absorción oral

(1) Animales empleados: Se usaron ratones o ratas.
(2) Condiciones de crianza: Los ratones y las ratas ingirieron un alimento sólido y agua corriente esterilizada a voluntad.
(3) Dosis y establecimiento de grupos: Se administró por vía oral o intravenosa una dosis predeterminada. Se estableció un grupo del siguiente modo. (la dosis varió para cada compuesto)
Administración oral de 1 a 30 mg/kg (n = 2 a 3)
Administración intravenosa de 0,5 a 10 mg/kg (n = 2 a 3)
(4) Preparación de la solución de administración: Para administración oral, se administró una solución o suspensión. Para administración intravenosa, se administró un compuesto que se había solubilizado.
(5) Método de administración: Para administración oral, la solución de administración se administró de manera forzada al estómago mediante una sonda oral. Para administración intravenosa, la solución de administración se administró con una jeringuilla equipada con una aguja de inyección a través de la vena caudal.
(6) Artículo de evaluación: Se extrajo sangre a diferentes intervalos y se midió la concentración plasmática del fármaco usando CL/EM/EM.
(7) Análisis estadístico: En lo referente a la transición de la concentración plasmática, se calculó el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) usando un método no lineal de mínimos cuadrados con el programa WinNonlin (marca registrada) y la biodisponibilidad (BA) se calculó a partir de la ABC de un grupo de administración oral y un grupo de administración intravenosa.

<Resultado>

Los resultados de la medición tomados usando ratas se muestran en la tabla 35 a continuación.

[Tabla 35]

N.º de ejemplo de referencia (compuesto parental)	BA (%) del compuesto parental	N.º de ejemplo (profármaco)	BA (%) del profármaco
301	2,3	114	6,8
301	2,3	204	13,0
413	4,3	20	13,2
429	13,3	137	19,8
429	13,3	146	30,5
445	12,1	117	23,3
445	12,1	155	26,9
445	12,1	209	18,6

592	4,2	100	10,7
592	4,2	141	17,9
592	4,2	160	15,8
594	5,0	104	14,8
594	5,0	116	21,3
594	5,0	142	10,3
594	5,0	156	17,8

Basándose en los resultados anteriores, el profármaco tenía una biodisponibilidad mejorada en relación con la del compuesto parental.

Por lo tanto, el compuesto de la presente invención tiene una capacidad de absorción oral excelente y puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de los síntomas y/o de la enfermedad inducida por la infección por virus de la gripe.

Las figuras 1 a 4 muestran el resultado de determinar los cambios en la concentración plasmática del ejemplo de referencia 301, para los compuestos de los ejemplos 114 y 204 preparados convirtiendo el compuesto de referencia 301 que es un compuesto parental en un profármaco, tras la administración oral a ratas en condiciones sin ayuno.

La BA después de la administración oral de los ejemplos 114 y 204 fue del 6,8% y del 13,0%, respectivamente. Se observó una mejora de la biodisponibilidad en comparación con el caso de la administración oral del ejemplo de referencia 301 que es un compuesto parental (BA = 2,3%). Los valores de Tmáx de ambos compuestos fueron de 1 h o menos y se demostró que la capacidad de absorción oral era elevada. Además, en los compuestos de los ejemplos 114 y 204, la concentración en todas las muestras plasmáticas se encontraba en el límite de determinación o inferior.

Basándose en los resultados experimentales anteriores, se reveló que el compuesto del ejemplo convertido en un profármaco se absorbía en el organismo tras la administración oral y rápidamente se convertía en un compuesto parental en la sangre. Por lo tanto, el compuesto de la presente invención puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de los síntomas y/o de la enfermedad inducida por la infección por virus de la gripe.

Ejemplo de formulación 1

Se fabrican gránulos que contienen los siguientes ingredientes.

Ingredientes	Un compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	700 mg
	Almidón de maíz	274 mg
	HPC-L	16 mg
		1000 mg

Se hacen pasar un compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60. Se hace pasar el almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan con una mezcladora de tipo V. Se añade solución de HPC-L (hidroxipropilcelulosa de baja viscosidad) al polvo mezclado y se amasa la mezcla, se granula (granulación por extrusión, diámetro del poro de 0,5-1 mm) y se seca. Los gránulos obtenidos se pasan a través de un tamiz vibratorio (malla 12/60) para obtener un granulado.

