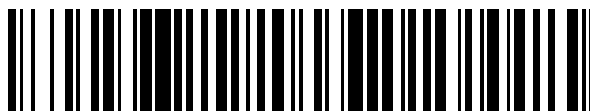


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 718 379**

51 Int. Cl.:

A61P 9/10	(2006.01)	C07C 255/54	(2006.01)
A61P 11/00	(2006.01)	C07C 255/59	(2006.01)
A61P 43/00	(2006.01)	C07C 229/38	(2006.01)
A61P 9/12	(2006.01)	C07C 229/46	(2006.01)
C07D 277/24	(2006.01)	A61K 31/197	(2006.01)
C07D 333/16	(2006.01)	A61K 31/275	(2006.01)
C07D 333/20	(2006.01)	A61K 31/381	(2006.01)
C07D 333/28	(2006.01)	A61K 31/426	(2006.01)
C07D 333/32	(2006.01)		
C07D 333/56	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.10.2014 PCT/JP2014/077301**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.04.2015 WO15056663**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.10.2014 E 14853759 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3059224**

54 Título: **Derivado de ácido 4-aminometilbenzoico**

30 Prioridad:

15.10.2013 JP 2013214391

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

01.07.2019

73 Titular/es:

**TOA EIYO LTD. (100.0%)
10-6 Hatchobori 3-chome
CHUO-KU, JP**

72 Inventor/es:

**UEMOTO, KAZUHIRO;
SATO, YOSHIMICHI;
OKADA, NAOKI;
IIMORI, EMIKO y
KAGEYAMA, MASAYUKI**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 718 379 T3

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

DESCRIPCIÓN**Derivado de ácido 4-aminometilbenzoico****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un derivado del ácido 4-aminometilbenzoico que tiene un efecto de activación independiente de hemo para la guanilato ciclasa soluble (sGC), y un agente farmacéutico que lo contiene.

10 Antecedentes de la invención

La guanilato ciclasa soluble (sGC) es una enzima que produce monofosfato de guanosina cíclica (cGMP) a partir de trifosfato de guanosina (GTP), y consiste en un dímero de subunidad α y subunidad β . La subunidad β está unida al hemo, y generalmente tiene una estructura inactiva, donde el hierro coordinado en el hemo y el residuo de histidina 105° interactúan entre sí. El monóxido de nitrógeno (NO) se conoce como un importante factor de estimulación de sGC in vivo, e interactúa con el hierro hemo presente en la subunidad β de sGC, y disocia la interacción del hierro hemo y el residuo de histidina de la subunidad β mediante la cual se transfiere sGC a una forma activada. El cGMP producido por la sGC activada posteriormente activa, por ejemplo, la proteína quinasa o el canal iónico, y desempeña varias funciones, tales como la relajación de los músculos lisos vasculares, la supresión de la activación plaquetaria, la supresión del crecimiento celular y la neurotransmisión del olfato. Bajo condiciones patológicas, se produce una disminución de la actividad de la sGC y la descomposición de la sGC, lo que conduce a la supresión de las GMPc, la contracción del músculo liso vascular, la activación de plaquetas o el crecimiento celular, y eventualmente puede ser una causa de hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, disfunción endotelial, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, angina de pecho, trombosis, infarto de miocardio, disfunción eréctil o disfunción renal (Documentos No Relacionados con Patentes 1 y 2).

Se utiliza mucho clínicamente un agente de nitrato tal como nitroglicerina para activar la sGC. Suministra NO exógeno, lo que provoca la activación de la sGC y expresa acciones farmacológicas. Sin embargo, se sabe que los agentes de nitrato tienen una tolerancia además de los efectos secundarios, que es un defecto grave de este agente farmacéutico. Se sugiere que el fenómeno de la tolerancia al agente de nitrato se debe a un mecanismo que no está asociado con la sGC, tal como la disminución de la actividad de la aldehído deshidrogenasa mitocondrial que está implicada en la liberación de NO (Documento No Relacionado con Patentes 3). Por lo tanto, un compuesto que activa directamente la sGC independientemente de la liberación de NO puede evitar la tolerancia. Además, en condiciones de envejecimiento o patológicas tales como la hipertensión, la diabetes y la hiperlipidemia, se sugiere que la oxidación del hierro hemo y la descomposición de hemo aumentan debido al estrés oxidativo, y el NO no puede interactuar con el hemo, y no se puede esperar una activación suficiente de la sGC (Documento No Relacionado con Patentes 4). Como otro agente estimulador de sGC diferente de NO, se conoce un agente estimulador directo de sGC representado por Riociguat (Documento de Patente 1), que depende de hemo. Se muestra que aunque estos compuestos activan la sGC independientemente de NO, estos compuestos no pueden exhibir suficientemente la capacidad de activación de la sGC bajo la condición de oxidación del hierro hemo (Documento No Relacionado con Patentes 5). Por consiguiente, se considera que un compuesto que tiene un efecto de activación directa de sGC sin depender del estado de oxidación del hemo diferente de NO o Riociguat, es eficaz para tratar o prevenir diversas enfermedades tales como hipertensión, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, disfunción endotelial, aterosclerosis, enfermedad vascular periférica, angina de pecho, trombosis, infarto de miocardio, disfunción eréctil y disfunción renal.

Como compuesto que tiene un efecto de activación de sGC directo sin depender del estado de oxidación del hemo, se describen Cinaciguat y derivados relacionados en el Documento de Patente 2, derivados de pirazol y triazol en el Documento de Patente 3, derivados de piridina 2,6-disustituidos en el Documento de Patente 4, y derivados heterocíclicos en el Documento de Patente 5.

Lista de referencias**Documentos de patente**

55 Documento de Patente 1: WO 2003/095451 A
 Documento de Patente 2: WO 2001/019780 A
 Documento de Patente 3: WO 2009/032249 A
 Documento de Patente 4: WO 2009/071504 A
 60 Documento de Patente 5: WO 2009/123316 A

Documentos No Relacionados con Patentes

Documento No Relacionado con Patentes 1: Handbook of Experimental Pharmacology, Alemania, Springer-Verlag,

2009, Vol. 191, pág. 309-339

Documento No Relacionado con Patentes 2: Handbook of Experimental Pharmacology, Alemania, Springer-Verlag, 2009, Vol. 191, pág. 277-308

5 Documento No Relacionado con Patentes 3: The Journal of Clinical Investigation, EEUU, American Society for Clinical Investigation, 2004, Vol. 113, 352-354

Documento No Relacionado con Patentes 4: The Journal of Clinical Investigation, EEUU, American Society for Clinical Investigation, 2006, Vol. 116, pág. 2552-2561

Documento No Relacionado con Patentes 5: European Respiratory Journal, Suiza, European Respiratory Society, 2008, Vol. 32, pág. 881-891

10

Compendio de la invención

Problemas a resolver por la invención

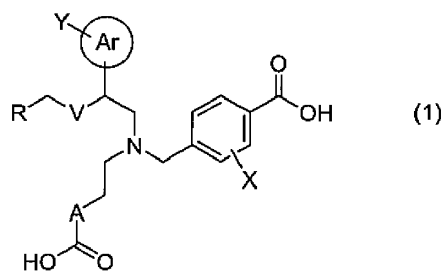
15 El objeto de la presente invención es proporcionar un nuevo compuesto, que tenga un efecto de activación independiente de hemo con respecto a la guanilato ciclasa soluble, y sea útil como producto farmacéutico.

Medios para resolver el problema

20 A continuación, los autores de la presente invención sintetizaron diversos compuestos y realizaron el escrutinio hacia un índice del efecto de activación de la guanilato ciclasa soluble. Y así, los autores de la presente invención encontraron que un compuesto que tiene ácido 4-aminometilbenzoico como estructura básica es altamente independiente de hemo, y tiene un excelente efecto de activación de guanilato ciclasa soluble, y es útil como agente farmacéutico, con lo que completaron la presente invención.

25

La presente invención se refiere al objeto de las reivindicaciones 1 a 7. Específicamente, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (1):



...

30

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;

en donde Ar representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

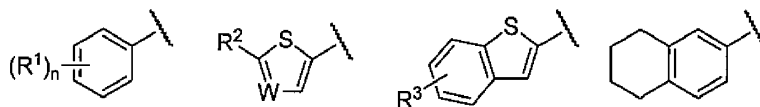
35 Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo ciano o un átomo de halógeno;

A representa una cadena de alquileo C₁-C₃ que puede estar sustituida con dos grupos alquilo C₁-C₂, en donde los dos grupos alquilo C₁-C₂ pueden estar sustituidos en el mismo átomo de carbono de la cadena de alquileo C₁-C₃, y además los dos grupos alquilo C₁-C₂ pueden tomarse juntos para formar un anillo hidrocarbonado saturado C₃-C₅ que contiene un átomo de carbono de la cadena de alquileo C₁-C₃;

40 X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

V representa un átomo de oxígeno o una cadena de metileno;

R representa un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas



45

en donde R¹, R² y R³ cada uno representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo arililo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo bencilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo benceno, un grupo fenetilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno, o un grupo benciloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno,

50

W representa =CH- o un átomo de nitrógeno,

n representa un número entero de 1 a 3, y cuando n es 2 o más, n partes de R¹ pueden ser diferentes entre sí.

La presente invención proporciona un agente farmacéutico que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que contiene el compuesto representado por la fórmula general (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

10 Además, la presente invención proporciona un compuesto representado por la fórmula general (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso como agente farmacéutico, preferiblemente para su uso en la prevención o el tratamiento de una enfermedad que implique a la guanilato ciclasa soluble, tal como insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar y cardiopatía isquémica.

15 Además, la presente invención proporciona el uso de un compuesto representado por la fórmula general (1), una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para elaborar un agente farmacéutico, y preferiblemente un agente para prevenir o tratar una enfermedad que implique a la guanilato ciclasa soluble tal como insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar y cardiopatía isquémica.

20 En la presente memoria también se describe un método para prevenir o tratar una enfermedad que implica a la guanilato ciclasa soluble, tal como insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar y enfermedad cardíaca isquémica, incluyendo el método la administración de una cantidad eficaz de un compuesto representado por la fórmula general (1). una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

25 **Efectos ventajosos de la invención.**

El compuesto de la presente invención es altamente independiente del hemo, y tiene un excelente efecto de activación de la guanilato ciclasa soluble, y es útil como agente para prevenir o tratar diversas enfermedades que implican a la guanilato ciclasa soluble. Los ejemplos de la enfermedad que se puede prevenir o tratar mediante el efecto de activación de la guanilato ciclasa soluble incluyen insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar o enfermedad cardíaca isquémica.

30

Descripción detallada de la invención

35 El "grupo arilo" en la presente memoria representa un grupo arilo C₆-C₁₀, específicamente un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico C₆-C₁₀. Específicamente, los ejemplos del grupo arilo incluyen un grupo fenilo, un grupo 1-naftilo y un grupo 2-naftilo.

40 El "grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre" en la presente memoria representa un grupo heteroarilo monocíclico C₄-C₅ que contiene 1 o 2 átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno o átomos de azufre. Específicamente, los ejemplos del grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre incluyen un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo pirazolilo, un grupo tiazolilo, un grupo isotiazolilo, un grupo oxazolilo, un grupo isoxazolilo, un grupo imidazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo, un grupo piridazinilo, un grupo pirimidilo y un grupo pirazinilo.

45

Los ejemplos del "átomo de halógeno" en la presente memoria incluyen un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo.

50 El "grupo alquilo C₁-C₆" en la presente memoria representa un grupo alquilo lineal C₁-C₆ o un grupo alquilo de cadena ramificada C₃-C₆. Los ejemplos del grupo alquilo C₁-C₆ incluye un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo n-pentilo, un grupo n-hexilo, un grupo 2,2-dimetilpropilo, un grupo 3-metilbutilo, un grupo 3-etilbutilo y un grupo 3,3-dimetilbutilo.

55 El grupo "alcoxi C₁-C₆" en la presente memoria representa un grupo obtenido al sustituir un átomo de hidrógeno por un átomo de oxígeno en un grupo alquilo C₁-C₆. Específicamente, el grupo alcoxi C₁-C₆ es un grupo alcoxi lineal C₁-C₆ o un grupo alcoxi de cadena ramificada C₃-C₆, y los ejemplos del grupo alcoxi C₁-C₆ incluyen un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo n-propoxi, un grupo isopropoxi, un grupo n-butoxi, un grupo isobutoxi, un grupo terc-butoxi, un grupo n-pentiloxi y un grupo n-hexiloxi.

60

El "grupo cicloalquilo C₃-C₆" en la presente memoria representa un grupo alquilo cíclico C₃-C₆. Específicamente, los ejemplos del grupo cicloalquilo C₃-C₆ incluyen un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo y un grupo ciclohexilo.

El "grupo cicloalcoxi C₃-C₆" en la presente memoria representa un grupo obtenido al sustituir un átomo de hidrógeno por un átomo de oxígeno en el "grupo cicloalquilo C₃-C₆". Específicamente, los ejemplos del grupo cicloalcoxi C₃-C₆ incluyen un grupo ciclopropoxi, un grupo ciclobutoxi, un grupo ciclopentiloxi y un grupo ciclohexiloxi.

5 El "grupo halo alquilo C₁-C₄" en la presente memoria representa un grupo obtenido al sustituir uno o más átomos de hidrógeno por un átomo de halógeno en un grupo alquilo C₁-C₄ que es un grupo alquilo de cadena lineal C₁-C₄ o ramificada C₃-C₄. Los ejemplos del grupo haloalquilo C₁-C₄ incluyen un grupo clorometilo, un grupo diclorometilo, un grupo triclorometilo, un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo, un grupo bromometilo, un grupo dibromometilo, un grupo tribromometilo, un grupo 2-cloroetilo, un grupo 2,2-dicloroetilo, un grupo 2,2,2-tricloroetilo, un grupo 2-fluoroetilo, un grupo 2,2-difluoroetilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, un grupo pentafluoroetilo, un grupo 2-bromoetilo, un grupo 2,2,2-tribromoetilo, un grupo 3,3,3-tricloropropilo, un grupo 3,3,3-trifluoropropilo, un grupo 3,3,3-tribromopropilo, un grupo 4,4,4-triclorobutilo y un grupo 4,4,4-trifluorobutilo.

15 El "grupo ariloxi" en la presente memoria representa un grupo obtenido al sustituir un átomo de hidrógeno por un átomo de oxígeno en el "grupo arilo C₆-C₁₀". Específicamente, los ejemplos del grupo ariloxi incluyen un grupo fenoxi, un grupo 1-naftoxi y un grupo 2-naftoxi.

20 La "cadena de alquileo C₁-C₃" en la presente memoria representa un grupo alquileo lineal C₁-C₃. Específicamente, los ejemplos de la cadena de alquileo C₁-C₃ incluyen -CH₂-, -(CH₂)₂- y -(CH₂)₃-.

25 El "que puede tener un grupo sustituyente" en la presente memoria representa que el sujeto no está sustituido o tiene uno o más, y preferiblemente 1 o 2, más preferiblemente un sustituyente, que es el mismo o diferente, en una posición sustituible. Los ejemplos del sustituyente incluyen, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₆, un grupo arilo C₆-C₁₀, un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi, un grupo bencilo, un grupo fenetilo y un grupo benciloxi. La definición de cada sustituyente es la que se definió anteriormente, y puede tener adicionalmente un sustituyente.

30 El átomo de halógeno representado por R¹, R² y R³ es preferiblemente un átomo de flúor o un átomo de cloro.

35 El sustituyente en el caso en el que el grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente representado por R¹, R² y R³ tiene un sustituyente es un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo cicloalcoxi C₃-C₆. Entre ellos, el sustituyente es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆, y de manera particularmente preferible un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo. El grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo isopropilo, un grupo n-butilo, un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-ciclopentiletilo o un grupo 2-ciclohexiletilo. Entre ellos, el grupo alquilo C₁-C₆ es más preferiblemente un grupo terc-butilo, un grupo 3,3-dimetilbutilo, un grupo 2-ciclopentiletilo o un grupo 2-ciclohexiletilo.

40 El grupo cicloalquilo C₃-C₆ representado por R¹, R² y R³ es preferiblemente un grupo ciclopropilo, un grupo ciclobutilo, un grupo ciclopentilo o un grupo ciclohexilo, y de manera particularmente preferible un grupo ciclopropilo entre ellos.

45 El grupo haloalquilo C₁-C₄ representado por R¹, R² y R³ es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con uno o más átomos de flúor, y más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₄ sustituido con 1 a 5 átomos de flúor entre ellos. Concretamente, ejemplos del grupo haloalquilo C₁-C₄ incluye un grupo trifluorometilo, un grupo 2,2,2-trifluoroetilo, un grupo 1,1,2,2-tetrafluoroetilo y un grupo pentafluoroetilo, y de manera particularmente preferible un grupo trifluorometilo entre ellos.

50 El anillo aromático en el grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático o el grupo aril(C₆-C₁₀)oxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático representado por R¹, R² y R³ es preferiblemente un anillo de benceno. En el caso en el que el anillo aromático tiene un sustituyente, el sustituyente es un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo ciano. El grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático o el grupo aril(C₆-C₁₀)oxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático está preferiblemente ausente o tiene de 1 a 2 sustituyentes. Los ejemplos del grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático o un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático incluye específicamente un grupo fenilo, un grupo 4-fluorofenilo, un grupo 4-clorofenilo, un grupo 4-metilfenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 4-cianofenilo, un grupo fenoxi, un grupo 4-fluorofenoxi, un grupo 4-clorofenoxi, un grupo 4-metilfenoxi, un grupo 4-terc-butilfenoxi y un grupo 4-cianofenoxi. Entre ellos, el grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático o un grupo aril(C₆-C₁₀)oxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático es preferiblemente un grupo fenilo, un grupo 4-terc-butilfenilo, un grupo 4-clorofenoxi, un grupo 4-metilfenoxi o un grupo 4-cianofenoxi.

El grupo bencilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno, el grupo fenetilo que puede tener un

5 grupo sustituyente en el anillo de benceno o el grupo benciloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno representado por R¹, R² y R³ (de aquí en adelante, el grupo bencilo, el grupo fenetilo y el grupo benciloxi se denominan colectivamente como el grupo bencilo o similar) está preferiblemente ausente o tiene uno o dos sustituyentes en el anillo de benceno, y de manera particularmente preferible tiene un sustituyente en la posición para entre ellos. El sustituyente es un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C₁-C₄, y más preferiblemente un átomo de cloro o un grupo trifluorometilo entre ellos. El grupo bencilo o similar es preferiblemente un grupo fenetilo o un grupo benciloxi. Los ejemplos del grupo bencilo o similar que pueden tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno incluyen específicamente un grupo fenetilo, un grupo benciloxi, un grupo (4-fluoro)fenetilo, un grupo (4-cloro)fenetilo y un grupo (4-trifluorometil)fenetilo. Entre ellos, el grupo bencilo o similar que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno es preferiblemente un grupo fenetilo, un grupo benciloxi, un grupo (4-cloro)fenetilo o un grupo (4-trifluorometil)fenetilo.

15 Los ejemplos del grupo arilo C₆-C₁₀ o el grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre representado por Ar incluyen específicamente un grupo fenilo, un grupo furilo, un grupo tienilo, un grupo tiazolilo, un grupo oxazolilo, y un grupo imidazolilo, un grupo pirrolilo, un grupo piridilo y un grupo pirimidilo. Entre ellos, el grupo arilo C₆-C₁₀ o el grupo heteroarilo de 5 ó 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre representado por Ar es preferiblemente un grupo fenilo o un grupo tienilo.

20 Y es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo ciano o un átomo de halógeno.

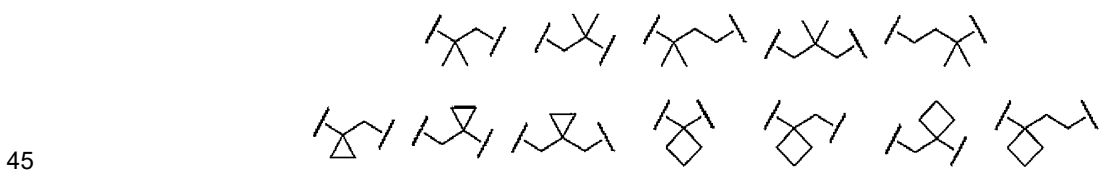
25 Los ejemplos del grupo alquilo C₁-C₆ representado por Y incluyen específicamente un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo isopropilo, un grupo isobutilo, un grupo sec-butilo, un grupo terc-butilo y un grupo 2,2-dimetilpropilo. Entre ellos, el grupo alquilo C₁-C₆ representado por Y es preferiblemente un grupo metilo, un grupo etilo o un grupo terc-butilo, y lo más preferiblemente un grupo metilo.

30 El grupo haloalquilo C₁-C₄ representado por Y es preferiblemente un grupo fluorometilo, un grupo difluorometilo, un grupo trifluorometilo o un grupo pentafluoroetilo.

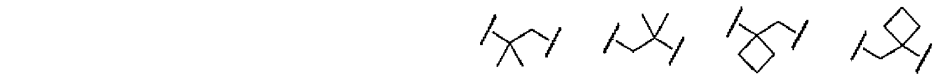
Los ejemplos del átomo de halógeno representado por Y incluyen específicamente un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo y un átomo de yodo. Entre ellos, el átomo de halógeno representado por Y es preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de flúor, y en particular preferiblemente un átomo de cloro.

35 Y es particularmente preferible un grupo metilo, un grupo ciano o un átomo de cloro. La posición de sustitución de tal Y con respecto a Ar cuando Ar es un anillo de 6 miembros, es preferiblemente la posición meta o la posición para, y lo más preferiblemente es la posición meta. La posición de sustitución de tal Y con respecto a Ar cuando Ar es un grupo heteroarilo, es preferiblemente el átomo de carbono adyacente al heteroátomo.

40 Los ejemplos de la cadena de alquileo C₁-C₃ que puede estar sustituida con dos grupos alquilo C₁-C₂ representados por A incluyen específicamente -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃- o las estructuras descritas a continuación.



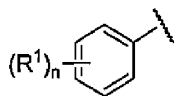
(el extremo izquierdo en cada estructura representa el sitio de unión al grupo carboxilo). Entre ellos, la cadena de alquileo C₁-C₃ es preferiblemente -(CH₂)₂- o una estructura seleccionada entre las siguientes fórmulas.



(el extremo izquierdo en cada estructura representa el sitio de unión al grupo carboxilo).

55 X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno. Entre ellos, X es preferiblemente un átomo de hidrógeno o un átomo de flúor. La posición de sustitución de tal X es preferiblemente la posición orto con respecto al grupo carboxilo. V representa un átomo de oxígeno o una cadena de metileno, y preferiblemente un átomo de oxígeno entre ellos.

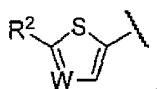
60 En el caso en el que el grupo representado por R tiene la siguiente fórmula



n es particularmente preferible 1 o 2.

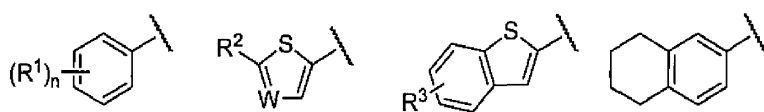
5

En el caso en el que el grupo representado por R tiene la siguiente fórmula



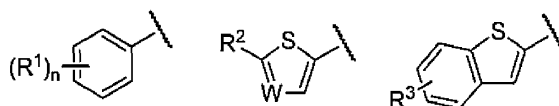
10 W en la fórmula es =CH- o un átomo de nitrógeno, y preferiblemente =CH- entre ellos.

El grupo representado por R es preferiblemente un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas



15

y es particularmente preferible



20

entre ellos.

R¹ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo ariloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo bencilo o similar que puede tener un grupo sustituyente en el anillo benceno. Entre ellos, R¹ es más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, o un grupo fenilo o grupo benciloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. La posición de sustitución de R¹ es preferiblemente la posición meta o la posición para. Además, la posición de sustitución de R¹ en el caso en el que n es 2, es preferiblemente una combinación de la posición orto y la posición para, o una combinación de las posiciones meta. En la presente memoria, un sustituyente en el grupo alquilo C₁-C₆ es preferiblemente un grupo cicloalquilo C₃-C₆. El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo, y el grupo ariloxi es preferiblemente un grupo fenoxi, y un sustituyente en este grupo arilo o grupo ariloxi es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄ o un grupo ciano. El sustituyente en el anillo de benceno es preferiblemente un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C₁-C₄.

25

30

35

40

R² es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo ariloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático o un grupo fenilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. Entre ellos, R² es más preferiblemente un grupo fenilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. En la presente memoria, un sustituyente en un grupo alquilo C₁-C₆ está preferiblemente ausente. El grupo arilo es preferiblemente un grupo fenilo, y el grupo ariloxi es preferiblemente un grupo fenoxi, y un sustituyente en tal grupo arilo o grupo fenilo está preferiblemente ausente, y un sustituyente en el grupo ariloxi es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆.

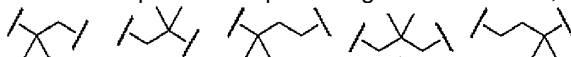
45

R³ es preferiblemente un átomo de halógeno, o un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₆ que puede tener un grupo sustituyente. La posición de sustitución de R³ es lo más preferiblemente la posición 6. En la presente memoria, el sustituyente en el grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo cicloalquilo C₃-C₆ está preferiblemente ausente.

En la fórmula general (1), se prefiere que Ar sea un grupo fenilo o un grupo tienilo;

Y es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo ciano o un átomo de halógeno;

A es, por ejemplo, -(CH₂)₂- o la estructura representada por las siguientes fórmulas,



50

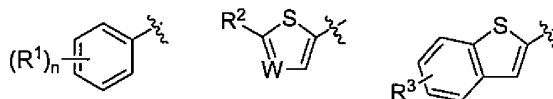


(el extremo izquierdo en cada estructura representa el sitio de unión al grupo carboxilo).

X es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

5 V es un átomo de oxígeno; y

R es como sigue.



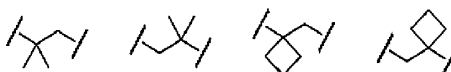
10 En la presente memoria, R¹, R², R³, W y n son como se describió anteriormente.

En la fórmula general (1), es más preferido que Ar sea un grupo fenilo o un grupo tienilo;

Y es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo ciano o un átomo de halógeno;

A es, por ejemplo, -(CH₂)₂- o la estructura representada por las siguientes fórmulas,

15

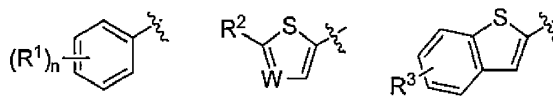


(el extremo izquierdo en cada estructura representa el sitio de unión al grupo carboxilo).

X es un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

20 V es un átomo de oxígeno; y

R es como sigue.



25 Aquí, R¹, R², R³, W y n son como se describió anteriormente.

En el aspecto preferido, R¹ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo fenilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno, o un grupo benciloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. Entre ellos, R¹ es más preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, un grupo fenilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno, o un grupo benciloxi que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. En la presente memoria, el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo arilo y el anillo de benceno es preferiblemente como se describió anteriormente.

35

R² es preferiblemente un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, un grupo arilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo aromático, o un grupo fenilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. Entre ellos, R² es más preferiblemente un grupo fenilo que puede tener un grupo sustituyente en el anillo de benceno. En la presente memoria, el sustituyente en el grupo alquilo, el grupo arilo, el grupo arilo y el anillo de benceno es preferiblemente como se describió anteriormente.

40

R³ es preferiblemente un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente o un grupo cicloalquilo C₃-C₆. En la presente memoria, el sustituyente del grupo alquilo es preferiblemente como se describió anteriormente.

45

Los ejemplos particularmente preferibles del compuesto de fórmula general (1) de la presente invención incluyen específicamente los compuestos descritos a continuación entre otros.

50

Ácido 4-[[N-(4-carboxibutil)-N-[2-[4-(2-feniletil)benciloxi]-2-feniletil]amino]metil]benzoico (Ejemplo 2)

Ácido 4-[[N-[2-(3-terc-butilbenciloxi)-2-feniletil]-N-(4-carboxibutil)amino]metil]benzoico (Ejemplo 10)

Ácido 4-[[N-(5-carboxipentil)-N-[2-[4-(2-feniletil)benciloxi]-2-feniletil]amino]metil]benzoico (Ejemplo 15)

Ácido 4-[[N-(4-carboxi-4-metilpentil)-N-[2-[4-(2-feniletil)benciloxi]-2-feniletil]amino]metil]benzoico (Ejemplo 16)

Ácido 4-[[N-(4-carboxi-3,3-dimetilbutil)-N-[2-[4-(2-feniletil)benciloxi]-2-feniletil]amino]metil]benzoico (Ejemplo 18)

55

Ácido 4-[[N-(4-carboxibutil)-N-[2-[4-(2-feniletil)benciloxi]-2-(2-tienil)etil]amino]metil]benzoico (Ejemplo 19)

Ácido 4-[[N-(4-carboxibutil)-N-[2-(3-clorofenil)-2-[4-(2-feniletil)benciloxi]etil]amino]metil]benzoico (Ejemplo 22)

- Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-(3-metilfenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]amino]metil}benzoico (Ejemplo 23)
 Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-(3-clorofenil)-2-[5-(2-feniletíl)iofen-2-ilmetoxi]etil]amino]metil}benzoico (Ejemplo 24)
 5 Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-[5-(2-feniletíl)iofen-2-ilmetoxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 25)
 Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-(3-tienil)etil]amino]metil}benzoico (Ejemplo 26)
 Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-(5-cloro-2-tienil)etil]amino]metil}benzoico (Ejemplo 27)
 Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-(5-metil-2-tienil)etil]amino]metil}-2-fluorobenzoico (Ejemplo 28)
 10 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-(3-clorofenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]amino]metil}benzoico (Ejemplo 29)
 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-(3-cianofenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]amino]metil}benzoico (Ejemplo 30)
 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 32)
 15 Ácido (-)-4-{{[N-[(2R)-2-(3-terc-Butilenciloxi)-2-(3-clorofenil)etil]-N-(4-carboxibutil)amino]metil}benzoico (Ejemplo 34)
 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-[4-(2-ciclopentiletíl)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 39)
 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-[4-[2-(4-clorofenil)etil]enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 40)
 20 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-[4-(4-clorofeniloxi)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 42)
 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-[5-(2-feniletíl)iofen-2-ilmetoxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 43)
 25 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-[2-fluoro-4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 45)
 Ácido (-)-4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-[(2R)-2-(3,5-di-terc-butilenciloxi)-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 46)
 Ácido 4-{{[N-(4-carboxibutil)-N-2-[3-(2-feniletíl)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil}benzoico (Ejemplo 60)

30 En la memoria descriptiva, el compuesto de fórmula general (1) puede conducir a un isómero geométrico, un isómero óptico, un isómero estérico y un tautómero, y el compuesto de fórmula general (1) de la presente invención abarca cualquiera de los isómeros o una mezcla de los mismos.

35 Además, el compuesto de fórmula general (1) de la presente invención abarca un compuesto marcado con, por ejemplo, un isótopo (por ejemplo, ^2H , ^3H , ^{14}C , ^{35}S o ^{125}I).

40 Además, la presente invención abarca una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula general (1). Específicamente, los ejemplos de la sal farmacéuticamente aceptable incluyen una sal de adición de ácido con un ácido inorgánico tal como hidrocioruro, hidrobromuro, yoduro, sulfato, nitrato y fosfato, y una sal de adición de ácido con un ácido orgánico tal como formiato, acetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, propionato, oxalato, malonato, succinato, fumarato, maleato, lactato, malato, tartrato, citrato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato (4-metilbencenosulfonato), aspartato o glutamato; una sal de adición de base con una base inorgánica tal como una sal de sodio, una sal de potasio, una sal de magnesio, una sal de calcio, una sal de amonio y una sal de aluminio, y una sal de adición de base con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina y lisina y ornitina.

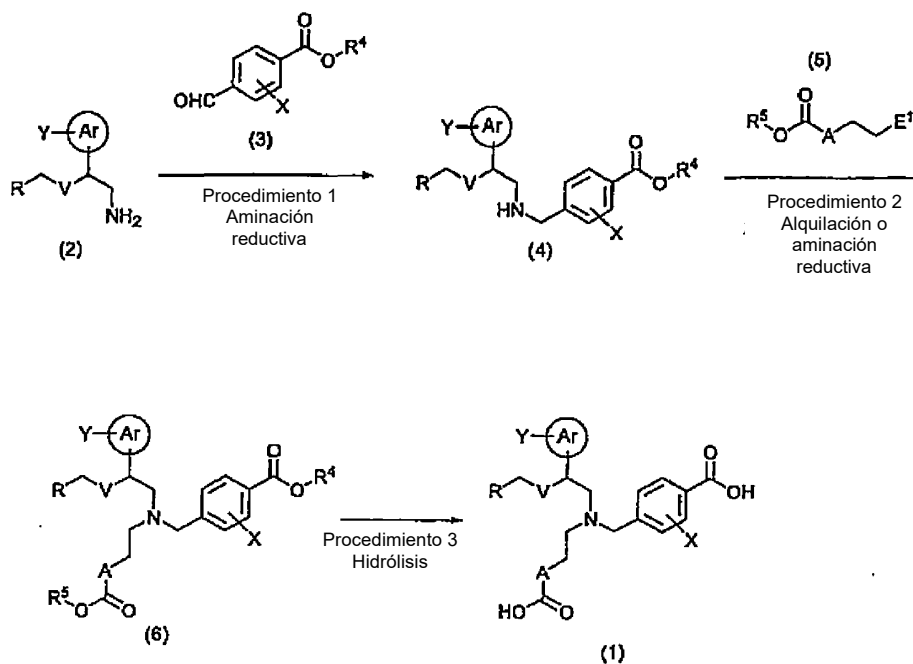
Adicionalmente, en la presente invención, el compuesto (1) de la presente invención y una de sus sales farmacéuticamente aceptables pueden estar presentes como un hidrato, diversos solvatos y una forma polimórfica cristalina, y no están limitados de manera similar, y cualquiera de las formas cristalinas puede estar en forma individual o en una mezcla cristalina, y están incluidas todas ellas.

Adicionalmente, el compuesto (1) de la presente invención puede convertirse en un profármaco mediante un grupo farmacológicamente aceptable. Los ejemplos del grupo farmacológicamente aceptable que forma un profármaco incluyen, por ejemplo, los grupos descritos en Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) y The "Development of medicine" (Hirokawa Publishing Company, 1990) Vol. 7, Molecular design, pág. 163-198.

60 El compuesto de fórmula general (1) de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo (en adelante, denominados colectivamente el compuesto de la presente invención) se pueden elaborar aplicando varios métodos sintéticos conocidos relacionados con la introducción de un sustituyente o intercambio de grupos funcionales utilizando características basadas en la estructura básica o el tipo de sustituyente.

En lo sucesivo, se ilustran los métodos de fabricación del compuesto de la presente invención. Sin embargo, un método para elaborar el compuesto de la presente invención no está limitado en absoluto a los mismos.

El compuesto de fórmula general (1) se puede elaborar, por ejemplo, mediante el siguiente esquema.



- 5 (en donde Ar, Y, R, V, X y A son como se definieron anteriormente. R^4 y R^5 cada uno representa un grupo alquilo C_1-C_6 o un grupo bencilo. E^1 representa un grupo eliminable o un grupo formilo.)

En la presente memoria, el "grupo eliminable" representa un grupo que se reemplaza en presencia de una base o un grupo que tiene un átomo de oxígeno activado. Específicamente, los ejemplos del grupo eliminable incluyen un átomo de halógeno; un grupo trihalogenometiloxi tal como un grupo triclorometiloxi; un grupo alcanosulfoniloxi inferior tal como un grupo metanosulfoniloxi y un grupo etanosulfoniloxi; un grupo alcano(inferior)sulfoniloxi halogenado tal como un grupo trifluorometanosulfoniloxi y un grupo pentafluoroetanosulfoniloxi; y un grupo arilsulfoniloxi tal como un grupo bencenosulfoniloxi, un grupo 4-toluenosulfoniloxi y un grupo 4-nitrobencenosulfoniloxi.

15 Procedimiento 1: aminación reductiva

El compuesto (2) y el compuesto (3) se hacen reaccionar en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte en ausencia o presencia de un ácido, para obtener primero una base de Schiff, y posteriormente esta se hace reaccionar en presencia de un agente reductor, con lo cual se elabora el compuesto (4).

La cantidad de uso del compuesto (3) es generalmente de 1 a 3 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto (2). El ácido utilizado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico; o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido metanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico. Los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen, por ejemplo, un compuesto borohidruro tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio; un compuesto hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio; e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. La cantidad de uso del agente reductor es generalmente de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (2). El disolvente utilizado es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, un halohidrocarburo como cloroformo y diclorometano, un éter como éter dietílico y tetrahidrofurano (de aquí en adelante, denominado THF), un éster tal como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción es generalmente de -78°C a 150°C , y preferiblemente de 0°C a 60°C . El tiempo de reacción es generalmente de 5 minutos a 48 horas, y preferiblemente de 30 minutos a 24 horas.

Procedimiento 2: Alquilación o aminación reductiva

En el caso en el que E^1 es un grupo eliminable en el compuesto (5), el compuesto (4) y el compuesto (5) se hacen reaccionar en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte en presencia de una base y, según sea necesario, un aditivo para elaborar el compuesto (6). La cantidad de uso del compuesto (5) es generalmente de 1 a 5

equivalentes, y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes con respecto al compuesto (4). La base utilizada es, por ejemplo, carbonato de metal alcalino, hidrogenocarbonato de metal alcalino, hidruro de metal alcalino, alcóxido de metal alcalino o una amina orgánica tal como trietilamina, diisopropilamina y piridina. El aditivo utilizado es, por ejemplo, yoduro de metal alcalino, sal de tetrabutilamonio o un catalizador de transferencia de fase, tal como éter corona. El disolvente utilizado es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, un nitrilo como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo, un halohidrocarburo como cloroformo y diclorometano, una cetona como acetona y metiletilcetona, un éter como éter dietílico y THF, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, una amida tal como N,N-dimetilformamida (de aquí en adelante, denominada DMF) y N,N-dimetilacetamida (de aquí en adelante, denominada DMA), o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 150°C, y preferiblemente de 0°C a 100°C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 72 horas, y preferiblemente de 0,5 a 48 horas.

Además, en el caso en el que E¹ es un grupo formilo en el compuesto (5), el compuesto (6) se puede elaborar con un método similar al del procedimiento 1 a partir del compuesto (4) y el compuesto (5).

Procedimiento 3: Hidrólisis

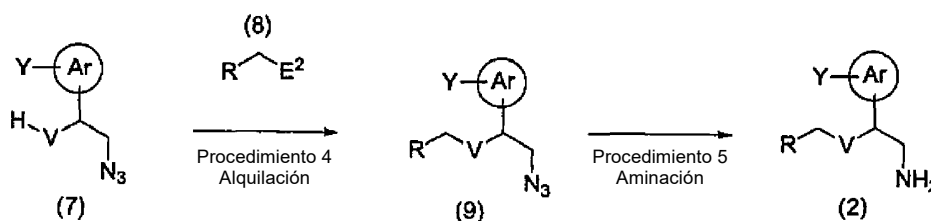
El compuesto (6) obtenido en el Procedimiento 2 se somete a desesterificación para elaborar el compuesto de fórmula general (1). La desesterificación se puede realizar generalmente de acuerdo con un método bien conocido en el campo de la química sintética orgánica, dependiendo de la clase del grupo éster (CO₂R⁴, CO₂R⁵). Por ejemplo, el compuesto de fórmula general (1) se puede elaborar realizando la reacción de hidrólisis en presencia de una base.