Ejemplo de formulación 2

Se fabrican gránulos para encapsulación que contienen los siguientes ingredientes.

Ingredientes	Un compuesto representado por la fórmula (I)	15 mg
	Lactosa	90 mg
	Almidón de maíz	42 mg
	HPC-L	3 mg
		150 mg

Se hacen pasar un compuesto representado por la fórmula (I) y la lactosa a través de un tamiz de malla 60.

Se hace pasar el almidón de maíz a través de un tamiz de malla 120. Se mezclan, se añade una solución de HPC-L a la mezcla de polvo y después se amasa la mezcla, se granula y se seca. Se refinan los gránulos secos obtenidos y se rellenan cápsulas de gelatina dura del n.º 4 con 150 g de los mismos.

Ejemplo de formulación 3

Se fabrica un comprimido que contiene los siguientes ingredientes.

Ingredientes	Un compuesto representado por la fórmula (I)	10 mg
	Lactosa	90 mg
	celulosa microcristalina	30 mg
	CMC-Na	15 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		150 mg

Se hacen pasar a través de un tamiz de malla 60 un compuesto representado por la fórmula (I), lactosa, celulosa microcristalina y CMC-Na (sal sódica de carboximetilcelulosa) y se mezclan. Se añade estearato de magnesio al polvo mezclado para obtener una mezcla de polvo para comprimidos. El polvo mezclado se comprime directamente para obtener un comprimido de 150 mg.

Ejemplo de formulación 4

Se mezclaron con calor los siguientes ingredientes y después se esterilizaron para obtener una solución inyectable.

Ingredientes	Un compuesto mostrado por la fórmula (I)	3 mg
	Tensioactivo no iónico	15 mg
	Agua purificada para inyección 1 ml	

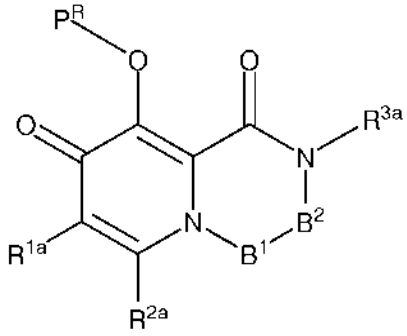
[Aplicabilidad Industrial]

El compuesto de la presente invención tiene actividad inhibidora de endonucleasa dependiente de CAP (CEN) tras su absorción en el organismo. El compuesto de la presente invención puede ser un agente útil para el tratamiento y/o la prevención de los síntomas y/o de la enfermedad inducida por la infección por virus de la gripe.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula (I):

[Fórmula química 1]



(I)

una sal o un solvato del mismo farmacéuticamente aceptables:

(donde
P^R es un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas a) a y):

a) -C(=O)-P^{R0},
b) -C(=O)-P^{R1},
c) -C(=O)-L-P^{R1},
d) -C(=O)-L-O-P^{R1},
e) -C(=O)-L-O-L-O-P^{R1},
f) -C(=O)-L-O-C(=O)-P^{R1},
g) -C(=O)-O-P^{R2},
h) -C(=O)-N(P^{R2})$_2$,
i) -C(=O)-O-L-O-P^{R2},
j) -CH_2-O-P^{R3},
k) -CH_2-O-L-O-P^{R3},
l) -CH_2-O-C(=O)-P^{R3},
m) -CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3},
n) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3},
o) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-P^{R3},
p) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3},
q) -CH_2-O-C(=O)-O-L-N(P^{R3})$_2$,
r) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-O-P^{R3},
s) -CH_2-O-C(=O)-N(-K)-L-N(P^{R3})$_2$,
t) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-L-O-P^{R3},
u) -CH_2-O-C(=O)-O-L-N(-K)-C(=O)-P^{R3},
v) -CH_2-O-P(=O)(-OH)$_2$,
w) -CH_2-O-P(=O)(-OBn)$_2$,
x) -CH_2-P^{R4} (excepto por un grupo bencilo)
y) -C(=$N^+P^{R5}{}_2$)(-$NP^{R5}{}_2$)

(donde L es alquileno inferior lineal o ramificado,
K es hidrógeno o alquilo inferior lineal o ramificado,
P^{R0} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R1} es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquiltio inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R2} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F,
P^{R3} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilamino inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o alquilsililo inferior,

P^{R4} es grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F y
P^{R5} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes F;
Grupo de sustituyentes F; oxo, alquilo inferior, hidroxi alquilo inferior, amino, alquilamino inferior, alquilo inferior carbociclo, alquilcarbonilo inferior, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquiloxi inferior, ciano y nitro);
R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4}),

-Z-C(=O)-N(R^{A5})-SO_2-(R^{A6}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-S-R^{A9},

-Z-SO_2-R^{A10},

-Z-S(=O)-R^{A11},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

-Z-N(R^{A14})-C(=O)-N(R^{A15})(R^{A16}),

-Z-C(=O)-N(R^{A17})-C(=O)-N(R^{A18})(R^{A19}),

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(donde cada uno de R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A5}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A14}, R^{A15}, R^{A16}, R^{A17}, R^{A18}, R^{A19}, R^{A20} y R^{A21} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{A4}, R^{A6}, R^{A10} y R^{A11} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{A1} y R^{A2}, R^{A15} y R^{A16} y R^{A18} y R^{A19} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo,
cada uno de R^{A22} y R^{A23} es independientemente un átomo de hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o R^{A22} y R^{A23} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
Z es un enlace sencillo o un alquileno inferior lineal o ramificado);
R^{2a} es hidrógeno, halógeno, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de

sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{B1})-SO_2-R^{B2},

-Z-N(R^{B3})-C(=O)-R^{B4},

-Z-N(R^{B5})-C(=O)-O-R^{B6},

-Z-C(=O)-N(R^{B7})(R^{B8}),

-Z-N(R^{B9})(R^{B10}),

o

-Z-SO_2-R^{B11}

(donde cada uno de R^{B1}, R^{B3}, R^{B4}, R^{B5}, R^{B6}, R^{B7}, R^{B8}, R^{B9} y R^{B10} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{B2} y R^{B11} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, R^{B7} y R^{B8} y R^{B9} y R^{B10} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
Z es un enlace sencillo o un alquileno inferior lineal o ramificado);
R^{3a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2},

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}),

-Z-N(R^{C9})(R^{C10}),

-Z-SO_2-R^{C11},

o

-Z-N(R^{C12})-O-C(=O)-R^{C13}

(donde cada uno de R^{C1}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10}, R^{C12} y R^{C13} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{C2} y R^{C11} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{C7} y R^{C8} y R^{C9} y R^{C10} puede unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo y
Z es un enlace sencillo o un alquileno inferior lineal o ramificado) y;

a) o B^1 o B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y el otro es NR^{7a}, o
b) B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

cada uno de R^{5a}, R^{6a}, R^{7a}, R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

-Z-S(=O)-R^{D2},

-Z-SO_2-R^{D3},

-C(=O)-C(=O)-R^{D4},

-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),

-Z-CH_2-R^{D10},

-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12},

o

-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14},

o

R^{5a} y R^{6a} pueden unirse juntos para formar un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (donde cada uno de R^{D1}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13} y R^{D14} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de

sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{D2} y R^{D3} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
cada uno de R^{D7}, R^{D8} y R^{D10} es independientemente un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{D5} y R^{D6} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo,
Y es alquileno inferior lineal o ramificado y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado) y
R^{D5} y R^{D6} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo;

1) cuando B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a},
R^{3a} y R^{7a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D,
2) cuando B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$,
R^{3a} y R^{6a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D o
3) cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,

R^{8a} y R^{10a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un carbociclo o un heterociclo opcionalmente sustituidos con el grupo de sustituyentes D, o
R^{3a} y R^{11a} pueden unirse junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D;
donde
cuando B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$ y R^{9a} es hidrógeno y R^{11a} es hidrógeno,