La base utilizada es, por ejemplo, carbonato de metal alcalino, hidróxido de metal alcalino, hidróxido de metal alcalinotérreo o alcóxido de metal alcalino. El solvente utilizado es un éter tal como éter dietílico y THF, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, agua o una mezcla de los mismos. Mientras tanto, en la reacción de hidrólisis, el agua es esencial. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 150°C, y preferiblemente de temperatura ambiente a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente de 1 a 48 horas, y preferiblemente de 3 a 24 horas.

Mientras tanto, un compuesto ópticamente activo de fórmula general (1) se puede elaborar utilizando un compuesto ópticamente activo (2). Adicionalmente, un compuesto ópticamente activo de fórmula general (1) se puede elaborar a través de medios tales como el aislamiento por HPLC mediante una columna quiral en el compuesto de fórmula general (1).

Además, el compuesto (2), el compuesto (3) y el compuesto (5) están disponibles comercialmente, o pueden elaborarse con un método conocido.

Mientras tanto, en el caso en el que V es -O-, el compuesto (2) se puede elaborar con el método del esquema siguiente.



(en donde Ar, Y y R son como se definieron anteriormente, y V en la presente memoria es -O-. E² representa un grupo eliminable).

Procedimiento 4: Alquilación

El compuesto (9) se puede elaborar con un método similar al del procedimiento 2 a partir del compuesto (7) y el compuesto (8).

Mientras tanto, el compuesto (7) y el compuesto (8) están disponibles comercialmente, o pueden elaborarse con un método sintético conocido.

Procedimiento 5: Aminación

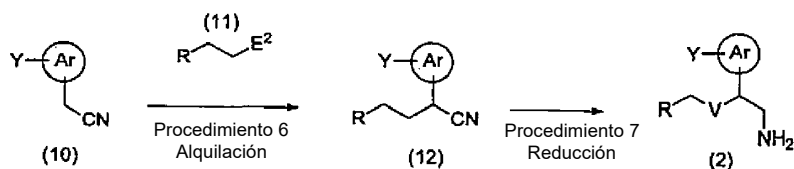
El compuesto (9) obtenido en el Procedimiento 4 y un compuesto orgánico de fósforo se hacen reaccionar en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte en presencia de agua, con lo que se elabora el compuesto (2).

El compuesto orgánico de fósforo utilizado es, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina o 1,2-bis(difenilfosfino)etano. La cantidad de uso del compuesto orgánico de fósforo es generalmente de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (9). El solvente utilizado es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, un nitrilo tal como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo, un halohidrocarburo tal como cloroformo y diclorometano, un éter como éter dietílico y THF, un éster tal como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo, una amida tal como DMF y DMA, un sulfóxido tal como dimetilsulfóxido (de aquí en adelante, denominado DMSO) y sulfolano, agua o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción es generalmente de 0°C a 100°C, y preferiblemente de 0°C a 60°C. El tiempo de reacción es generalmente de 0,5 a 48 horas, y preferiblemente de 1 a 24 horas.

Adicionalmente, el compuesto (4) se puede elaborar haciendo reaccionar el compuesto (9) y un compuesto orgánico de fósforo en ausencia de un disolvente o en un disolvente inerte para obtener primero iminofosforano, y haciendo reaccionar este con posterioridad con el compuesto (3) para obtener una base de Schiff y haciendo reaccionar este después en presencia de un agente reductor.

El compuesto orgánico de fósforo utilizado es, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-n-butilfosfina o 1,2-bis(difenilfosfino)etano. La cantidad de uso del compuesto orgánico de fósforo es generalmente de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes con respecto al compuesto (9). La cantidad de uso del compuesto (3) es usualmente de 1 a 3 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 1,5 equivalentes con respecto al compuesto (9). Los ejemplos del agente reductor utilizado incluyen, por ejemplo, un compuesto borohidruro tal como un complejo de borano-tetrahidrofurano, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio y triacetoxiborohidruro de sodio; un compuesto hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio; e hidrógeno en presencia de un catalizador de metal de transición. La cantidad de uso del agente reductor es generalmente de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 5 equivalentes con respecto al compuesto (9). El disolvente utilizado es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, un halohidrocarburo como cloroformo y diclorometano, un éter tal como éter dietílico y THF, un éster tal como acetato de etilo, acetato de propilo y acetato de butilo, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 100°C, y preferiblemente de 0°C a 60°C. El tiempo de reacción es generalmente de 1 a 48 horas, y preferiblemente de 2 a 24 horas.

Adicionalmente, el compuesto (2) en donde V es -CH₂- se puede elaborar con el método del esquema siguiente.



(en donde Ar, Y, R y E² son como se definieron anteriormente, y V en la presente memoria es -CH₂-).

Procedimiento 6: Alquilación

El compuesto (12) se puede elaborar con un método similar al del procedimiento 2 a partir del compuesto (10) y el compuesto (11).

Paralelamente, el compuesto (10) y el compuesto (11) están disponibles comercialmente, o se pueden elaborar con un método conocido.

Procedimiento 7: Reducción

El compuesto (12) obtenido en el Procedimiento 6 se hace reaccionar con un agente reductor en un disolvente inerte, con lo que se elabora el compuesto (2).

El agente reductor utilizado es, por ejemplo, un compuesto hidruro de aluminio tal como hidruro de litio y aluminio e hidruro de sodio y aluminio; un compuesto borohidruro tal como trietilborohidruro de litio; o una combinación de un catalizador metálico tal como níquel Raney y paladio-carbono, e hidrógeno. La cantidad de uso del agente reductor es generalmente de 1 a 10 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes con respecto al compuesto (12). En este procedimiento, se puede utilizar adecuadamente un ácido o una base según sea necesario. El ácido utilizado es, por ejemplo, un ácido inorgánico tal como ácido clorhídrico y ácido bromhídrico; o un ácido orgánico tal como ácido fórmico, ácido acético y ácido propiónico. La base utilizada es, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio e hidróxido de potasio; un alcóxido de metal alcalino tal como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio y terc-butóxido de potasio; o amoníaco. El disolvente utilizado es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, un éter tal como el éter

dietílico y el THF, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, una amida tal como DMF y DMA, agua o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción es generalmente de -30°C a 100°C, y preferiblemente de 0°C a 80°C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, y preferiblemente de 1 a 24 horas.

5 Adicionalmente, el compuesto (6) en donde Y es un grupo ciano o un grupo metilo, se elabora haciendo reaccionar el compuesto (6) en donde Y es un grupo cloro con cada uno de un reactivo cianuro o un derivado de ácido bórico en ausencia de un disolvente o en un disolvente en ausencia o presencia de un catalizador de paladio y una base, y se puede utilizar en el procedimiento 3.

10 El reactivo cianuro utilizado es, por ejemplo, cianuro de tri-n-butilestano, cianuro de zinc, cianuro de cobre, cianuro de sodio o cianuro de potasio. La cantidad de uso del reactivo cianuro es generalmente de 1 a 5 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 2 equivalentes con respecto al compuesto (6). El derivado de ácido bórico utilizado es, por ejemplo, ácido metilborónico, anhídrido de ácido metilborónico o trifluoroborato de metilo potásico. La cantidad de uso del derivado de ácido bórico es generalmente de 1 a 5 equivalentes, y preferiblemente de 1 a 3 equivalentes con respecto al compuesto (6). El catalizador de paladio utilizado no está particularmente limitado si generalmente se utiliza en una reacción para producir un enlace carbono-carbono, y es, por ejemplo, tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0), bis[1,2-bis(difenilfosfino)etanopaladio(0)], tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0), bis(tri-terc-butilfosfina)paladio(0), acetato de paladio (II), diclorobis(trifenilfosfina)paladio(II) o aducto de diclorobis[metilenebis(difenilfosfina)]paladio (II)-diclorometano. Se puede utilizar adecuadamente según sea necesario en este procedimiento un ligando de fósforo que se puede coordinar con el catalizador de paladio. El ligando de fósforo utilizado es, por ejemplo, trifenilfosfina, tri-o-tolilfosfina, tri-terc-butilfosfina, 1,3-bis(difenilfosfino)propano, 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno, 2-(diciclohexilfosfino)-2',6'-dimetoxi-1,1'-bifenilo, 2-(diciclohexilfosfino)-2',4',6'-tri-iso-propil-1,1'-bifenilo o 2-(diciclohexilfosfino)-3,6-dimetoxi-2',4',6'-triisopropil-1,1'-bifenilo. La base utilizada es, por ejemplo, carbonato de metal alcalino, hidrogenocarbonato de metal alcalino, fosfatetrietilamina de metal alcalino o una amina orgánica tal como trietilamina, diisopropiletilamina y piridina. Se puede utilizar adecuadamente como catalizador según sea necesario en este procedimiento una sal metálica. La sal metálica utilizada es, por ejemplo, una sal de cobre tal como cloruro de cobre (I), bromuro de cobre (I), yoduro de cobre (I), cloruro de cobre (II), bromuro de cobre (II) y yoduro de cobre (II). El solvente utilizado es, por ejemplo, un hidrocarburo aromático tal como benceno y tolueno, un nitrilo tal como acetronitrilo, propionitrilo y butironitrilo, un halohidrocarburo tal como cloroformo y diclorometano, cetonas, un éter como éter dietílico, THF y 1,4 dioxano, un alcohol tal como metanol, etanol y 2-propanol, una amida tal como DMF, N-metil-2-pirrolidona y DMA, o una mezcla de los mismos. La temperatura de reacción suele ser de 0°C a 200°C, y preferiblemente de 50°C a 180°C. El tiempo de reacción es generalmente de 30 minutos a 48 horas, y preferiblemente de 1 a 24 horas.

35 El compuesto así obtenido de la presente invención tiene un excelente efecto de activación de sGC independiente de hemo como se muestra en los ejemplos de ensayo descritos más adelante. Por consiguiente, el compuesto de la presente invención es útil como agente farmacéutico para prevenir o tratar una enfermedad que implica sGC en un animal que incluye seres humanos, particularmente diversas enfermedades eficaces con el efecto de activación de sGC. Los ejemplos de la enfermedad incluyen insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar o una enfermedad cardíaca isquémica.

40 En el caso en el que el compuesto de la presente invención se utilice como un agente farmacéutico, se puede administrar mediante administración oral o administración parenteral. La dosis del compuesto de la presente invención se determina adecuadamente de forma individual teniendo en cuenta una enfermedad diana o los síntomas, la edad, el peso o el sexo de un sujeto de administración. La dosis del compuesto de la presente invención por día para un adulto (aproximadamente 60 kg de peso) en el caso de la administración oral es generalmente de 1 a 1000 mg, preferiblemente de 3 a 300 mg, y más preferiblemente de 10 a 200 mg, que se administra una vez, o de 2 a 4 veces. Adicionalmente, la dosis por día para un adulto en el caso de administración intravenosa es generalmente de 0,01 a 100 mg, preferiblemente de 0,01 a 50 mg, y más preferiblemente de 0,01 a 20 mg por 1 kg de peso, que se administra una vez o varias veces.

La composición farmacéutica de la presente invención se puede elaborar por un método ordinario utilizando uno o más tipos del compuesto de la presente invención y un aditivo farmacéuticamente aceptable.

55 Los ejemplos de la composición farmacéutica de la presente invención para administración oral incluyen un comprimido, una píldora, una cápsula, un gránulo, un polvo, una emulsión, una solución, una suspensión, un jarabe o un elixir. Generalmente, se pueden elaborar como una composición farmacéutica mezclando uno o más tipos del compuesto de la presente invención y un aditivo tal como un diluyente farmacéuticamente aceptable, un excipiente y un portador. Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención para administración oral puede contener un aditivo tal como un aglutinante, un disgregante, un lubricante, un agente de hinchamiento, un coadyuvante de hinchamiento, un agente de recubrimiento, un plastificante, un estabilizante, un conservante, un antioxidante, un colorante, un solubilizante, un agente de suspensión, un emulsionante, un agente edulcorante, un conservante, un tampón y un humectante.

Los ejemplos de la composición farmacéutica de la presente invención para administración parenteral incluyen un inyectable, un supositorio, una gota ocular, una inhalación, una pomada, un gel, una crema o un parche. Generalmente, se pueden elaborar como una composición farmacéutica mezclando uno o más tipos del compuesto de la presente invención y un aditivo tal como un diluyente farmacéuticamente aceptable, un excipiente y un portador.

Adicionalmente, la composición farmacéutica de la presente invención para administración parenteral puede contener un aditivo tal como un estabilizador, un conservante, un solubilizante, un agente hidratante, un conservante, un antioxidante, un agente saborizante, un agente gelificante, un neutralizador, un tampón, un agente isotónico, un tensioactivo, un colorante, un agente tamponador, un espesante, un humectante, una carga, un promotor de absorción, un agente de suspensión y un aglutinante.

Adicionalmente, la composición farmacéutica que contiene el compuesto de la presente invención puede contener adecuadamente otro ingrediente medicinal tal como un diurético adicional, siempre que no entre en conflicto con el objeto de la presente invención.

Ejemplos

De aquí en adelante, la presente invención se explicará específicamente con ejemplos, pero la presente invención no se limita a los mismos.

Ejemplo de Referencia 1 2-azido-1-(5-metiltofen-2-il)etanona

Se disolvió 2-bromo-1-(5-metiltofen-2-il)etanona (1,19 g) en acetona (5,0 mL) y se añadieron azida sódica (414 mg) y agua (2.5 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con éter dietílico. El residuo se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 6 a 40%) para producir el compuesto del título (753 mg) en forma de un aceite de color amarillo.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,54 (1H, d, J = 3,7Hz), 6,84 (1H, d, J = 3,7Hz), 4,39 (2H, s), 2,56 (3H, s).

Ejemplo de Referencia 2 2-Azido-1-(5-clorotiofen-2-il)etanona

El compuesto del título (446 mg) se elaboró en forma de un polvo de color naranja a partir de 2-bromo-1-(5-cloro-2-tienil)etanona (718 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 1.

RMN ^1H (CDCl_3): 7,52 (1H, d, J = 4,2Hz), 7,00 (1H, d, J = 4,2Hz), 4,38 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 3 2-azido-1-(5-metiltofen-2-il)etanol

El Ejemplo de Referencia 1 (736 mg) se disolvió en metanol (12,0 mL) y se añadió borohidruro de sodio (178 mg) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, y la solución de reacción se agitó, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 2 a 22%) para producir el compuesto del título (774 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,82 (1H, d, J = 3,5Hz), 6,66-6,61 (1H, m), 5,03 (1H, dt, J = 7,1,4,2Hz), 3,57 (1H, dd, J = 12,5,7,1Hz), 3,51 (1H, dd, J = 12,5,4,2Hz), 2,47 (3H, s), 2,35 (1H, d, J = 4,2Hz).

Ejemplo de Referencia 4 2-azido-1-(5-clorotiofen-2-il)etanol

El compuesto del título (444 mg) se elaboró en forma de un aceite de color naranja a partir del Ejemplo de Referencia 2 (440 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 3.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 6,83-6,78 (2H, m), 5,07-4,95 (1H, m), 3,55 (1H, s), 3,53 (1H, s), 2,51 (1H, d, J = 4,2Hz).

Ejemplo de Referencia 5 5-bromo-2,2-dimetilvalerato de etilo

Se disolvió isobutirato de etilo (2,32 g) en THF (25,0 mL) y se añadió gota a gota diisopropilamido de litio de 1 mol/L (21 mL) a -78°C , y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió gota a gota una solución en THF de 1,3-dibromopropano (2,24 mL) a la misma temperatura, y la solución de reacción se agitó durante 1 hora y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se sofocó con una solución acuosa de cloruro de amonio saturado y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por destilación a presión reducida (0,05 mmHg,

42 a 43°C) para producir el compuesto del título (3,55 g) en forma de un aceite incoloro. RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,12 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,38 (2H, t, J = 6,6Hz), 1,86-1,62 (4H, m), 1,25 (3H, t, J = 7,1Hz), 1,18 (6H, s).

Ejemplo de Referencia 6 1-(3-bromopropil)ciclobutanocarboxilato de etilo

El compuesto del título (3,09 g) se elaboró en forma de un aceite incoloro a partir de ciclobutanocarboxilato de etilo (2,56 g) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 5.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 4,15 (2H, q, J = 7,0Hz) 3,40 (2H, t, J = 6,5Hz), 2,49-2,34 (2H, m), 1,95-1,84 (6H, m), 1,80-1,71 (2H, m), 1,27 (3H, t, J = 7,0Hz).

Ejemplo de Referencia 7 5-Hidroxi-3,3-dimetilvalerato de bencilo

Se disolvió 3,3-dimetilglutarato de monobencilo (200 mg) en THF (4,0 mL) y se añadió gota a gota una solución de 0,9 moles/L de borano-tetrahidrofurano/THF (1,6 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio enfriando con hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 30 a 60%) para producir el compuesto del título (183 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,37-7,31 (5H, m), 5,11 (2H, s), 3,76-3,70 (2H, m), 2,35 (2H, s), 1,63 (2H, t, J = 6,9Hz), 1,03 (6H, s), s).

Ejemplo de Referencia 8 3,3-Dimetil-5-oxovalerato de bencilo

El Ejemplo de Referencia 7 (500 mg) se disolvió en diclorometano (11,0 mL) y se añadió Peryodinano de Dess-Martin (987 mg) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. La solución de reacción se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 10 a 30%) para producir el compuesto del título (491 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN H¹ (CDCl₃) δ: 9,81 (1H, t, J = 2,5Hz), 7,40-7,30 (5H, m), 5,11 (2H, s), 2,49 (2H, d, J = 2,5Hz), 2,45 (2H, s), 1,15 (6H, s).

Ejemplo de Referencia 9 5-(2-Feniletil)tiopen-2-carboxilato de metilo

Se disolvió 5-(2-feniletetil)tiopen-2-carboxilato de metilo (830 mg) en una mezcla disolvente de metanol y se añadieron THF (4:1, 25,0 mL), paladio sobre carbono al 5% (tipo STD) (124 mg), y la solución de reacción se agitó a presión ordinaria y temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno durante 18 horas. La solución de reacción se filtró con Celite y se lavó con metanol, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 5 a 20%) para producir el compuesto del título (831 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,61 (1H, d, J = 3,8Hz), 7,32-7,16 (5H, m), 6,74 (1H, d, J = 3,8Hz), 3,86 (3H, s), 3,18-3,11 (2H, m), 3,03-2,96 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 10 4-(2-Ciclopentiletinil)benzoato de etilo

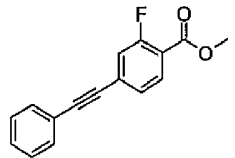
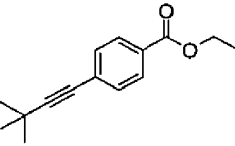
El 4-yodobenzoato de etilo (1,00 g) se disolvió en DMF (18,0 mL) y se añadieron sucesivamente ciclopentilacetileno (933 µL), trietilamina (1,51 mL), yoduro de cobre (I) (34,5 mg) y cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (254 mg) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 1,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en diisopropil éter y se filtró con Celite, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 1 a 6%) para producir el compuesto del título (1,07 g) en forma de un polvo de color pardo.

RMN H¹ (CDCl₃) δ:

7,95(2H, d, J = 8,2Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,2Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1Hz), 2,91-2,77 (1H, m), 2,09-1,92 (2H, m), 1,86-1,53 (6H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,1Hz).

Los compuestos de los Ejemplos de referencia 11 y 12 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 10 utilizando las materias primas correspondientes se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
11		(CDCl ₃) δ: 7,92 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,58-7,50 (2H, m), 7,42-7,23 (5H, m), 3,94 (3H, s).
12		(CDCl ₃) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,33 (9H, s).

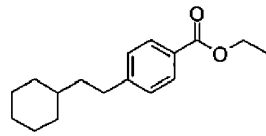
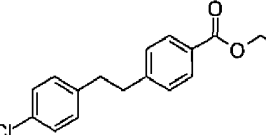
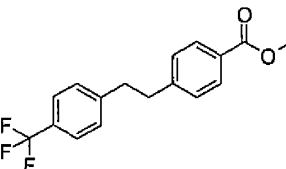
Ejemplo de Referencia 13 4-(2-Ciclopentiletil)benzoato de etilo

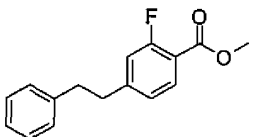
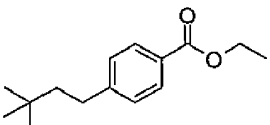
- 5 El Ejemplo de Referencia 10 (990 mg) se disolvió en metanol (16,0 mL) y se añadió paladio sobre carbono al 5% (tipo STD) (990 mg), y la solución de reacción se agitó a presión normal y temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 3 horas. La solución de reacción se filtró con Celite y se lavó con metanol, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un producto bruto (un aceite de color amarillo).

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ:
7,95(2H, d, J = 8,2Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,2Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,1Hz), 2,74-2,58 (2H, m), 1,78-1,12 (14H, m).

- 15 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 14 a 18 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 13 utilizando las materias primas correspondientes o los Ejemplos de referencia 11 y 12 se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
14		(CDCl ₃) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,74-2,58 (2H, m), 1,83-1,59 (5H, m), 1,58-1,44 (1H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,32-1,06 (5H, m), 1,03-0,82 (2H, m).
15		(CDCl ₃) δ: 7,95 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,34-7,12 (6H, m), 4,38 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,04-2,88 (4H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz).
16		(CDCl ₃) δ: 7,96 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,37 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,99 (4H, s), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
17		(CDCl ₃) δ: 7,84 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,32-7,09 (5H, m), 6,98 (1H, dd, J = 7,9, 1,5 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 11,7, 1,5 Hz), 3,92 (3H, s), 3,01-2,88 (4H, m).
18		(CDCl ₃) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,36 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,65-2,59 (2H, m), 1,53-1,47 (2H, m), 1,39 (3H, t, J = 7,1 Hz), 0,97 (9H, s).

Ejemplo de Referencia 19 4-(4-terc-butilfenil)-2-fluorobenzoato de metilo

5 Se disolvió 2-fluoro-4-yodobenzoato de metilo (505 mg) en dimetoxietano (4,0 mL) y se añadieron sucesivamente ácido 4-terc-butilfenilborónico (385 mg), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (63,3 mg) y carbonato de sodio anhidro (430 mg) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón, y la solución de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 4,66 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se suspendió en cloroformo y se filtró con Celite, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 1 a 10%) para producir el compuesto del título (421 mg) en forma de un sólido de color amarillo pálido.

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ:
7,99(1H, t, J = 7,9Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,9,1,6Hz), 7,36 (1H, dd, J = 12,1,1,6Hz), 3,95 (3H, s), 1,36 (9H, s).

Ejemplo de Referencia 20: 4-(4-Clorofeniloxi)-2-fluorobenzoato de metilo

20 El 4-clorofenol (200 mg) se disolvió en diclorometano (16,0 mL) y se añadieron ácido [3-fluoro-4-(metoxicarbonil)fenil]borónico (400 mg), trietilamina (1,08 mL) y acetato de cobre (II) (282 mg) enfriando con hielo y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se suspendió en acetato de etilo y se filtró con Celite, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 2 a 8%) para producir el compuesto del título (130 mg) en forma de un aceite incoloro.

25 RMN H¹ (CDCl₃) δ:
7,92(1H, t, J = 8,6Hz), 7,38 (2H, d, J = 9,0Hz), 7,02 (2H, d, J = 9,0Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,6,2,4Hz), 6,67 (1H, dd, J = 11,9,2,4Hz), 3,91 (3H, s).

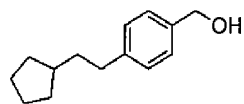
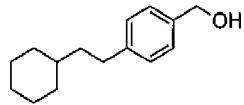
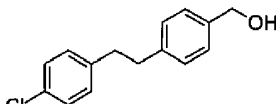
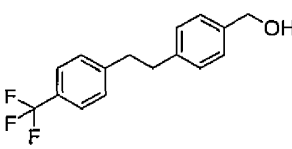
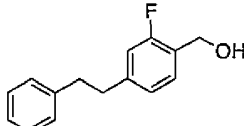
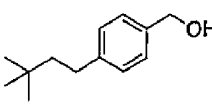
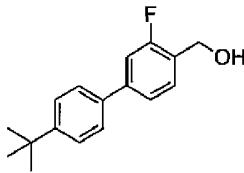
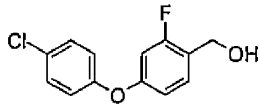
Ejemplo de Referencia 21 Alcohol [5-(2-feniletil)tiofen-2-il]metílico

30 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (206 mg) en THF (30,0 mL), se le añadió gota a gota una solución en THF (12,0 mL) del Ejemplo de Referencia 9 (2,06 g) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 hora. El sulfato de sodio 10-hidrato se añadió en porciones a la misma temperatura, y a continuación la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La solución de reacción se filtró con Celite y se lavó con acetato de etilo y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 15 a 30%) para producir el compuesto del título (1,58 g) en forma de un aceite incoloro.

35 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,32-7,25 (2H, m), 7,25-7,17 (3H, m), 6,81 (1H, d, J = 3,5Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,5Hz), 4,75 (2H, d, J = 6,0Hz), 3,15-3,06 (2H, m), 3,02-2,93 (2H, m), 1,67 (1H, t, J = 6,0Hz).

40 Los compuestos de los Ejemplos de referencia 22 a 29 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 21 que utiliza los compuestos de los Ejemplos de Referencia 13 a 20 se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
22		(CDCl ₃) δ: 7,28 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,66 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,62 (2H, t, J = 8,0 Hz), 1,89-1,71 (3H, m), 1,71-1,45 (7H, m), 1,23-1,01 (2H, m).
23		(CDCl ₃) δ: 7,27 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,7 Hz), 2,69-2,55 (2H, m), 1,86-1,41 (8H, m), 1,32-1,13 (3H, m), 1,04-0,82 (2H, m).
24		(CDCl ₃) δ: 7,36-7,12 (8H, m), 4,66 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,92 (4H, s), 1,59 (1H, t, J = 5,5 Hz).
25		(CDCl ₃) δ: 7,52 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32-7,20 (4H, m), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,67 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,05-2,83 (4H, m), 1,60 (1H, t, J = 5,7 Hz).
26		(CDCl ₃) δ: 7,34-7,24 (3H, m), 7,24-7,13 (3H, m), 6,95 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 6,87 (1H, dd, J = 11,2, 1,5 Hz), 4,72 (2H, d, J = 6,0 Hz), 2,91 (4H, s), 1,72 (1H, t, J = 6,0 Hz).
27		(CDCl ₃) δ: 7,27 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,18 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,65 (2H, d, J = 5,5 Hz), 2,60-2,54 (2H, m), 1,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 1,51-1,45 (2H, m), 0,96 (9H, s).
28		(CDCl ₃) δ: 7,56-7,43 (5H, m), 7,38 (1H, dd, J = 8,0, 1,6 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 11,5, 1,6 Hz), 4,79 (2H, d, J = 6,1 Hz), 1,78 (1H, t, J = 6,1 Hz), 1,36 (9H, s).
29		(CDCl ₃) δ: 7,36 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,32 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 4,72 (2H, d, J = 6,0 Hz), 1,72 (1H, t, J = 6,0 Hz).

Ejemplo de Referencia 30 (2-terc-butil-1,3-tiazol-5-il)metanol

- 5 El 2-terc-butil-1,3-tiazol-5-carbaldehído (535 mg) se disolvió en metanol (15,0 mL) y se añadió borohidruro de sodio (132 mg) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio saturado, y la solución de reacción se agitó, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 5 a 50%) para producir el compuesto del título (467 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (CDCl₃) δ:

7,53(1H, s), 4,83 (2H, dd, J = 6,0, 0,6Hz), 1,82 (1H, t, J = 6,0Hz), 1,43 (9H, s).

Ejemplo de Referencia 31 [5-(4-Metilfeniloxi)tiofen-2-il]metanol

El compuesto del título (391 mg) se elaboró en forma de un aceite incoloro a partir de [5-(4-metilfeniloxi)tiofen-2-carbaldehído (375 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 30. RMN H¹ (CDCl₃) δ:

5 7,12(2H, d, J = 8,8Hz), 6,99 (2H, d, J = 8,8Hz), 6,71 (1H, dt, J = 3,8,0,8Hz), 6,35 (1H, d, J = 3,8Hz), 4,70 (2H, dd, J = 6,0, 0,8Hz), 2,32 (3H, s), 1,70 (1H, t, J = 6,0Hz).

Ejemplo de Referencia 32 (6-Ciclopropilbenzo[b]tiofen-2-il)metanol

10 (6-Bromobenzo[b]tiofen-2-il)metanol (500 mg) se disolvió en tolueno (9,0 mL) y se añadió agua (1,0 mL) y se añadieron sucesivamente ciclopropiltrifluoroborato de potasio (457 mg), carbonato de potasio (853 mg), 2-diciclohexil fosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (196 mg) y acetato de paladio (46 mg) bajo atmósfera de argón, y la solución de reacción se agitó a 100°C durante 19 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se lavó con acetato de etilo, y a continuación el producto filtrado se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice con funcionalidad amino (acetato de etilo/hexano de 20 a 40%) para producir el compuesto del título (223 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN H¹ (CDCl₃) δ:

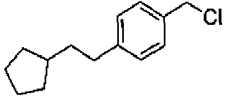
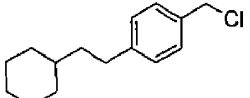
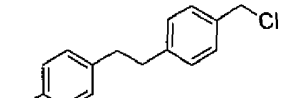
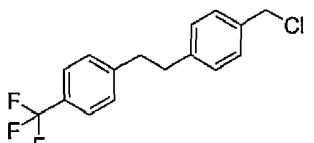
20 7,59(1H, d, J = 8,2Hz), 7,52 (1H, d, J = 0,7Hz), 7,14 (1H, d, J = 0,7Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,2,1,5Hz), 4,89 (2H, d, J = 5,5Hz), 2,05-1,95 (1H, m), 1,87 (1H, t, J = 5,5Hz), 1,03-0,93 (2H, m), 0,77-0,67 (2H, m).

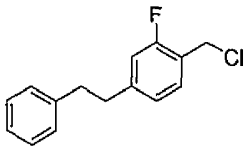
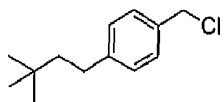
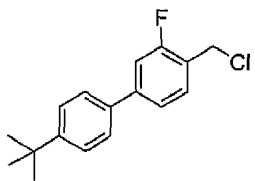
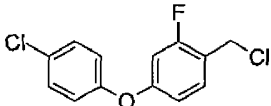
Ejemplo de Referencia 33 [5-(2-Feniletil)-2-clorometil]tiofeno

25 El Ejemplo de Referencia 21 (327 mg) se disolvió en diclorometano (8,0 mL), se añadió cloruro de tionilo (129 µl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El disolvente y los reactivos se evaporaron a presión reducida para producir el compuesto del título en forma de un producto bruto (un aceite de color púrpura pálido). RMN H¹ (C₆D₆) δ: 6,77-6,63 (3H, m), 6,57-6,50 (2H, m), 6,08 (1H, d, J = 3,5Hz), 5,87 (1H, d, J = 3,5Hz), 3,83 (2H, s), 2,40-2,26 (4H, m).

30 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 34 a 41 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 33 utilizando los compuestos de los Ejemplos de Referencia 22 a 29 se muestran en la Tabla 4.

[Tabla 4]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
34		(CDCl ₃) δ: 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,57 (2H, s), 2,69-2,55 (2H, m), 1,87-1,40 (9H, m), 1,14-1,10 (2H, m).
35		(CDCl ₃) δ: 7,29 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,57 (2H, s), 2,61 (2H, dd, J = 9,3, 7,0 Hz), 1,83-1,59 (5H, m), 1,57-1,43 (2H, m), 1,34-1,10 (4H, m), 1,03-0,84 (2H, m).
36		(CDCl ₃) δ: 7,33-7,24 (4H, m), 7,23-7,14 (4H, m), 4,57 (2H, s), 2,92 (4H, s).
37		(CDCl ₃) δ: 7,53 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,58 (2H, s), 2,97-2,93 (4H, m).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
38		(CDCl ₃) δ: 7,34-7,13 (6H, m), 6,95 (1H, dd, J = 7,7, 1,5 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 10,8, 1,5 Hz), 4,62 (2H, s), 2,91 (4H, s).
39		(CDCl ₃) δ: 7,29 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,57 (2H, s), 2,60-2,54 (2H, m), 1,51-1,45 (2H, m), 0,96 (9H, s).
40		(CDCl ₃) δ: 7,60-7,21 (7H, m), 4,68 (2H, s), 1,37 (9H, s).
41		(CDCl ₃) δ: 7,39-7,29 (3H, m), 6,98 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 8,3, 2,4 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 4,61 (2H, s).

Ejemplo de Referencia 42 5-bromometil-2-terc-butiltiazol

5 El Ejemplo de Referencia 30 (375 mg) se disolvió en diclorometano (7,0 mL) y se añadieron trifetilfosfina (603 mg) y tetrabromuro de carbono (762 mg) enfriando con hielo, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo de 0 a 5%/hexano) para producir el compuesto del título (465 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,60 (1H, s), 4,69 (2H, s), 1,43 (9H, s).

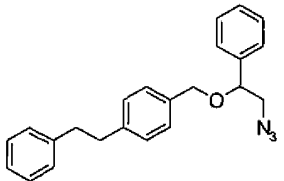
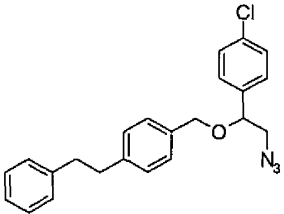
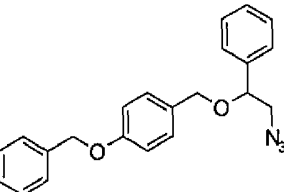
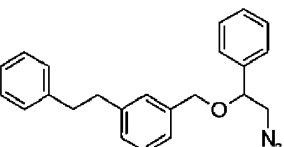
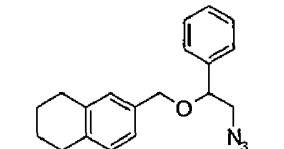
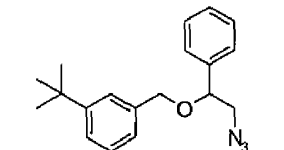
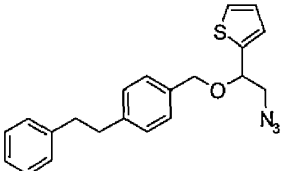
Ejemplo de Referencia 43 2-Azido-1-feniletil 4-terc-butilbenciléter

15 Se disolvió 2-azido-1-fenil etanol (362 mg) en DMF (11 mL), se añadió hidruro de sodio (133 mg) enfriando con hielo y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 30 minutos. Se añadió bromuro de 4-terc-butilbencilo (756 mg) a la misma temperatura, y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,25 horas. La solución de reacción se sofocó con agua y se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 0 a 2%) para producir el compuesto del título (606 mg) en forma de un aceite incoloro.

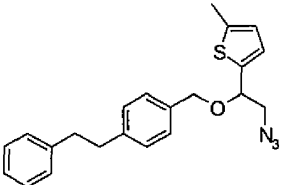
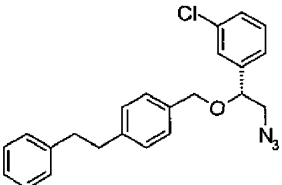
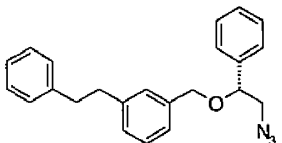
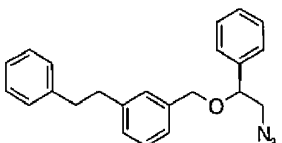
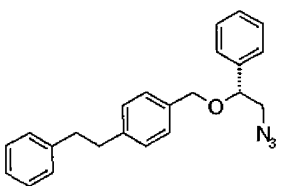
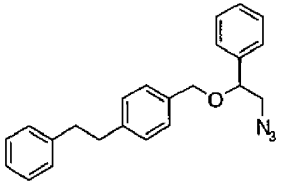
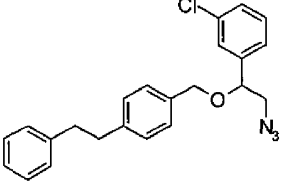
20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,43-7,24 (9H, m), 4,58 (1H, dd, J = 8,6,3,7Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,5Hz), 3,56 (1H, dd, J = 12,9,8,6Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12,9,3,7Hz), 1,32 (9H, s).

25 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 44 a 81 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 43 utilizando las materias primas correspondientes o los compuestos del Ejemplo de Referencia se muestran en las Tablas 5 a 10.

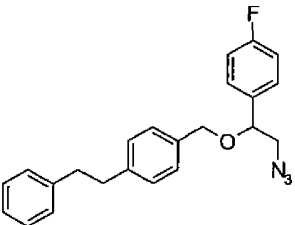
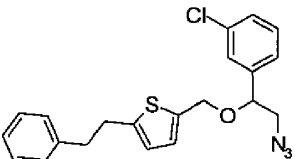
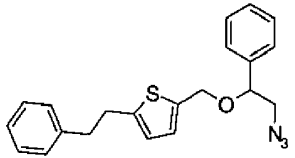
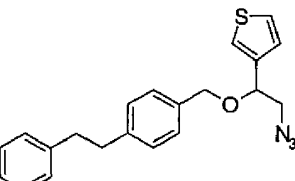
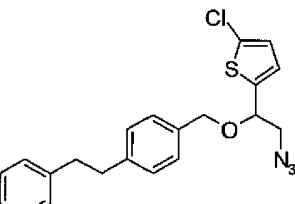
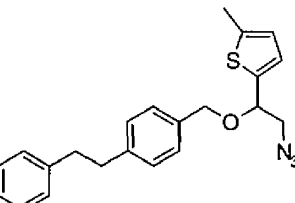
[Tabla 5]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
44		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,34 (5H, m), 7,33-7,24 (2H, m), 7,21-7,17 (7H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,5, 3,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 13,0, 8,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 2,89 (4H, s).
45		(CDCl ₃) δ: 7,38-7,36 (2H, m), 7,30-7,25 (4H, m), 7,20-7,17 (7H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,2, 3,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,51 (1H, ddd, J = 13,0, 8,2, 1,5 Hz), 3,17 (1H, ddd, J = 13,0, 3,8, 1,5 Hz), 2,94 (4H, s).
46		(CDCl ₃) δ: 7,46-7,22 (12H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,4 Hz), 5,07 (2H, s), 4,56 (1H, dd, J = 8,4, 3,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,0, 3,6 Hz).
47		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,25 (7H, m), 7,24-7,10 (7H, m), 4,56 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 2,92 (4H, s).
48		(CDCl ₃) δ: 7,44-7,29 (5H, m), 7,14-6,99 (3H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,3, 3,6 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 12,9, 8,3 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 12,9, 3,6 Hz), 2,84-2,67 (4H, m), 1,86-1,72 (4H, m).
49		(CDCl ₃) δ: 7,44-7,27 (8H, m), 7,16-7,11 (1H, m), 4,58 (1H, dd, J = 8,5, 3,6 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 12,8, 8,5 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 12,8, 3,6 Hz), 1,32 (9H, s).
50		(CDCl ₃) δ: 7,37-7,12 (10H, m), 7,06-7,00 (2H, m), 4,81 (1H, dd, J = 8,2, 4,0 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,64 (1H, dd, J = 12,8, 8,2 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 12,8, 4,0 Hz), 2,92 (4H, s).