i) o R^{8a} o R^{10a} es

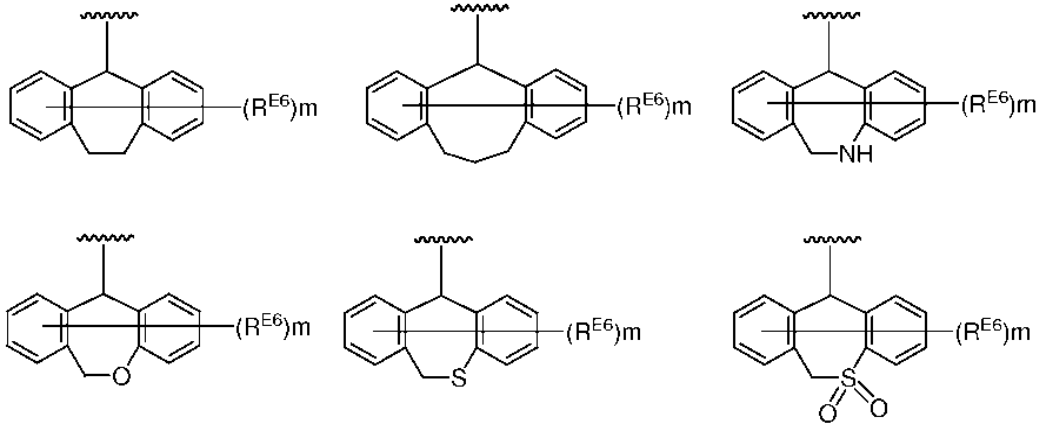
-Z-C(R^{E1})(R^{E2})(R^{E3}),

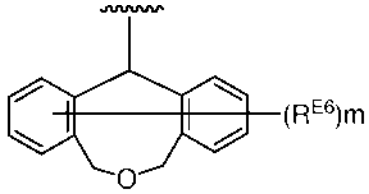
-Y-S-R^{E4},

-Z-CH_2-R^{E5},

o un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 2]





o

(donde cada uno de R^{E1} y R^{E2} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E3} se selecciona entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E4} se selecciona entre un grupo de sustituyentes que consiste en alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E5} es un grupo heterocíclico aromático opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
R^{E6} se selecciona entre un grupo de sustituyentes C,
m es un número entero de 0 o 1 o más, con la condición de que
cada R^{E6} es el mismo o diferente de los grupos seleccionados entre el grupo de sustituyentes C,
Y es alquileno inferior lineal o ramificado y
Z es un enlace sencillo o alquileno inferior lineal o ramificado); y

ii) el otro de R^{8a} o R^{10a} es
hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{F1},

-C(=O)-C(=O)-R^{F2},

o

-C(=O)-N(R^{F3})(R^{F4})

(donde cada uno de R^{F1}, R^{F2}, R^{F3} y R^{F4} se selecciona independientemente entre un grupo de sustituyentes que consiste en hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y
Y es alquileno inferior lineal o ramificado);
con la condición de que los siguientes c) y d) están excluidos

c) R^{5a}, R^{6a} y R^{7a} son todos hidrógenos.
d) R^{8a}, R^{9a}, R^{10a} y R^{11a} son todos hidrógenos.;

Grupo de sustituyentes C: halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, alquiniloxi inferior, alquiltio inferior,

hidroxialquilo inferior, grupo carbocíclico, grupo heterocíclico, grupo heterocíclico sustituido con oxo, alquiloxi inferior carbociclo, alquilo inferior carbocicloxi, alquiloxi inferior carbociclo alquilo inferior, alquiloxi inferior heterociclo, alquilo inferior heterocicloxi, alquiloxi inferior heterociclo alquilo inferior, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquilcarboniloxi inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior halógeno, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfinilo inferior y alquilsulfonilamino inferior;
Grupo de sustituyentes D: halógeno, ciano, hidroxi, carboxi, formilo, amino, oxo, nitro, alquilo inferior, halógeno alquilo inferior, alquiloxi inferior, alquiloxi inferior carbociclo, alquiloxi inferior heterociclo, halógeno alquiloxi inferior, alquiloxi inferior alquilo inferior, alquiloxi inferior alquiloxi inferior, alquilcarbonilo inferior, alquiloxicarbonilo inferior, alquilamino inferior, alquilcarbonilamino inferior, alquilaminocarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior, alquilsulfonilamino inferior, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C y alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C;
donde alquilo inferior significa alquilo lineal o ramificado de un número de átomos de carbono de 1 a 6; alquenilo inferior significa alquenilo lineal o ramificado de un número de átomos de carbono de 2 a 6; alquinilo inferior significa alquinilo lineal o ramificado de un número de átomos de carbono de 2 a 8; alquileno inferior significa alquilo divalente lineal o ramificado de un número de átomos de carbono de 1 a 6.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables
donde R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, ciano, formilo, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alqueniloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A3})-SO_2-(R^{A4}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-S-R^{A9},

-Z-SO_2-R^{A10},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

-Z-N(R^{A20})-C(=O)-C(=O)-R^{A21},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A3}, R^{A4}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A9}, R^{A10}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A20}, R^{A21}, R^{A22}, R^{A23} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{A1})(R^{A2}),