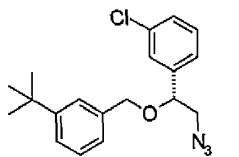
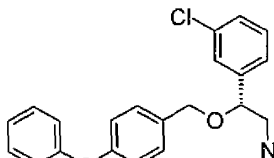
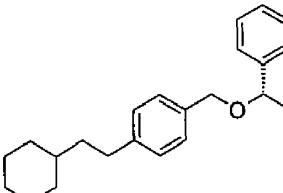
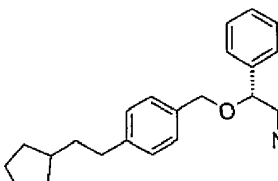
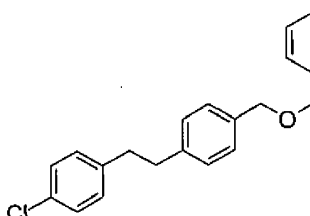
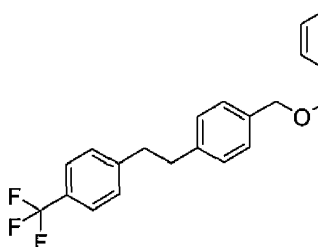
[Tabla 6]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
51		(CDCl ₃) δ: 7,33-7,13 (9H, m), 6,84-6,79 (1H, m), 6,68-6,63 (1H, m), 4,70 (1H, dd, J = 8,1, 4,0 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 12,8, 8,1 Hz), 3,27 (1H, dd, J = 12,8, 4,0 Hz), 2,92 (4H, s), 2,49 (3H, s).
52		(CDCl ₃) δ: 7,36-7,16 (13H, m), 4,53 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 8,3, 3,7 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 13,0, 8,3 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 2,92 (4H, s).
53		(CDCl ₃) δ: 7,44-7,10 (14H, m), 4,56 (1H, dd, J = 8,4, 3,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,0, 3,6 Hz), 2,92 (4H, s).
54		(CDCl ₃) δ: 7,40-7,11 (14H, m), 4,56 (1H, dd, J = 8,5, 3,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 12,9, 8,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12,9, 3,6 Hz), 2,92 (4H, s).
55		(CDCl ₃) δ: 7,44-7,13 (14H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,4, 3,8 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 12,9, 8,4 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12,9, 3,8 Hz), 2,92 (4H, s).
56		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,13 (14H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,5, 3,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 12,9, 8,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12,9, 3,6 Hz), 2,92 (4H, s).
57		(CDCl ₃) δ: 7,36-7,11 (13H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,3, 3,7 Hz), 4,53 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,52 (1H, dd, J = 13,0, 8,3 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 2,93-2,90 (4H, m).

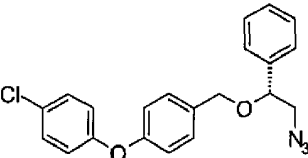
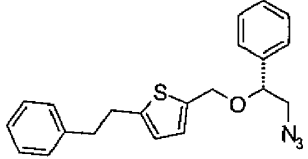
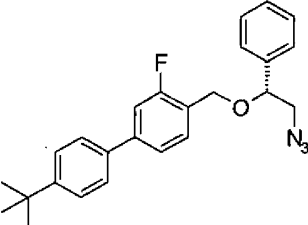
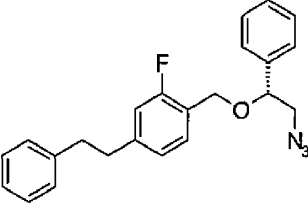
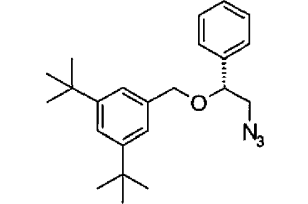
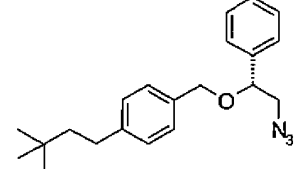
[Tabla 7]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
58		(CDCl ₃) δ: 7,35-7,16 (11H, m), 7,14-7,05 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 8,3, 3,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 13,0, 8,3 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,0, 3,8 Hz), 2,93-2,90 (4H, m).
59		(CDCl ₃) δ: 7,35-7,19 (9H, m), 6,74 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,65 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 8,2, 3,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 12,2 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 13,0, 8,2 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 13,0, 3,8 Hz), 3,14-3,08 (2H, m), 3,02-2,95 (2H, m).
60		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,27 (7H, m), 7,25-7,16 (3H, m), 6,74 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,4 Hz), 4,63 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,3, 3,8 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 12,9, 8,3 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12,9, 3,8 Hz), 3,13-3,07 (2H, m), 3,01-2,95 (2H, m).
61		(CDCl ₃) δ: 7,36 (1H, dd, J = 4,9, 2,9 Hz), 7,32-7,13 (10H, m), 7,09 (1H, dd, J = 4,9, 1,3 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 8,2, 3,8 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 12,8, 8,2 Hz), 3,24 (1H, dd, J = 12,8, 3,8 Hz), 2,92 (4H, s).
62		(CDCl ₃) δ: 7,34-7,12 (9H, m), 6,82 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,8 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 7,8, 4,1 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 12,9, 7,8 Hz), 3,29 (1H, dd, J = 12,9, 4,1 Hz), 2,92 (4H, s).
63		(CDCl ₃) δ: 7,33-7,23 (4H, m), 7,23-7,13 (5H, m), 6,81 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 8,1, 4,0 Hz), 4,59 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,61 (1H, dd, J = 12,8, 8,1 Hz), 3,28 (1H, dd, J = 12,8, 4,0 Hz), 2,92 (4H, s), 2,49 (3H, s).

[Tabla 8]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
64		(CDCl ₃) δ: 7,38-7,35 (2H, m), 7,34-7,28 (3H, m), 7,27-7,20 (2H, m), 7,13 (1H, dt, J = 7,1, 1,5 Hz), 4,56 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 8,4, 3,6 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 13,0, 3,6 Hz), 1, 31 (9H, s).
65		(CDCl ₃) δ: 7,38-7,22 (8H, m), 7,15-7,07 (1H, m), 7,03-6,96 (4H, m), 4,55 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz).
66		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,30 (5H, m), 7,27-7,13 (4H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 2,66-2,56 (2H, m), 1,82-1,59 (4H, m), 1,55-1,44 (2H, m), 1, 33 -1,13 (5H, m), 1, 01-0-84 (2H, m).
67		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,31 (5H, m), 7,27-7,14 (4H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,6, 3,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 12,9, 8,6 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 12,9, 3,7 Hz), 2,68-2,56 (2H, m), 1,86-1,70 (4H, m), 1,69-1,42 (5H, m), 1,21-1,03 (2H, m).
68		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,13 (13H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,3, 3,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 13,0, 8,3 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 2,92 (4H, s).
69		(CDCl ₃) δ: 7,52 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,44-7,20 (9H, m), 7,14 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 8,5, 3,6 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,56 (1H, dd, J = 12,9, 8,5 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 12,9, 3,6 Hz), 3,04-2,87 (4H, m).

[Tabla 9]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
70		(CDCl ₃) δ: 7,45-7,24 (8H, m), 7,04-6,88 (5H, m), 4,59 (1H, dd, J = 8,6, 3,6 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 13,1, 8,6 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,1, 3,6 Hz).
71		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,18 (10H, m), 6,73 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,63 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,60-4,58 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 12,9, 8,3 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 12,9, 3,8 Hz), 3,13-3,07 (2H, m), 3,02-2,95 (2H, m).
72		(CDCl ₃) δ: 7,55-7,23 (12H, m), 4,63 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,62 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 1,36 (9H, s).
73		(CDCl ₃) δ: 7,44-7,13 (8H, m), 6,99-6,81 (5H, m), 4,59 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 12,8, 8,4 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 12,8, 3,7 Hz), 2,93-2,89 (4H, m).
74		(CDCl ₃) δ: 7,45-7,31 (6H, m), 7,18 (2H, d, J = 1,8 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,7, 3,4 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,38 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,57 (1H, dd, J = 12,9, 8,7 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 12,9, 3,4 Hz), 1,32 (18H, s).
75		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,32 (5H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 8,5, 3,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,55 (1H, dd, J = 12,9, 8,5 Hz), 3,18 (1H, dd, J = 12,9, 3,7 Hz), 2,59-2,53 (2H, m), 1,52-1,46 (2H, m), 0,96 (9H, s).

[Tabla 10]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
76		(CDCl ₃) δ: 7,37-7,21 (8H, m), 7,00-6,91 (4H, m), 4,54 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz).
77		(CDCl ₃) δ: 7,41-7,11 (7H, m), 4,55 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 8,2, 3,7 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 13,0, 8,2 Hz), 3,16 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz), 1,32, (18H, s).
78		(CDCl ₃) δ: 7,60 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,45-7,32 (7H, m), 7,08-6,98 (4H, m), 4,60 (1H, dd, J = 8,7, 3,5 Hz), 4,53 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,58 (1H, dd, J = 13,0, 8,7 Hz), 3,22 (1H, dd, J = 13,0, 3,5 Hz).
79		(CDCl ₃) δ: 7,47-7,29 (6H, m), 4,67 (1H, dd, J = 12,3, 0,9 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 8,6, 3,9 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 12,3, 0,9 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 13,0, 8,6 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,0, 3,9 Hz), 1,44 (9H, d, J = 2,0 Hz).
80		(CDCl ₃) δ: 7,45-7,27 (6H, m), 6,96 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,77 (1H, ddd, J = 8,4, 2,4, 0,6 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 11,0, 2,4 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,4, 3,7 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 13,0, 8,4 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 13,0, 3,7 Hz).
81		(CDCl ₃) δ: 7,37-7,29 (3H, m), 7,26-7,21 (3H, m), 6,75 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 12,3, 0,6 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 8,1, 4,0 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 12,3, 0,6 Hz), 3,51 (1H, dd, J = 12,9, 8,1 Hz), 3,20 (1H, dd, J = 12,9, 4,0 Hz), 1,37 (9H, s).

Ejemplo de Referencia 82 (1R)-2-Azido-1-(3-clorofenil)etil 6-ciclopropilbenzo[b]tiofen-2-iléter

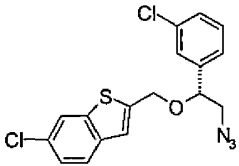
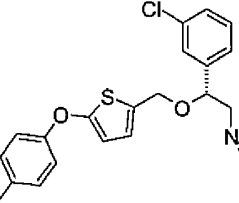
- 5 El Ejemplo de Referencia 32 (215 mg) se disolvió en diclorometano (4,0 mL), se añadió cloruro de tionilo (151 µl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente y los reactivos se evaporaron a presión reducida para producir un producto bruto (un aceite de color pardo). El (1R)-2-azido-1-(3-clorofenil)etanol (198 mg) se disolvió en DMF (4,0 mL), se añadió hidruro de sodio (48 mg) enfriando con hielo y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 minutos. El producto bruto se añadió a la misma temperatura y
- 10 la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La solución de reacción se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 3 a 20%) para producir el compuesto del título

(240 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,60 (1H, d, J = 8,2Hz), 7,53 (1H, s), 7,38-7,30 (4H, m), 7,10-7,04 (2H, m), 4,79 (1H, dd, J = 12,7, 1,0Hz), 4,60 (1H, dd, J = 8,0,3,8Hz), 4,58 (1H, dd, J = 12,7,1,0Hz), 3,53 (1H, dd, J = 13,0,8,0Hz), 3,26-3,18 (1H, m), 3,22 (1H, dd, J = 13,0,3,8Hz), 2,04-1,96 (1H, m), 1,04-0,97 (2H, m), 0,79-0,72 (2H, m).

5 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 83 y 84 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 82 utilizando las materias primas correspondientes o los compuestos del Ejemplo de Referencia se muestran en la Tabla 11.

10 [Tabla 11]

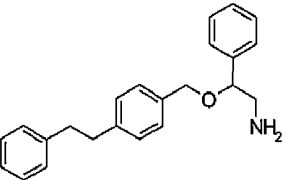
Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H^1
83		($CDCl_3$) δ : 7,80 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,33 (3H, m), 7,31 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,26-7,22 (1H, m), 7,13 (1H, s), 4,79 (1H, dd, J = 12,7, 1,0 Hz), 4,61 (1H, d, J = 12,7 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 8,1, 3,8 Hz), 3,54 (1H, dd, J = 13,0, 8,1 Hz), 3,23 (1H, dd, J = 13,0, 3,8 Hz).
84		($CDCl_3$) δ : 7,36-7,30 (3H, m), 7,15-7,09 (3H, m), 7,01-6,97 (2H, m), 6,64 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 3,8 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 8,1, 3,8 Hz), 4,41 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,50 (1H, dd, J = 13,0, 8,1 Hz), 3,19 (1H, dd, J = 13,0, 3,8 Hz), 2,33 (3H, s).

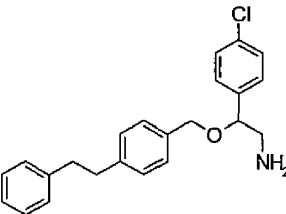
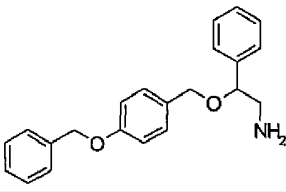
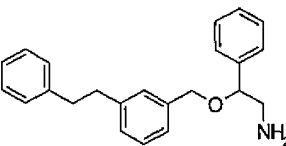
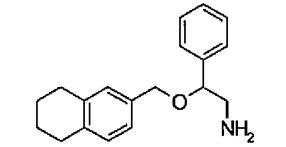
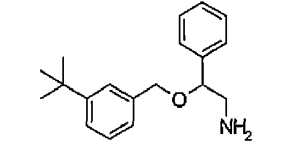
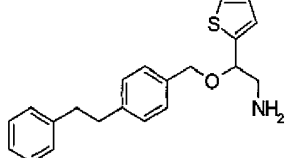
Ejemplo de Referencia 85 2-(4-terc-Butilbenciloxi)-2-feniletíl amina

15 El Ejemplo de Referencia 43 (600 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de THF-agua (9:1, 10,0 mL) y se añadió trifetilfosfina (661 mg) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se extrajo con cloroformo y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 1 a 9%) para proporcionar el compuesto del título (185 mg) en forma de un aceite incoloro. RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,42-7,23 (9H, m), 4,49 (1H, d, J = 11,4Hz), 4,36 (1H, dd, J = 7,8,4,3Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,4Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,3,7,8Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,3,4,3Hz), 1,32 (9H, s).

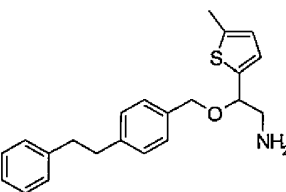
25 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 86 a 97 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 85 utilizando los compuestos de los Ejemplos de Referencia 44 a 51 y los Ejemplos de Referencia 53 a 56 se muestran en las Tablas 12 y 13.

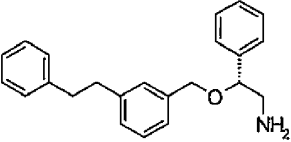
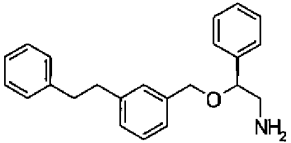
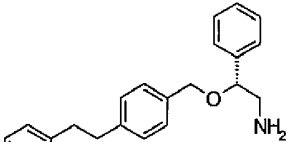
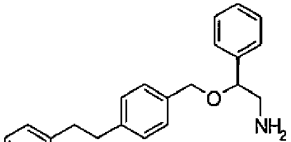
[Tabla 12]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H^1
86		($CDCl_3$) δ : 7,38-7,31 (7H, m), 7,23-7,15 (7H, m), 4,50 (1H, d, J = 11, 5 Hz), 4,34 (1H, dd, J = 7,7, 4,2 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,4, 7,7 Hz), 2,92 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,4, 4,2 Hz).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
87		(CDCl ₃) δ: 7,37-7,15 (13H, m), 4,47 (1H, d, J = 11, 5 Hz), 4,31 (1H, dd, J = 8,2, 4, 9 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,6, 8,2 Hz), 2,92 (4H, s), 2,82 (1H, dd, J = 13,6, 4,9 Hz).
88		(CDCl ₃) δ: 7,47-7,21 (12H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,07 (2H, s), 4,45 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 7,7, 4,2 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,3, 7,7 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 13,3, 4,2 Hz).
89		(CDCl ₃) δ: 7,41-7,28 (6H, m), 7,22-7,18 (6H, m), 7,13-7,12 (2H, m), 4,49 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 8,2, 4,2 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,4, 8,2 Hz), 2,92 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,4, 4,2 Hz).
90		(CDCl ₃) δ: 7,44-7,24 (5H, m), 7,06-6,99 (3H, m), 4,44 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,7, 4,3 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,2 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,3, 7,7 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,3, 4,3 Hz), 2,81-2,71 (4H, m), 1,85-1,74 (4H, m).
91		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,24 (8H, m), 7,18-7,12 (1H, m), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,7, 4,2 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 13,4, 7,7 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,4, 4,2 Hz), 1,32 (9H, s).
92		(CDCl ₃) δ: 7,34-7,13 (10H, m), 7,04-6,99 (2H, m), 4,61 (1H, dd, J = 7,3, 4,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 12,6, 7,3 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 12,6, 4,8 Hz), 2,91 (4H, s).

[Tabla 13]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
93		(CDCl ₃) δ: 7,32-7,13 (9H, m), 6,79 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,68-6,61 (1H, m), 4,57 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,52-4,44 (1H, m), 4,32 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,11-2,81 (2H, m), 2,91 (4H, s), 2,49 (3H, s).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
94		(CDCl ₃) δ: 7,73-7,10 (14H, m), 4,49 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,32 (1H, dd, J = 7,7, 4,3 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,4, 7,7 Hz), 2,92 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,4, 4,3 Hz).
95		(CDCl ₃) δ: 7,41-7,12 (14H, m), 4,49 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,33 (1H, dd, J = 7,7, 4,2 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,5 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,4, 7,7 Hz), 2,92 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,4, 4,2 Hz).
96		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,10 (14H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,8, 4,2 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,4, 7,8 Hz), 2,92 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,4, 4,2 Hz).
97		(CDCl ₃) δ: 7,43-7,14 (14H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,35 (1H, dd, J = 7,7, 4,2 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,4, 7,7 Hz), 2,92 (4H, s), 2,86 (1H, dd, J = 13,4, 4,2 Hz).

Ejemplo de Referencia 98 1-(2-Bromoetil)-4-(2-feniletíl)benzeno

5 El compuesto del título (446 mg) se elaboró en forma de un polvo de color naranja a partir de 2-[4-(2-feniletíl)fenil]etanol (600 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 42.
RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,31-7,26 (2H, m), 7,21-7,16 (3H, m), 7,15-7,09 (4H, m), 3,55 (2H, t, J = 7,7Hz), 3,13 (2H, t, J = 7,7Hz), 2,91 (4H, s).

10 Ejemplo de Referencia 99 4-(4-(2-Feniletíl)fenil)-2-fenilbutironitrilo

El compuesto del título (497 mg) se elaboró en forma de un aceite incoloro utilizando el Ejemplo de Referencia 98 (732 mg) y fenilacetnitrilo (269 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 43. RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,41-7,27 (6H, m), 7,21-7,08 (8H, m), 3,73 (1H, dd, J = 8,9,6,1Hz), 2,90 (4H, s), 2,82-2,74 (2H, m), 2,32-2,04 (2H, m).

15 Ejemplo de Referencia 100 4-(4-(2-feniletíl)fenil)-2-fenilbutilamina

El compuesto del título (321 mg) se elaboró en forma de un aceite incoloro del Ejemplo de Referencia 99 (490 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 21.

20 ¹RMN (CDCl₃) δ: 7,37-7,23 (5H, m), 7,22-7,16 (5H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,1Hz), 2,96-2,81 (2H, m), 2,89 (4H, s), 2,65-2,38 (3H, m), 2,04-1,84 (2H, m), 1,41-1,25 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 101 4-[[N-[2-(4-terc-Butilbenciloxi)-2-feniletíl]amino]metil]benzoato de metilo

25 El Ejemplo de Referencia 85 (180 mg) y tereftalaldehído de metilo (104 mg) se disolvieron en THF (5,0 mL), se añadió ácido acético (91 μl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (403 mg) y a continuación la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 16 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio. La solución de reacción se agitó y a continuación se extrajo con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera saturada. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 6 a 50%) para producir el compuesto del título

30

(259 mg) en forma de un aceite incoloro.

RMN ^1H (CDCl_3) δ : 7,97 (2H, d, $J = 8,2\text{Hz}$), 7,39-7,21 (11H, m), 4,58 (1H, dd, $J = 9,0,3,7\text{Hz}$), 4,46 (1H, d, $J = 11,4\text{Hz}$), 4,27 (1H, d, $J = 11,4\text{Hz}$), 3,90 (3H, s), 3,84 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 3,79 (1H, d, $J = 13,8\text{Hz}$), 2,95 (1H, dd, $J = 12,3,9,0\text{Hz}$), 2,73 (1H, dd, $J = 12,3,3,7\text{Hz}$), 1,31 (9H, s).

5 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 102 a 114 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 101 que utiliza los Ejemplos de Referencia 86 a 97 y el Ejemplo de Referencia 100 se muestran en las Tablas 14 a 16.

10

[Tabla 14]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN ^1H
102		(CDCl_3) δ : 7,98 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,40-7,36 (5H, m), 7,33-7,14 (11H, m), 4,57 (1H, dd, $J = 8,9, 3,8$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,27 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,79 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 12,4, 8,9$ Hz), 2,91 (4H, s), 2,73 (1H, dd, $J = 12,4, 3,8$ Hz).
103		(CDCl_3) δ : 7,98 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,35-7,33 (4H, m), 7,29-7,28 (3H, m), 7,26 (1H, s), 7,20-7,16 (7H, m), 4,53 (1H, dd, $J = 8,9, 3,8$ Hz), 4,44 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,25 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,78 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 2,91 (4H, s), 2,91 (1H, dd, $J = 12,4, 8,9$ Hz), 2,70 (1H, dd, $J = 12,4, 3,8$ Hz).
104		(CDCl_3) δ : 7,97 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,44-7,26 (12H, m), 7,22 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,94 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 5,06 (2H, s), 4,57 (1H, dd, $J = 9,0, 3,7$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,22 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,81 (2H, s), 2,93 (1H, dd, $J = 12,4, 9,0$ Hz), 2,73 (1H, dd, $J = 12,4, 3,7$ Hz).
105		(CDCl_3) δ : 7,97 (2H, dd, $J = 6,7, 1,7$ Hz), 7,40-7,28 (10H, m), 7,23-7,16 (4H, m), 7,12 (2H, dd, $J = 3,8, 1,8$ Hz), 4,57 (1H, dd, $J = 8,9, 3,8$ Hz), 4,47 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 4,27 (1H, d, $J = 11,5$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 3,80 (1H, d, $J = 14,0$ Hz), 2,96 (1H, dd, $J = 12,4, 8,9$ Hz), 2,90 (4H, s), 2,74 (1H, dd, $J = 12,4, 3,8$ Hz).
106		(CDCl_3) δ : 7,97 (2H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,46-7,22 (7H, m), 7,03-6,97 (3H, m), 4,57 (1H, dd, $J = 8,9, 3,8$ Hz), 4,42 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,21 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,84 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 3,79 (1H, d, $J = 13,7$ Hz), 2,94 (1H, dd, $J = 12,5, 8,9$ Hz), 2,78-2,68 (5H, m), 1,82-1,75 (4H, m).

[Tabla 15]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN ^1H
107		(CDCl_3) δ : 8,00-7,93 (2H, m), 7,42-7,21 (10H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 4,58 (1H, dd, $J = 9,0, 3,7$ Hz), 4,49 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 4,30 (1H, d, $J = 11,4$ Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,96 (1H, dd, $J = 12,4, 9,0$ Hz), 2,74 (1H, dd, $J = 12,4, 3,7$ Hz), 1,29 (9H, s).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
108		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40-7,12 (12H, m), 7,06-6,96 (2H, m), 4,82 (1H, dd, J = 8,3, 4,1 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,80 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 12,1, 8,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,84 (1H, dd, J = 12,1, 4,1 Hz).
109		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39-7,12 (11H, m), 6,80 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,65-6,61 (1H, m), 4,71 (1H, dd, J = 8,3, 4,3 Hz), 4,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,79 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,04 (1H, dd, J = 12,0, 8,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,82 (1H, dd, J = 12,0, 4,3 Hz), 2,48 (3H, s).
110		(CDCl ₃) δ: 7,99-7,93 (2H, m), 7,37-7,08 (16H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,9, 3,8 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,80 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,02-2,84 (5H, m), 2,74 (1H, dd, J = 12,4, 3,8 Hz).
111		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,40-7,11 (16H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,9, 3,8 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,83 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 12,3, 8,9 Hz), 2,89 (4H, s), 2,74 (1H, dd, J = 12,3, 3,8 Hz).
112		(CDCl ₃) δ: 8,00-7,94 (2H, m), 7,41-7,12 (16H, m), 4,57 (1H, dd, J = 9,1, 3,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,79 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 12,4, 9,1 Hz), 2,91 (4H, s), 2,73 (1H, dd, J = 12,4, 3,8 Hz).

[Tabla 16]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
113		(CDCl ₃) δ: 8,02-7,94 (2H, m), 7,47-7,08 (16H, m), 4,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,7 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,80 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 12,4, 9,0 Hz), 2,91 (4H, s), 2,74 (1H, dd, J = 12,4, 3,7 Hz).
114		(CDCl ₃) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37-7,24 (7H, m), 7,21-7,17 (5H, m), 7,07 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,00 (2H, d, J = 7,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,73 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,92-2,85 (1H, m), 2,88 (4H, s), 2,84-2,75 (3H, m), 2,49-2,40 (2H, m), 2,00-1,84 (2H, m).

Ejemplo de Referencia 115 4 -{[N-[2-(3-Clorofenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]amino]metil}benzoato de metilo

El Ejemplo de Referencia 57 (1,60 g) se disolvió en THF (26,0 mL), se añadió tri-n-butilfosfina (1,12 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió tereftalaldehído de metilo (670 mg) y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A continuación, se añadieron borohidruro de sodio (231 mg) y metanol (16,0 mL), y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 3 horas. La solución de reacción se sofocó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 20 a 60%) para producir el compuesto del título (1,99 g) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 8,06-7,96 (2H, m), 7,45-7,12 (15H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,8,3,5Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,4Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 14,1Hz), 3,78 (1H, d, J = 14,1Hz), 2,91 (4H, s), 2,91 (1H, dd, J = 12,5, 8,8Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,5,3,7Hz).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 116 a 142 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 115 utilizando los compuestos del Ejemplo de Referencia 52 y los Ejemplos de Referencia 58 a 83 se muestran en las Tablas 17 a 22.

[Tabla 17]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H^1
116		($CDCl_3$) δ : 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,27 (6H, m), 7,22-7,13 (7H, m), 7,08-7,02 (2H, m), 4,54 (1H, dd, J = 9,0, 3,7 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,79 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 12,2, 9,0 Hz), 2,91 (4H, s), 2,70 (1H, dd, J = 12,2, 3,7 Hz).
117		($CDCl_3$) δ : 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,24 (7H, m), 7,23-7,19 (4H, m), 6,72 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 8,6, 3,7 Hz), 4,38 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,90 (3H, s), 3,81 (2H, s), 3,12-3,05 (2H, m), 2,99-2,85 (3H, m), 2,69 (1H, dd, J = 12,6, 3,7 Hz).
118		($CDCl_3$) δ : 7,98 (2H, dd, J = 6,5, 1,7 Hz), 7,45-7,25 (9H, m), 7,24-7,17 (3H, m), 6,71 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 8,8, 3,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,38 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,89 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,11-3,05 (2H, m), 3,00-2,93 (2H, m), 2,94 (1H, dd, J = 12,5, 8,8 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,5, 3,5 Hz).
119		($CDCl_3$) δ : 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,12 (13H, m), 7,08 (1H, dd, J = 4,9, 1,1 Hz), 4,68 (1H, dd, J = 8,6, 4,0 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,79 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 12,2, 8,6 Hz), 2,91 (4H, s), 2,77 (1H, dd, J = 12,2, 4,0 Hz).
120		($CDCl_3$) δ : 7,99 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49-7,10 (11H, m), 6,79 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,78 (1H, d, J = 6,0 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 7,8, 4,0 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,82 (2H, s), 2,98 (1H, dd, J = 12,4, 7,8 Hz), 2,91 (4H, s), 2,84 (1H, dd, J = 12,4, 4,0 Hz).

[Tabla 18]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
121		(CDCl ₃) δ: 7,86 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,34-7,05 (11H, m), 6,80 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,64 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,70 (1H, dd, J = 8,0, 4,3 Hz), 4,55 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,92 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,76 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,02 (1H, dd, J = 12,3, 8,0 Hz), 2,91 (4H, s), 2,80 (1H, dd, J = 12,3, 4,3 Hz), 2,48 (3H, s).
122		(CDCl ₃) δ: 8,01-7,95 (2H, m), 7,37-7,14 (15H, m), 4,53 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,78 (1H, d, J = 14,0 Hz), 2,91 (4H, s), 2,91 (1H, dd, J = 12,5, 8,8 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,5, 3,8 Hz).
123		(CDCl ₃) δ: 7,99-7,96 (2H, m), 7,36-7,20 (9H, m), 7,15-7,09 (1H, m), 4,54 (1H, dd, J = 8,9, 3,8 Hz), 4,50 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,79 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 12,4, 8,9 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,4, 3,8 Hz), 1,30 (9H, s).
124		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, dt, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,36-7,20 (10H, m), 7,11 (1H, tt, J = 7,3, 1,5 Hz), 7,02-6,94 (4H, m), 4,54 (1H, dd, J = 8,9, 3,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,79 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 12,4, 8,9 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,4, 3,8 Hz).
125		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45-7,23 (7H, m), 7,21 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,5 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 8,8, 3,7 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,78 (1H, d, J = 13,2 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 12,2, 8,8 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,2, 3,7 Hz), 2,65-2,55 (2H, m), 1,83-1,57 (4H, m), 1,55-1,42 (2H, m), 1,33-1,09 (5H, m), 1,03-0,81 (2H, m).

[Tabla 19]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
126		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45-7,23 (7H, m), 7,21 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,7 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,7 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,26 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,79 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 12,3, 9,0 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,3, 3,7 Hz), 2,66-2,55 (2H, m), 1,88-1,41 (9H, m), 1,21-1,05 (2H, m).
127		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,48-7,10 (15H, m), 4,57 (1H, dd, J = 8,9, 3,9 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,26 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,79 (1H, d, J = 11,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 12,4, 8,9 Hz), 2,91 (4H, s), 2,73 (1H, dd, J = 12,4, 3,9 Hz).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
128		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,56-7,20 (13H, m), 7,13 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,80 (1H, d, J = 13,0 Hz), 3,05-2,86 (5H, m), 2,73 (1H, dd, J = 12,3, 3,8 Hz).
129		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43-7,21 (11H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 8,8, 3,7 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,80 (1H, d, J = 14,0 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 12,3, 8,8 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 12,3, 3,7 Hz).
130		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,19 (12H, m), 6,71 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 8,8, 3,7 Hz), 4,58 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,38 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,89 (3H, s), 3,82 (2H, s), 3,11-3,04 (2H, m), 2,99-2,90 (2H, m), 2,93 (1H, dd, J = 12,5, 8,8 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,5, 3,7 Hz).

[Tabla 20]

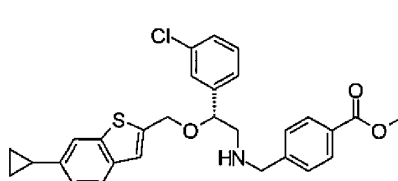
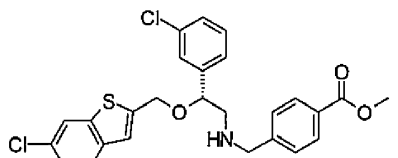
Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
131		(CDCl ₃) δ: 8,07-7,94 (2H, m), 7,57-7,18 (14H, m), 4,62 (1H, dd, J = 8,9, 3,4 Hz), 4,55 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,43 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,92 (3H, s), 3,90-3,78 (2H, m), 2,96 (1H, dd, J = 12,5, 8,9 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 12,5, 3,4 Hz), 1,36 (9H, s).
132		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47-7,14 (11H, m), 6,93 (2H, dd, J = 7,7, 1,4 Hz), 6,86 (2H, dd, J = 11,0, 1,4 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 9,1, 3,6 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,89-3,75 (2H, m), 2,94 (1H, dd, J = 12,2, 9,1 Hz), 2,90 (4H, s), 2,73 (1H, dd, J = 12,2, 3,6 Hz).
133		(CDCl ₃) δ: 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43-7,24 (8H, m), 7,13 (2H, d, J = 1,6 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,82 (2H, s), 2,96 (1H, dd, J = 12,3, 9,2 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 12,3, 3,7 Hz), 1,30 (18H, s).
134		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39-7,29 (7H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,15 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 9,1, 3,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,78 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 12,4, 9,1 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,4, 3,8 Hz), 2,62-2,49 (2H, m), 1,54-1,42 (2H, m), 0,95

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
		(9H, s).
135		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 6,6 Hz), 7,36-7,20 (11H, m), 6,98-6,90 (4H, m), 4,54 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,80 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 12,5, 8,8 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,5, 3,8 Hz).

[Tabla 21]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
136		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,32 (4H, m), 7,31-7,20 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 1,8 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 9,0, 3,7 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,82 (2H, s), 2,92 (1H, dd, J = 12,3, 9,0 Hz), 2,72 (1H, dd, J = 12,3, 3,7 Hz), 1,30 (18H, s).
137		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44-7,28 (9H, m), 7,02 (2H, d, J = 6,4 Hz), 6,99 (2H, d, J = 6,4 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,9, 3,9 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,85 (2H, d, J = 2,6 Hz), 2,99 (1H, dd, J = 12,3, 8,9 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 12,3, 3,9 Hz).
138		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45-7,28 (8H, m), 4,61 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 8,8, 3,6 Hz), 4,46 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,95 (1H, dd, J = 12,5, 8,8 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 12,5, 3,6 Hz), 1,42 (9H, s).
139		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,28 (10H, m), 6,95 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H, ddd, J = 8,4, 2,2, 0,7 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 11,0, 2,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 9,0, 3,7 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,36 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,84 (2H, s), 2,94 (1H, dd, J = 12,4, 9,0 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 12,4, 3,7 Hz).
140		(CDCl ₃) δ: 7,98 (2H, dt, J = 8,3, 1,8 Hz), 7,38-7,33 (3H, m), 7,30-7,20 (3H, m), 6,72 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,59 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 9,0, 3,6 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,81 (2H, s), 2,90 (1H, dd, J = 12,6, 9,0 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 12,6, 3,6 Hz), 1,36 (9H, s).

[Tabla 22]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
141		(CDCl ₃) δ: 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50 (1H, s), 7,37-7,20 (6H, m), 7,09-7,05 (2H, m), 4,74 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 8,7, 3,6 Hz), 4,51 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,80 (2H, s), 2,93 (1H, dd, J = 12,6, 8,7 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 12,6, 3,6 Hz), 2,06-1,97 (1H, m), 1,04-0,98 (2H, m), 0,78-0,72 (2H, m).
142		(CDCl ₃) δ: 7,97 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,78-7,78 (1H, m), 7,62 (1H, d, J' = 8,4 Hz), 7,37-7,27 (6H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,09 (1H, s), 4,72 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 8,7, 3,6 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,91 (3H, s), 3,83 (2H, s), 2,94 (1H, dd, J = 12,6, 8,7 Hz), 2,73 (1H, dd, J = 12,6, 3,6 Hz).

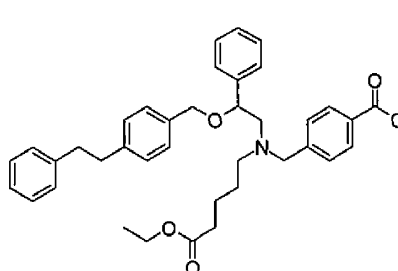
Ejemplo de Referencia 143 4-[[N-[2-(4-terc-Butilencioxi-2-feniletíl)-N-(4-metoxicarbonilbutíl)amino]metil]benzoato de metilo

5 El Ejemplo de Referencia 101 (240 mg) se disolvió en acetonitrilo (1,0 mL) y se añadieron carbonato de potasio (154 mg), 5-bromovalerato de metilo (0,12 mL) y yoduro de sodio (8 mg), y la solución de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 23 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. A continuación, el residuo se suspendió en agua y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con agua y salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 2 a 20%) para producir el compuesto del título (276 mg) en forma de un aceite incoloro.

10 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,19 (11H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,1, 4,9 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,64 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,53-2,42 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,33 (4H, m), 1,31 (9H, s).

20 Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 144 a 190 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 143 utilizando los correspondientes compuestos del Ejemplo de Referencia se muestran en las Tablas 23 a 34.

[Tabla 23]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
144		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34-7,27 (9H, m), 7,20-7,14 (7H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,1, 5,0 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,91 (4H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,7, 5,0 Hz), 2,50-2,44 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,49-1,42 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
145		CDCl ₃ δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,29-7,25 (6H, m), 7,20-7,12 (9H, m), 4,43 (1H, dd, J = 7,1, 5,2 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,91 (4H, s), 2,84 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,9, 5,2 Hz), 2,50-2,44 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,46-1,41 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).
146		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32-7,26 (6H, m), 7,25-7,08 (9H, m), 4,41 (1H, dd, J = 6,7, 5,3 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,91 (4H, s), 2,83 (1H, dd, J = 13,7, 6,7 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,7, 5,3 Hz), 2,48-2,41 (2H, m), 1,40-1,24 (4H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,10 (6H, s).
147		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31-7,10 (15H, m), 4,42 (1H, dd, J = 7,1, 5,5 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,91 (4H, s), 2,83 (1H, dd, J = 13,8, 7,1 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 13,8, 5,5 Hz), 2,50-2,35 (4H, m), 1,89-1,75 (4H, m), 1,67-1,62 (2H, m), 1,33-1,24 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz).