-Z-N(R^{A7})-C(=O)-R^{A8},

-Z-N(R^{A12})-C(=O)-O-R^{A13},

o

-Z-B(-OR^{A22})(-OR^{A23})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2}, R^{A7}, R^{A8}, R^{A12}, R^{A13}, R^{A22}, R^{A23} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{1a} es hidrógeno, halógeno, hidroxi, carboxi, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxi inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-N(R^{A1})(R^{A2})

(el grupo de sustituyentes C, R^{A1}, R^{A2} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables, donde R^{1a} es hidrógeno o carboxi.

6. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{2a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o

-Z-N(R^{B9})(R^{B10})

(el grupo de sustituyentes C, R^{B9}, R^{B10} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{2a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(el grupo de sustituyentes C es el mismo que el de la reivindicación 1).

8. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Z-N(R^{C1})-SO_2-R^{C2},

-Z-N(R^{C3})-C(=O)-R^{C4},

-Z-N(R^{C5})-C(=O)-O-R^{C6},

-Z-C(=O)-N(R^{C7})(R^{C8}),

o

-Z-N(R^{C9})(R^{C10})

(el grupo de sustituyentes C, R^{C1}, R^{C2}, R^{C3}, R^{C4}, R^{C5}, R^{C6}, R^{C7}, R^{C8}, R^{C9}, R^{C10} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

9. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{3a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico

opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
(el grupo de sustituyentes C es el mismo que el de la reivindicación 1).

10. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,

donde B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$ y
cada uno de R^{5a}, R^{6a} y R^{7a} es independientemente hidrógeno, carboxi, ciano, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquenilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquinilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilcarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquiloxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, carbocicloxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, un grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclooxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclocarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, heterociclooxicarbonilo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

-Z-S(=O)-R^{D2},

-Z-SO_2-R^{D3},

-C(=O)-C(=O)-R^{D4},

-C(=O)-N(R^{D5})(R^{D6}),

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9}),

-Z-N(R^{D11})-C(=O)-O-R^{D12},

o

-Z-N(R^{D13})-C(=O)-R^{D14}

(el grupo de sustituyentes C, R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, R^{D5}, R^{D6}, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9}, R^{D11}, R^{D12}, R^{D13}, R^{D14},Y y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

11. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,

donde B^1 es NR^{7a} y B^2 es $CR^{5a}R^{6a}$,
R^{5a} es hidrógeno,
R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
y R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclooxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

(el grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

12. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,

donde B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a},
R^{5a} es hidrógeno,
R^{6a} es hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
y R^{7a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclooxi opcionalmente sustituido

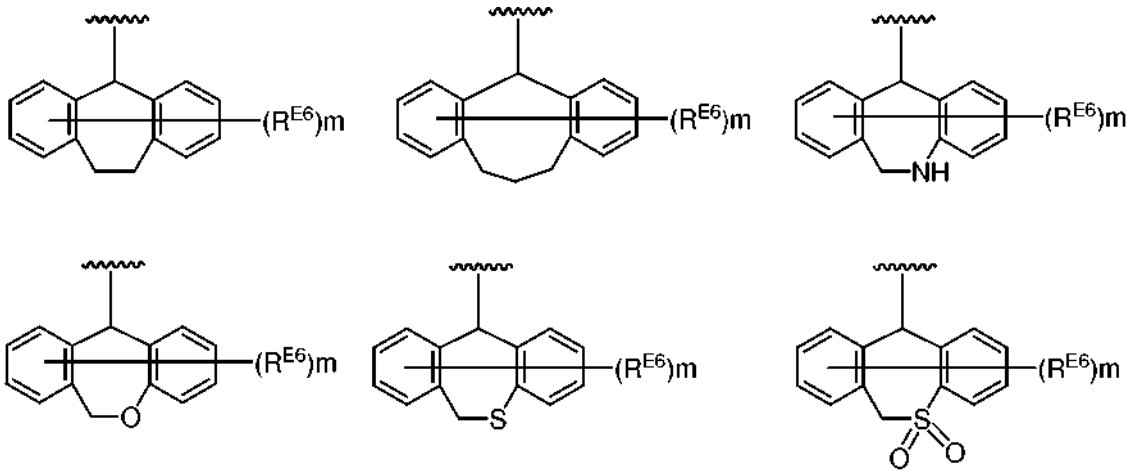
con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, o