[Tabla 24]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
148		(CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32-7,16 (10H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 7,0, 5,3 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,12-3,06 (2H, m), 2,97-2,90 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,7, 7,0 Hz), 2,61 (1H, dd, J = 13,7, 5,3 Hz), 2,49-2,34 (4H, m), 1,87-1,80 (4H, m), 1,68-1,62 (2H, m), 1,32-1,24 (2H, m), 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz).
149		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,46-7,23 (12H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 5,06 (2H, s), 4,46 {1H, dd, J = 7,1, 5,1 Hz), 4,38 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,19 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,63 (3H, s), 3,60 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,7, 7,1 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 13,7, 5,1 Hz), 2,49-2,43 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,33 (4H, m).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
150		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,24 (7H, m), 7,01-6,96 (3H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,1, 5,0 Hz), 4,37 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,20 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,64 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,79-2,69 (4H, m), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 5,0 Hz), 2,53-2,41 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,82-1,74 (4H, m), 1,58-1,33 (4H, m).
151		(CDCl ₃) δ: 7,93-7,86 (2H, m), 7,38-7,19 (10H, m), 7,14-7,08 (1H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,4, 4,9 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,8, 7,4 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,8, 4,9 Hz), 2,54-2,42 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,34 (4H, m), 1,29 (9H, s).

[Tabla 25]

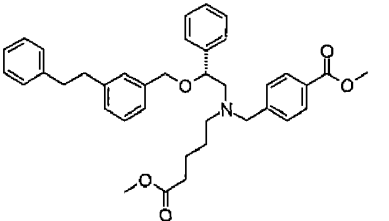
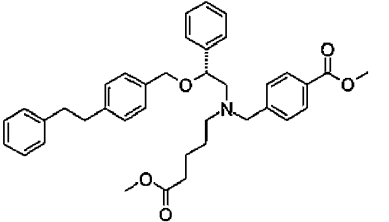
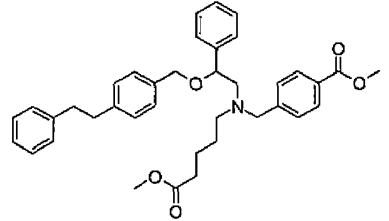
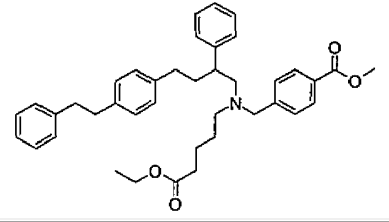
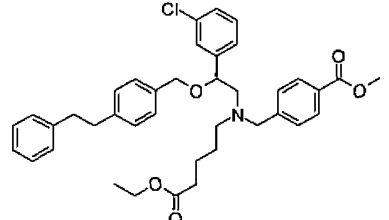
Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
152		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35-7,27 (9H, m), 7,24-7,13 (3H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,3, 5,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,12-3,05 (2H, m), 2,98-2,91 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 13,9, 5,1 Hz), 2,47-2,41 (2H, m), 1,40-1,23 (4H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,10 (6H, s).
153		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31-7,10 (11H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,1 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,1 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,12-3,06 (2H, m), 2,99-2,92 (2H, m), 2,81 (1H, dd, J = 13,7, 7,0 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 13,7, 5,5 Hz), 2,47-2,41 (2H, m), 1,41-1,30 (4H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,11 (6H, s).
154		(CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,28 (9H, m), 7,24-7,15 (3H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,12-3,05 (2H, m), 2,99-2,93 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 13,9, 7,2 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,52-2,32 (4H, m), 1,86-1,75 (4H, m), 1,68-1,61 (2H, m), 1,33-1,24 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
155		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,37-7,26 (9H, m), 7,20-7,14 (7H, m), 4,48 (1H, dd, J = 5,6, 4,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,91 (4H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 5,6 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,7, 4,9 Hz), 2,47-2,43 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,48-1,34 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,19-1,13 (2H, m).

[Tabla 26]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
156		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,11 (16H, m), 4,48 (1H, dd, J = 6,8, 5,1 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,87 (4H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,7, 6,8 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,7, 5,1 Hz), 2,49-2,41 (2H, m), 1,40-1,23 (4H, m), 1,18 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,09 (6H, s).
157		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,36-7,13 (16H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,87 (4H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,9, 7,2 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,51-2,42 (2H, m), 2,40-2,32 (2H, m), 1,85-1,75 (4H, m), 1,64 (2H, dd, J = 11,1, 4,9 Hz), 1,31-1,26 (2H, m), 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz).
158		(CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32-7,11 (12H, m), 6,98 (1H, dd, J = 4,9, 3,5 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 3,5, 1,1 Hz), 4,71 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,63 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,0 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 14,0, 7,0 Hz), 2,91 (4H, s), 2,78 (1H, dd, J = 14,0, 5,5 Hz), 2,51-2,42 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,35 (4H, m).
159		(CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,32-7,11 (11H, m), 6,72 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,3, 1,1 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 6,7, 5,5 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,0, 6,7 Hz), 2,90 (4H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,0, 5,5 Hz), 2,50-2,44 (5H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,58-1,36 (4H, m).

[Tabla 27]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
160		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,37-7,08 (16H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,90 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,63 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,8, 7,0 Hz), 2,88 (4H, s), 2,68 (1H, dd, J = 13,8, 5,1 Hz), 2,52-2,43 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,54-1,40 (4H, m).
161		(CDCl ₃) δ: 7,94-7,87 (2H, m), 7,39-7,09 (16H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,1, 5,0 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,88 (1H, dd, J = 13,8, 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,8, 5,0 Hz), 2,52-2,40 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,58-1,33 (4H, m).
162		(CDCl ₃) δ: 7,95-7,86 (2H, m), 7,39-7,09 (16H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,1, 4,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,91 (4H, s), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,51-2,43 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,56-1,34 (4H, m).
163		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31-7,23 (4H, m), 7,21-7,15 (6H, m), 7,12-6,96 (6H, m), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,51 (2H, s), 2,88 (4H, s), 2,74 (1H, s), 2,59-2,54 (2H, m), 2,45-2,31 (4H, m), 2,17-2,11 (3H, m), 1,80-1,74 (1H, m), 1,47-1,35 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).
164		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, dd, J = 8,2, 1,6 Hz), 7,31-7,11 (15H, m), 4,42 (1H, dd, J = 6,9, 5,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,24 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,8, 6,9 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,8, 5,4 Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,18 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,52-1,38 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

[Tabla 28]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
165		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,31-7,18 (10H, m), 7,14-7,11 (1H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 6,9, 5,4 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,12-3,06 (2H, m), 2,99-2,92 (2H, m), 2,82 (1H, dd, J = 13,8, 6,9 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 5,4 Hz), 2,49-2,42 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,55-1,39 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).
166		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,26 (9H, m), 7,22-7,17 (3H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,53 (1H, dd, J = 7,4, 4,9 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,89 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,13-3,05 (2H, m), 2,98-2,92 (2H, m), 2,86 (1H, dd, J = 13,9, 7,4 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,52-2,42 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,52-1,40 (4H, m), 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz).
167		(CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33-7,09 (13H, m), 7,00 (1H, dd, J = 5,0, 1,0 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 8,0, 5,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,26 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,64 (3H, s), 3,60 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,90 (1H, dd, J = 13,7, 8,0 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 13,7, 5,5 Hz), 2,53-2,38 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,34 (4H, m).
168		(CDCl ₃) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,32-7,11 (11H, m), 6,77 (1H, d, J = 3,7 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,7 Hz), 4,54 (1H, dd, J = 7,0, 5,7 Hz), 4,53 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,91 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,64 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 7,0 Hz), 2,74 (1H, dd, J = 13,7, 5,7 Hz), 2,46 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,33 (4H, m).

[Tabla 29]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
169		(CDCl ₃) δ: 7,85-7,76 (1H, m), 7,31-7,10 (9H, m), 7,07-6,99 (2H, m), 6,73 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 3,3, 1,1 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 6,6, 5,7 Hz), 4,52 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,92 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,64 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 14,8 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 2,90 (4H, s), 2,75 (1H, dd, J = 13,7, 5,7 Hz), 2,51-2,40 (5H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,59-1,35 (4H, m).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
170		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,31-7,23 (7H, m), 7,21-7,12 (8H, m), 4,42 (1H, dd, J = 6,9, 5,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,85 (1H, dd, J = 13,8, 6,9 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,8, 5,4 Hz), 2,49-2,41 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,51-1,38 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,3 Hz).
171		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,33-7,21 (8H, m), 7,16-7,09 (2H, m), 4,45 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,43 (1H, dd, J = 6,9, 5,3 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,60 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 14,0, 6,9 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 14,0, 5,3 Hz), 2,50-2,43 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,53-1,30 (4H, m), 1,29 (9H, s), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).
172		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36-7,21 (9H, m), 7,15-7,07 (2H, m), 7,02-6,94 (4H, m), 4,43 (1H, dd, J = 7,0, 5,3 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,7, 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,7, 5,3 Hz), 2,47 (2H, td, J = 6,9, 3,3 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,55-1,39 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

[Tabla 30]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
173		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,22 (7H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 7,0, 5,1 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 13,8, 7,0 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,8, 5,1 Hz), 2,64-2,53 (2H, m), 2,51-2,40 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,81-1,59 (5H, m), 1,58-1,34 (5H, m), 1,31-1,09 (5H, m), 1,02-0,81 (2H, m).
174		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,22 (7H, m), 7,19 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 6,9, 4,9 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,64 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,88 (1H, dd, J = 14,0, 6,9 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 14,0, 4,9 Hz), 2,64-2,55 (2H, m), 2,54-2,39 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,87-1,68 (3H, m), 1,68-1,32 (10H, m), 1,21-1,01 (2H, m).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
175		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,23 (8H, m), 7,23-7,11 (7H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,91 (4H, s), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 7,0 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 5,5 Hz), 2,52-2,42 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,60-1,33 (4H, m).
176		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,24 (9H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 7,1, 5,0 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,64 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,03-2,88 (4H, m), 2,88 (1H, dd, J = 14,3, 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 14,3, 5,0 Hz), 2,56-2,40 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,63-1,33 (4H, m).

[Tabla 31]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
177		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,23 (11H, m), 6,96-6,90 (4H, m), 4,48 (1H, dd, J = 7,1, 4,9 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,53-2,42 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,59-1,34 (4H, m).
178		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,17 (12H, m), 6,68 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,60 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,2, 4,9 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,89 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,62 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,11-3,04 (2H, m), 2,99-2,92 (2H, m), 2,86 (1H, dd, J = 13,8, 7,2 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,8, 4,9 Hz), 2,54-2,40 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,53-1,35 (4H, m).
179		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55-7,18 (14H, m), 4,54 (1H, dd, J = 7,5, 4,9 Hz), 4,50 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,89 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,64 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,62 (3H, s), 2,90 (1H, dd, J = 13,9, 7,5 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 13,9, 4,9 Hz), 2,56-2,38 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,58-1,28 (4H, m), 1,36 (9H, s).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
180		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,12 (13H, m), 6,92 (1H, dd, J = 8,0, 1,3 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 10,8, 1,3 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 7,1, 4,9 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,90 (4H, s), 2,87 (1H, dd, J = 14,0, 7,1 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 14,0, 4,9 Hz), 2,55-2,38 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,62-1,32 (4H, m).

[Tabla 32]

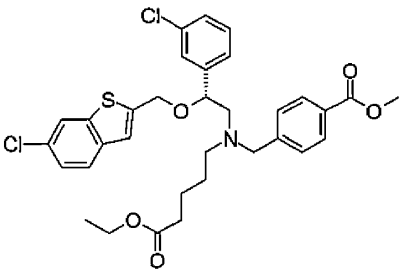
Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
181		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40-7,20 (8H, m), 7,13 (2H, d, J = 1,8 Hz), 4,52 (1H, dd, J = 7,1, 5,1 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (3H, s), 2,90 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 13,9, 5,1 Hz), 2,57-2,40 (2H, m), 2,17 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,57-1,08 (4H, m), 1,29 (18H, s).
182		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,24 (7H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,1 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 7,1, 5,1 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,8, 7,1 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,8, 5,1 Hz), 2,61-2,39 (4H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,65-1,31 (6H, m), 0,93 (9H, d, J = 13,2 Hz).
183		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,31-7,22 (9H, m), 7,17-7,10 (1H, m), 6,97-6,90 (4H, m), 4,42 (2H, dd, J = 7,0, 5,2 Hz), 4,40 (2H, d, J = 11,5 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,64 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,8, 7,0 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,8, 5,2 Hz), 2,47 (2H, td, J = 6,7, 2,5 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,61-1,34 (6H, m).
184		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,37-7,32 (1H, m), 7,29-7,21 (5H, m), 7,17-7,08 (3H, m), 4,48-4,40 (1H, m), 4,44 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,90 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 14,0, 7,0 Hz), 2,67 (1H, dd, J = 14,0, 5,4 Hz), 2,53-2,43 (2H, m), 2,18 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,49-1,23 (4H, m), 1,29 (18H, s).

[Tabla 33]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
185		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,59 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,38-7,26 (9H, m), 7,04-6,96 (4H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,3, 4,9 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,91 (3H, s), 3,77 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (3H, s), 3,63 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 14,0, 7,3 Hz), 2,68 (1H, dd, J = 14,0, 4,9 Hz), 2,49 (2H, td, J = 6,8, 2,7 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,58-1,36 (4H, m).
186		(CDCl ₃) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43-7,19 (8H, m), 4,55 (1H, dd, J = 12,3, 0,7 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 6,9, 4,7 Hz), 4,41 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,64 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 13,9, 7,3 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,9, 4,8 Hz), 2,48 (2H, td, J = 6,8, 2,7 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,59-1,34 (4H, m), 1,42 (9H, s).
187		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,38-7,24 (10H, m), 6,95 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 8,2, 2,4 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 10,8, 2,4 Hz), 4,50 (1H, dd, J = 7,5, 4,8 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,91 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (3H, s), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,8, 7,5 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,8, 4,8 Hz), 2,48 (2H, td, J = 6,7, 3,6 Hz), 2,18 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,57-1,37 (4H, m).
188		(CDCl ₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,29-7,23 (5H, m), 7,16-7,10 (1H, m), 6,66 (2H, dd, J = 10,5, 3,6 Hz), 4,53 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,47 (1H, dd, J = 7,2, 5,4 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 13,8, 7,2 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 5,4 Hz), 2,47 (2H, td, J = 6,9, 2,9 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,53-1,38 (4H, m), 1,36 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz).

[Tabla 34]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
189		(CDCl ₃) δ: 7,88 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,51 (1H, s), 7,28-7,21 (5H, m), 7,16-7,02 (3H, m), 4,67 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,51 (1H, dd, J = 6,3, 5,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,60 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,86 (1H, dd, J = 14,0, 6,3 Hz), 2,65 (1H, dd, J = 14,0, 5,4 Hz), 2,47 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,16 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,05-1,97 (1H, m), 1,53-1,37 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,03-0,96 (2H, m), 0,79-0,72 (2H, m).

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
190		(CDCl ₃) δ: 7,87 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,79 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,32-7,22 (6H, m), 7,15-7,12 (1H, m), 7,06 (1H, s), 4,66 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,48 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,48 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,87 (1H, dd, J = 13,8, 6,6 Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,8, 5,1 Hz), 2,48 (2H, t, J = 6,3 Hz), 2,17 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,53-1,39 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo de Referencia 191 4-[[N-[(2R)-2-(3-Clorofenil)-2-[5-(4-metilfeniloxi)tiófen-2-ilmetoxi]etil]-N-(4-etoxicarbonilbutil)amino]metil]benzoato de metilo

- 5 El Ejemplo de Referencia 84 (37 mg) se disolvió en THF (1,0 mL), se añadió tri-n-butilfosfina (25 µl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió tereftalaldehído de metilo (15 mg) y la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 18 horas. A continuación, se añadieron borohidruro de sodio (5 mg) y metanol (374 µL), y a continuación la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico de 1 mol/L y la solución de reacción se agitó, y a continuación se neutralizó con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 20 a 40%) para producir un producto bruto (un aceite de color amarillo pálido). El producto bruto se disolvió en acetonitrilo (1,0 mL) y se añadieron carbonato de potasio (12 mg) y 5-bromovalerato de metilo (11 µL), y la solución de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 20 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 10 a 30%) para producir el compuesto del título (24 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 10
- 15
- 20 RMN H¹ (CDCl₃) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,27-7,23 (5H, m), 7,14-7,07 (3H, m), 6,98 (2H, d, J = 8,6Hz), 6,58 (1H, d, J = 3,7Hz), 6,32 (1H, d, J = 3,7Hz), 4,47 (1H, d, J = 12,3Hz), 4,47 (1H, dd, J = 6,7,5,3Hz), 4,29 (1H, d, J = 12,3Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,2Hz), 3,60 (1H, d, J = 14,2Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,9,6,7Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,9, 5,3Hz), 2,46 (2H, td, J = 6,8, 2,9Hz), 2,32 (3H, s), 2,18 (2H, t, J = 7,1Hz), 1,53-1,34 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1Hz).

25 Ejemplo de Referencia 192 4-[[N-(4-Metoxicarbonilbutil)-N-[2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil]-2-fluorobenzoato de metilo

- El Ejemplo de Referencia 86 (309 mg) y 2-fluoro-4-formilbenzoato de metilo (164 mg) se disolvieron en THF (3,0 mL), se añadió ácido acético (126 µl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.
- 30 A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (474 mg) y a continuación la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 17 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la solución de reacción se agitó y a continuación se extrajo con cloroformo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 10 a 60%) para proporcionar un producto (156 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto (150 mg) se disolvió en acetonitrilo (2,0 mL), se añadieron carbonato de potasio (83 mg) y se añadió 5-bromovalerato de metilo (67 µL) y la solución de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 2 días. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 6 a 40%) para producir el compuesto del título (120 mg) en forma de un aceite incoloro.
- 35
- 40
- 45 RMN H¹ (CDCl₃): 7,83-7,76 (1H, m), 7,39-7,24 (7H, m), 7,22-7,12 (7H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,1, 4,9Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,5Hz), 3,92 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,7Hz), 3,64 (3H, s), 3,59 (1H, d, J = 14,7Hz), 2,91 (4H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,5, 7,1Hz), 2,66 (1H, dd, J = 13,5, 4,9Hz), 2,55-2,40 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 7,2Hz), 1,60-1,34 (4H, m).

Ejemplo de Referencia 193 4-[[N-(4-Benciloxicarbonil-3,3-dimetilbutil)-N-[2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]-2-feniletíl]amino]metil] benzoato de metilo

El compuesto del título (303 mg) se elaboró en forma de un aceite incoloro del Ejemplo de Referencia 102 (215 mg) y del Ejemplo de Referencia 8 (105 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 101.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,37-7,27 (13H, m), 7,25-7,15 (6H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,2Hz), 5,05 (2H, s), 4,46 (1H, dd, J = 6,0, 4,9Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,7Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,7Hz), 3,90 (3H, s), 3,72 (1H, d, J = 14,5Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,5Hz), 2,89 (4H, s), 2,86 (1H, dd, J = 13,7, 6,0Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,7, 4,9Hz), 2,54-2,48 (2H, m), 2,15 (2H, s), 1,45 (2H, t, J = 8,2Hz), 0,89 (6H, s).

Ejemplo de Referencia 194 4-[[N-(4-Etoxicarbonilbutil)-N-[2-(3-metilfenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]amino]metil]benzoato de metilo

El Ejemplo de Referencia 164 (257 mg) se disolvió en 1,4-dioxano (4,0 mL) y se añadieron ácido metilborónico (72 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio (37 mg), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triosopropilbifenilo (38 mg) y carbonato de potasio (166 mg) en atmósfera de argón, y la solución de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 18 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se filtró con Celite y se lavó con acetato de etilo, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5 a 50% de acetato de etilo/hexano) para producir el compuesto del título (201 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,91 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,30-7,25 (5H, m), 7,23-7,06 (10H, m), 4,45 (1H, dd, J = 7,5, 4,6Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,7Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7Hz), 4,10 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,3Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,3Hz), 2,91 (4H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,9, 7,5Hz), 2,65 (1H, dd, J = 13,9, 4,6Hz), 2,50-2,45 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,17 (2H, t, J = 7,2Hz), 1,56-1,40 (4H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1Hz).