-Z-C(R^{D7})(R^{D8})(R^{D9})

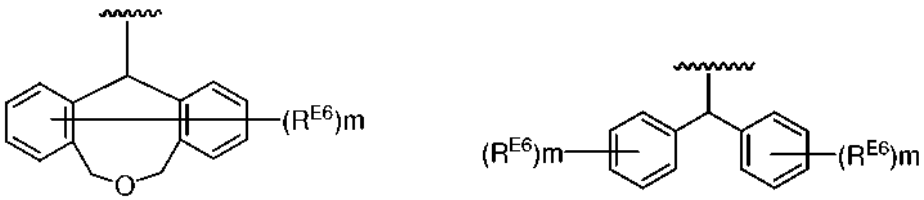
(el grupo de sustituyentes C, R^{D7}, R^{D8}, R^{D9} y Z son los mismos que los de la reivindicación 1).

13. El compuesto de acuerdo con las reivindicaciones 11 o 12 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{7a} es un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 3]



o

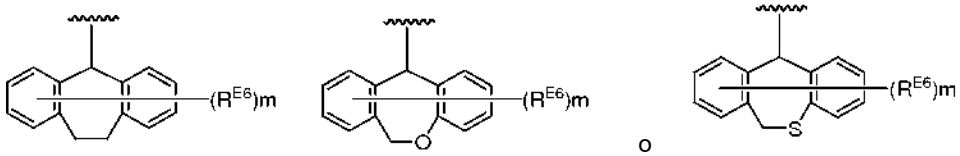


(donde R^{E6} y m son los mismos que los de la reivindicación 1 y cada R^{E6} es el mismo o diferente grupo de los seleccionados entre el grupo de sustituyentes C).

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,

donde R^{1a} es hidrógeno o carboxi,
R^{2a} es hidrógeno,
R^{3a} es alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,
B^1 es NR^{7a} y B^2 es CH_2 y
R^{7a} es un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 4]



o

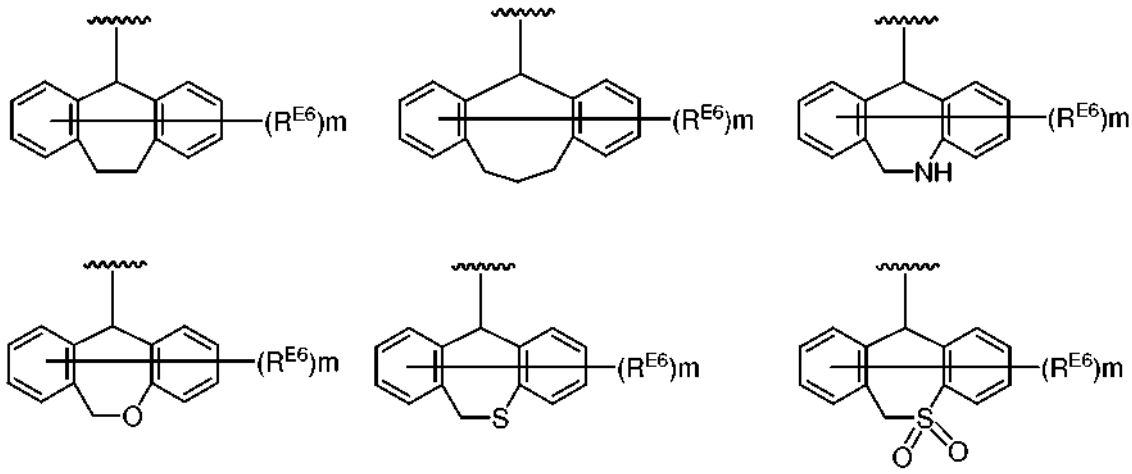
(donde el grupo de sustituyentes C, R^{E6} y m son los mismos que los de la reivindicación 1 y cada R^{E6} es el mismo o

diferente grupo de los seleccionados entre el grupo de sustituyentes C).

15. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,
R^{9a} es hidrógeno y R^{11a} es hidrógeno y

i) o R^{8a} o R^{10a}
es un grupo mostrado a continuación:

[Fórmula química 5]



o

(donde R^{E6} y m los mismos que los de la reivindicación 1 y cada R^{E6} es el mismo o diferente grupo de los seleccionados entre el grupo de sustituyentes C); y
ii) el otro de R^{8a} o R^{10a} es
hidrógeno o alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C (el grupo de sustituyentes C es el mismo que el de la reivindicación 1).

16. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,

donde B^1 es $CR^{5a}R^{6a}$ y B^2 es NR^{7a},
R^{6a} es hidrógeno,
R^{3a} y R^{7a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D y
R^{5a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

-C(=O)-C(=O)-R^{D2},

o

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

(donde R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, Y, el grupo de sustituyentes C and el grupo de sustituyentes D son los mismos que los de la reivindicación 1).

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 16 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{5a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(donde el grupo de sustituyentes C es el mismo que el de la reivindicación 1).

18. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde B^1 es $CR^{8a}R^{9a}$ y B^2 es $CR^{10a}R^{11a}$,
R^{9a} es hidrógeno y R^{10a} es hidrógeno,
R^{3a} y R^{11a} se unen junto con un átomo adyacente para formar un heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes D y
R^{8a} es hidrógeno, alquilo inferior opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior heterocicloxi opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C,

-Y-S-R^{D1},

-C(=O)-C(=O)-R^{D2},

o

-C(=O)-N(R^{D3})(R^{D4})

(donde R^{D1}, R^{D2}, R^{D3}, R^{D4}, Y, el grupo de sustituyentes C y el grupo de sustituyentes D son los mismos que los de la reivindicación 1).

19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 18 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde R^{8a} es hidrógeno, grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(donde el grupo de sustituyentes C es el mismo que el de la reivindicación 1).

20. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 16 a 19 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde el grupo de sustituyentes D es un grupo carbocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, grupo heterocíclico opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C, alquilo inferior carbociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C o alquilo inferior heterociclo opcionalmente sustituido con el grupo de sustituyentes C
(donde el grupo de sustituyentes C es el mismo que el de la reivindicación 1).

21. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 o la sal del mismo o el solvato del mismo farmacéuticamente aceptables,
donde P^R es un grupo seleccionado entre las fórmulas siguientes:

a) -C(=O)-P^{R0},
b) -C(=O)-P^{R1},
l) -CH_2-O-C(=O)-P^{R3},
m) -CH_2-O-C(=O)-O-P^{R3},
n) -CH(-CH_3)-O-C(=O)-O-P^{R3},
p) -CH_2-O-C(=O)-O-L-O-P^{R3},

(donde L es alquileno inferior lineal o ramificado,
P^{R0} es alquilo inferior,

P^{R1} es grupo carbocíclico o grupo heterocíclico
P^{R3} es alquilo inferior, grupo carbocíclico o grupo heterocíclico).

22. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

23. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la gripe.

24. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo o la composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22 para su uso en un método de tratamiento de la gripe que comprende inhibir la endonucleasa dependiente de CAP.

Fig. 1

	Transición de la concentración plasmática del ejemplo de referencia 301 (ng/ml)				
Tiempo (h)	1	2	3	Media	DT
0	0	0	0	0	0
0,25	3,0	2,5	4,2	3,2	0,9
0,5	5,1	3,6	7,4	5,3	1,9
1	5,5	4,4	5,9	5,2	0,8
2	3,3	2,1	3,7	3,0	0,8
4	0,9	1,1	1,6	1,2	0,3
6	1,1	1,1	2,8	1,7	1,0
8	1,0	2,2	3,5	2,2	1,2
24	0,3	0,2	0,2	0,2	0,1
Cmáx (ng/ml)	5,5	4,4	7,4	5,8	1,5
Tmáx (h)	1,00	1,00	0,50	0,83	0,29
ABCtodos (ng·h/ml)	24,7	32,6	54,1	37,2	15,2
BA (%)	4,51	5,95	9,87	6,78	2,77

Fig. 2

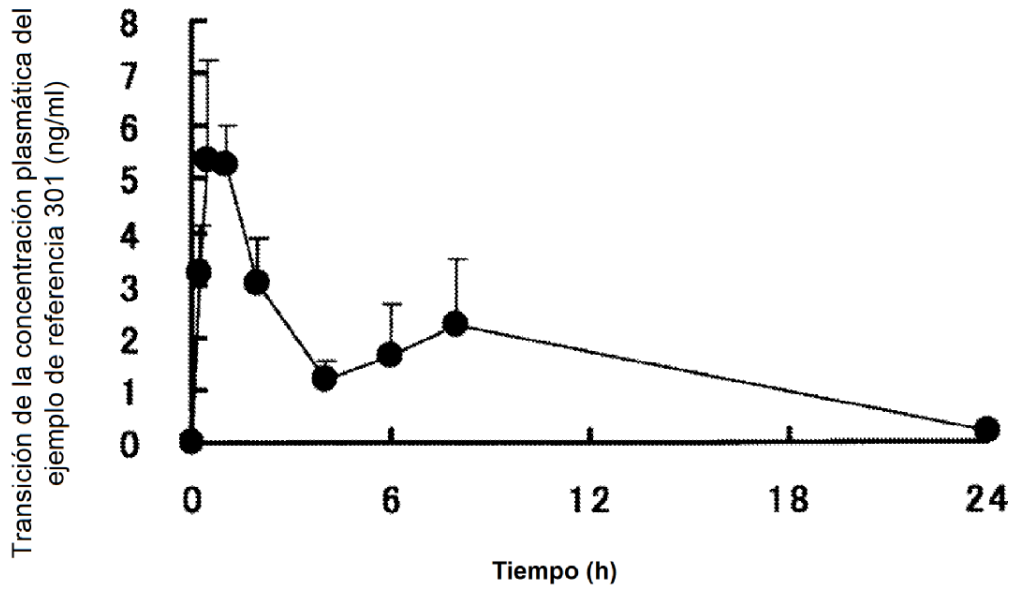


Fig. 3

	Transición de la concentración plasmática del ejemplo de referencia 301 (ng/ml)				
Tiempo (h)	1	2	3	Media	DT
0	0	0	0	0	0
0,25	23,7	4,4	14,6	14,2	9,6
0,5	27,5	6,0	21,9	18,5	11,1
1	23,4	6,1	13,5	14,4	8,7
2	11,7	4,8	7,4	8,0	3,4
4	5,8	2,2	2,6	3,5	2,0
6	3,5	2,4	2,4	2,8	0,6
8	2,9	1,8	3,1	2,6	0,7
24	0,8	0	0	0,3	0,5
Cmáx (ng/ml)	27,5	6,10	21,9	18,5	11,1
Tmáx (h)	0,50	1,0	0,50	0,67	0,29
ABCtodos (ng·h/ml)	102	40,5	71,0	71,3	31,0
BA (%)	18,7	7,40	13,0	13,0	5,6

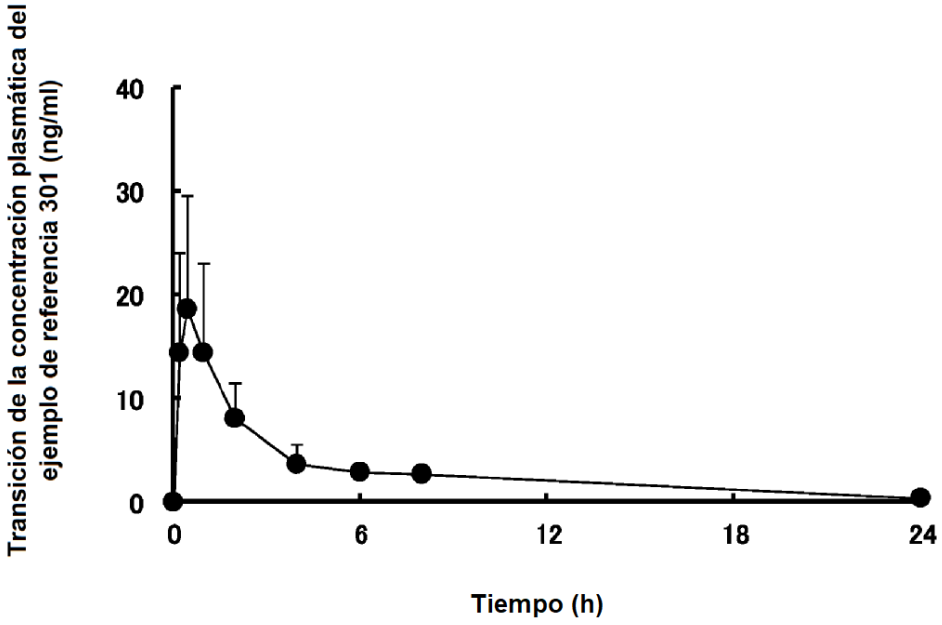



Fig. 4