Ejemplo de Referencia 195 4-[[N-(4-etoxicarbonilbutil)-N-[2-(4-metilfenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]amino]metil]benzoato de etilo

El compuesto del título (155 mg) se elaboró en forma de un aceite de color amarillo pálido del Ejemplo de Referencia 145 (230 mg) con un método similar al del Ejemplo de Referencia 194.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,28-7,26 (3H, m), 7,21-7,12 (12H, m), 4,45 (1H, dd, J = 7,1, 4,9Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,5Hz), 4,09 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,90 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 14,5Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5Hz), 2,90 (4H, s), 2,87 (1H, dd, J = 13,6, 7,1Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,6, 4,9Hz), 2,50-2,45 (2H, m), 2,36 (3H, s), 2,17 (2H, t, J = 7,1Hz), 1,48-1,40 (2H, m), 1,23 (3H, t, J = 7,1Hz).

Ejemplo de Referencia 196 4-[[N-[(2R)-2-(3-Cianofenil)-2-[4-(2-feniletíl)enciloxi]etil]-N-(4-etoxicarbonilbutil)amino]metil]benzoato de metilo

El Ejemplo de Referencia 170 (200 mg) se disolvió en DMF (3,0 mL) y se añadieron tris(dibencilidenacetona)dipaladio (57 mg), cianuro de zinc (73 mg) y 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triosopropilbifenilo (37 mg) en atmósfera de argón, y la solución de reacción se agitó a 130°C bajo radiación de microondas durante 2 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se sofocó con una solución acuosa al 28% de amonio y a continuación se extrajo con éter dietílico. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera saturada y a continuación se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo hexano de 15 a 50%) para producir el compuesto del título (167 mg) en forma de un aceite de color amarillo pálido.

RMN H^1 ($CDCl_3$) δ : 7,90 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,61-7,53 (2H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 7,33-7,26 (2H, m), 7,23-7,13 (9H, m), 4,45 (1H, dd, J = 6,7, 5,7Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,5Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,5Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,1Hz), 3,91 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,2Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,2Hz), 2,91 (4H, s), 2,84 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,9, 5,7Hz), 2,48 (2H, td, J = 6,8, 3,1Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,2Hz), 1,54-1,38 (4H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,1Hz).

Los compuestos de los Ejemplos de Referencia 197 y 198 elaborados con un método similar al del Ejemplo de Referencia 196 utilizando los compuestos de los Ejemplos de Referencia 171 y 172 se muestran en la Tabla 35.

[Tabla 35]

Ejemplo de Referencia	Fórmula estructural	RMN H ¹
197		(CDCl ₃) δ: 7,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,61-7,53 (2H, m), 7,49-7,38 (2H, m), 7,35-7,25 (3H, m), 7,20 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,1 Hz), 4,46 (1H, dd, J = 6,7, 5,7 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,74 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,0 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,9, 6,7 Hz), 2,64 (1H, dd, J = 13,9, 5,7 Hz), 2,49 (2H, td, J = 6,8, 1,7 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,2 Hz), 1,52-1,37 (4H, m), 1,29 (9H, s), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz).
198		(CDCl ₃) δ: 7,90 (2H, dd, J = 6,6, 1,8 Hz), 7,61-7,53 (2H, m), 7,49-7,39 (2H, m), 7,37-7,30 (2H, m), 7,24-7,19 (4H, m), 7,11 (1H, tt, J = 7,4, 1,3 Hz), 7,02-6,94 (4H, m), 4,45 (1H, dd, J = 6,7, 5,6 Hz), 4,38 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,25 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,11 (2H, q, J = 7,1 Hz), 3,91 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,57 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,85 (1H, dd, J = 13,8, 6,7 Hz), 2,63 (1H, dd, J = 13,8, 5,6 Hz), 2,49 (2H, td, J = 6,8, 3,2 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7,3 Hz), 1,55-1,41 (4H, m), 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz).

Ejemplo 1 Ácido 4-([N-[2-(4-terc-butilbenciloxi)-2-feniletíl]-N-(4-carboxibutil)amino]metil)benzoico

- 5 El Ejemplo de Referencia 143 (270 mg) se disolvió en metanol (3,0 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 2 mol/L (0,9 mL) y la solución de reacción se agitó a 50°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se ajustó a pH 4 con 2 moles/L de ácido clorhídrico y a continuación se extrajo con una mezcla disolvente de metanol y cloroformo (1:9) y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evaporó a presión reducida, y a continuación el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 2% a 10%) para producir el compuesto del título (234 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.
- 10 RMN H¹ (CD₃OD) δ: 7,99 (2H, d, J = 8,2Hz), 7,49-7,32 (9H, m), 7,25 (2H, d, J = 8,2Hz), 4,69 (1H, dd, J = 9,8,4,9Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,4Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,4Hz), 4,15 (2H, s), 3,22 (1H, dd, J = 13,7,9,8Hz), 3,02 (1H, dd, J = 13,7,4,9Hz), 2,95-2,81 (2H, m), 2,25 (2H, t, J = 7,0Hz), 1,76-1,60 (2H, m), 1,57-1,44 (2H, m), 1,30 (9H, s). ESI-MS encontrado: m/z 518 (M + H)⁺
- 15

Los compuestos de los Ejemplos 2 a 56 elaborados con un método similar al del Ejemplo 1 utilizando los compuestos de los Ejemplos de Referencia correspondientes se muestran en las Tablas 36 a 56.

20

[Tabla 36]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
2		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,34-7,15 (16H, m), 4,54 (1H, dd, J = 7,2, 4,6 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,85 (4H, s), 2,78 (1H, dd, J = 13,7, 7,2 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,7, 4,6 Hz), 2,44-2,41 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,40-1,33 (4H, m).	566

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
3		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,15 (15H, m), 4,55 (1H, dd, J = 7,1, 5,3 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,85 (4H, s), 2,77 (1H, dd, J = 13,7, 7,1 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 13,7, 5,3 Hz), 2,45-2,38 (2H, m), 2,12-2,04 (2H, m), 1,31-1,28 (4H, m).	601
4		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,26-7,20 (15H, m), 4,50-4,47 (1H, m), 4,28 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,21 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,85 (4H, s), 2,76 (1H, dd, J = 14,1, 8,2 Hz), 2,56-2,48 (1H, m), 2,45-2,40 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,12-2,04 (2H, m), 1,38-1,35 (4H, m).	580
5		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,42-7,33 (2H, m), 7,29-7,14 (13H, m), 4,56 (1H, dd, J = 6,6, 5,1 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,60 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,86 (4H, s), 2,76 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 13,7, 5,1 Hz), 2,44-2,35 (2H, m), 1,33-1,25 (4H, m), 1,00 (6H, s).	629

[Tabla 37]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
6		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,14 (15H, m), 4,57 (1H, dd, J = 7,1, 6,8 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,60 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,86 (4H, s), 2,77 (1H, dd, J = 14,0, 7,1 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 14,0, 6,8 Hz), 2,47-2,40 (2H, m), 2,28-2,20 (2H, m), 1,75-1,67 (4H, m), 1,59-1,51 (2H, m), 1,27-1,18 (2H, m).	641

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
7		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,32-7,24 (11H, m), 6,76 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 7,3, 6,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,1 Hz), 4,38 (1H, d, J = 12,1 Hz), 3,68 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,10-3,02 (2H, m), 2,94-2,85 (2H, m), 2,73 (1H, dd, J = 13,4, 7,3 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 13,4, 6,0 Hz), 2,47-2,40 (2H, m), 2,29-2,20 (2H, m), 1,80-1,65 (4H, m), 1,60-1,50 (2H, m), 1,27-1,17 (2H, m).	647
8		(CD ₃ OD) δ: 7,98 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47-7,26 (12H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,6 Hz), 5,07 (2H, s), 4,65 (1H, dd, J = 9,3, 3,8 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,18 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,10 (2H, s), 3,16 (1H, dd, J = 13,8, 9,3 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 13,8, 3,8 Hz), 2,88-2,78 (2H, m), 2,24 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,73-1,57 (2H, m), 1,57-1,43 (2H, m).	568

[Tabla 38]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
9		(CD ₃ OD) δ: 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,28 (7H, m), 7,04-6,96 (3H, m), 4,62 (1H, dd, J = 9,0, 4,0 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,16 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,04 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,7, 9,0 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 4,0 Hz), 2,81-2,68 (6H, m), 2,20 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,83-1,72 (4H, m), 1,67-1,41 (4H, m).	516
10		(CD ₃ OD) δ: 7,97-7,90 (2H, m), 7,46-7,22 (10H, m), 7,15-7,08 (1H, m), 4,62 (1H, dd, J = 9,0, 4,0 Hz), 4,44 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,2 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,7, 9,0 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 4,0 Hz), 2,82-2,68 (2H, m), 2,20 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,66-1,44 (4H, m), 1,29 (9H, s).	518
11		(DMSO-D ₆) δ: 7,82 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,15 (12H, m), 6,74 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 7,3, 4,5 Hz), 4,43 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,09-3,03 (2H, m), 2,93-2,85 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 13,4, 7,3 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 13,4, 4,5 Hz), 2,44-2,37 (2H, m), 1,35-1,28 (4H, m), 1,01 (6H, s).	600

[Tabla 39]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
12		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,41-7,13 (11H, m), 6,75 (1H, d, J = 3,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,0 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 7,0, 5,8 Hz), 4,44 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,38 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,59 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,09-3,03 (2H, m), 2,93-2,86 (2H, m), 2,72 (1H, dd, J = 13,6, 7,0 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,6, 5,8 Hz), 2,43-2,35 (2H, m), 1,32-1,25 (4H, m), 1,01 (6H, s).	635
13		(DMSO-D ₆) δ: 7,83 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39-7,15 (12H, m), 6,74 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 7,4, 4,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,09-3,03 (2H, m), 2,93-2,87 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 13,8, 7,4 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 13,8, 4,8 Hz), 2,47-2,40 (2H, m), 2,29-2,20 (2H, m), 1,79-1,67 (4H, m), 1,62-1,53 (2H, m), 1,27-1,18 (2H, m).	612
14		(CD ₃ OD) δ: 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,43-7,30 (5H, m), 7,23-7,09 (11H, m), 4,64 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,2 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,99 (2H, s), 3,11 (1H, dd, J = 13,7, 8,8 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,7, 3,8 Hz), 2,88 (4H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,23 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,67-1,43 (4H, m).	584

[Tabla 40]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
15		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,34-7,28 (8H, m), 7,21-7,14 (8H, m), 4,53 (1H, dd, J = 7,5, 4,8 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,85 (4H, s), 2,79 (1H, dd, J = 13,6, 7,5 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 13,6, 4,8 Hz), 2,41 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,10 (2H, t, J = 7,5 Hz), 1,39-1,11 (6H, m).	580
16		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,13 (16H, m), 4,54 (1H, dd, J = 6,5, 5,2 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,86 (4H, s), 2,79 (1H, dd, J = 13,7, 6,5 Hz), 2,56 (1H, dd, J = 13,7, 5,2 Hz), 2,45-2,38 (2H, m), 1,35-1,27 (4H, m), 1,01 (6H, s).	594

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
17		(DMSO-D ₆) δ: 7,82 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,39-7,14 (16H, m), 4,55 (1H, dd, J = 7,2, 4,8 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,64 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,86 (4H, s), 2,79 (1H, dd, J = 13,5, 7,2 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,5, 4,8 Hz), 2,48-2,41 (2H, m), 2,27-2,18 (2H, m), 1,77-1,54 (6H, m), 1,29-1,21 (2H, m).	606
18		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,36-7,14 (16H, m), 4,54 (1H, dd, J = 8,3, 4,9 Hz), 4,32 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,24 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,72 (1H, d, J = 14,9 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,9 Hz), 2,85 (4H, s), 2,76 (1H, dd, J = 15,3, 8,3 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 15,3, 4,9 Hz), 2,48-2,42 (2H, m), 2,01 (2H, s), 1,48-1,40 (2H, m), 0,85 (6H, s).	594

[Tabla 41]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
19		(CD ₃ OD) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,24-7,08 (9H, m), 7,05 (1H, dd, J = 3,6, 1,2 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 4,9, 3,6 Hz), 4,86 (1H, dd, J = 9,3, 5,4 Hz), 4,47 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,85 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,9, 9,3 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 2,88 (4H, s), 2,65 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,63-1,42 (4H, m).	572
20		(CD ₃ OD) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,24-7,08 (9H, m), 6,83 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 3,5, 1,1 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 8,4, 4,6 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,26 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 13,7, 8,4 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,7, 4,6 Hz), 2,88 (4H, s), 2,71 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,46 (3H, d, J = 1,1 Hz), 2,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,65-1,43 (4H, m).	586
21		(CD ₃ OD) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,35-7,08 (12H, m), 7,03 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 7,8 Hz), 3,71 (2H, s), 2,84 (4H, s), 2,82-2,77 (3H, m), 2,51 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,45-2,23 (2H, m), 2,15 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,10-1,97 (1H, m), 1,84-1,72 (1H, m), 1,51-1,38 (4H, m).	564

[Tabla 42]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
22		(DMSO-D ₆) δ: 7,79 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,40-7,13 (15H, m), 4,56 (1H, dd, J = 6,8, 6,0 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,26 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,60 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,85 (4H, s), 2,76 (1H, dd, J = 13,2, 6,8 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,2, 6,0 Hz), 2,44-2,37 (2H, m), 2,10-2,05 (2H, m), 1,38-1,31 (4H, m).	601
23		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,30-7,05 (15H, m), 4,49 (1H, dd, J = 7,8, 6,8 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,9 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,85 (4H, s), 2,76 (1H, dd, J = 14,0, 7,8 Hz), 2,52 (1H, dd, J = 14,0, 6,8 Hz), 2,46-2,38 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,12-2,05 (2H, m), 1,40-1,33 (4H, m).	580
24		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,43-7,14 (11H, m), 6,76 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,60 (1H, dd, J = 6,9, 5,4 Hz), 4,45 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,09-3,02 (2H, m), 2,94-2,85 (2H, m), 2,74 (1H, dd, J = 13,3, 6,9 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,3, 5,4 Hz), 2,45-2,38 (2H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 1,39-1,31 (4H, m).	607

[Tabla 43]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
25		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,37-7,12 (12H, m), 6,73 (1H, d, J = 3,3 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,3 Hz), 4,57 (1H, dd, J = 7,1, 5,4 Hz), 4,42 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,34 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,71 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,09-3,01 (2H, m), 2,93-2,84 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 13,9, 7,1 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 13,9, 5,4 Hz), 2,46-2,38 (2H, m), 2,13-2,03 (2H, m), 1,41-1,32 (4H, m).	572

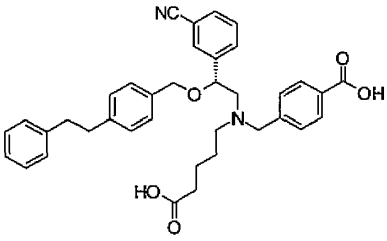
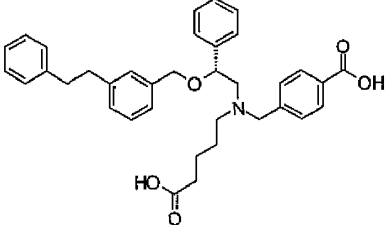
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
26		(CD ₃ OD) δ: 7,96 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,48-7,35 (4H, m), 7,25-7,04 (10H, m), 4,76 (1H, dd, J = 9,0, 3,9 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,24 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,02 (2H, s), 3,19 (1H, dd, J = 14,0, 9,0 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 14,0, 3,9 Hz), 2,89 (4H, s), 2,82-2,71 (2H, m), 2,23 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,69-1,43 (4H, m).	572
27		(CD ₃ OD) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,33 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,25-7,08 (9H, m), 6,85 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,8 Hz), 4,67 (1H, dd, J = 7,0, 5,5 Hz), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,81 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,73 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,9, 7,0 Hz), 2,89 (4H, s), 2,79 (1H, dd, J = 13,9, 5,5 Hz), 2,60-2,52 (2H, m), 2,19 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,57-1,43 (4H, m).	606

[Tabla 44]

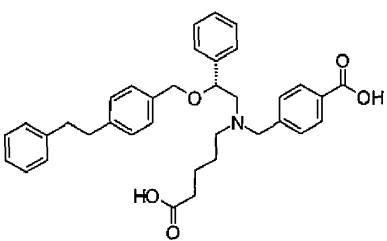
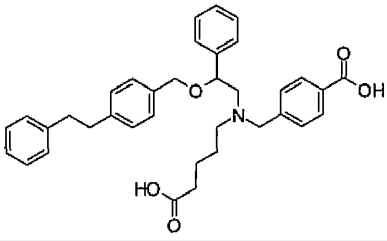
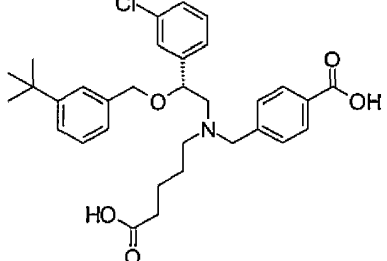
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
28		(CD ₃ OD) δ: 7,76 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,25-7,17 (4H, m), 7,17-7,05 (7H, m), 6,83 (1H, d, J = 3,4 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 3,4, 1,2 Hz), 4,74 (1H, dd, J = 7,8, 5,0 Hz), 4,48 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,89 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,82 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,06 (1H, dd, J = 13,6, 7,8 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,6, 5,0 Hz), 2,89 (4H, s), 2,65 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,46 (3H, d, J = 1,2 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6,7 Hz), 1,62-1,43 (4H, m).	604

[Tabla 45]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
29		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,41-7,14 (15H, m), 4,58 (1H, dd, J = 6,6, 5,2 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,8 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,8 Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,86 (4H, s), 2,78 (1H, dd, J = 13,7, 6,6 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 13,7, 5,2 Hz), 2,46-2,40 (2H, m), 2,13-2,05 (2H, m), 1,40-1,33 (4H, m).	601	-29,9 (c=0,25, MeOH)

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
30		(DMSO-D ₆) δ: 7,82-7,68 (4H, m), 7,64 (1H, d, J = 7,9 Hz), 7,59-7,52 (1H, m), 7,29-7,14 (11H, m), 4,64 (1H, dd, J = 6,8, 5,9 Hz), 4,33 (1H, d, J = 12,0 Hz), 4,29 (1H, d, J = 12,0 Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,5 Hz), 2,86 (4H, s), 2,80 (1H, dd, J = 13,7, 6,8 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 13,7, 5,9 Hz), 2,45-2,37 (2H, m), 2,11-2,04 (2H, m), 1,37-1,30 (4H, m).	591	-23,9 (c=0,26, MeOH)
31		(CD ₃ OD) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,11 (16H, m), 4,61 (1H, dd, J = 9,0, 3,8 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,05 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,6, 9,0 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 13,6, 3,8 Hz), 2,87 (4H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,67-1,43 (4H, m).	566	-20,8 (c=0,25, CHCl ₃)

[Tabla 46]

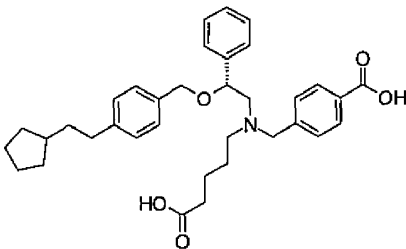
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
32		(CD ₃ OD) δ: 7,98-7,91 (2H, m), 7,42-7,27 (7H, m), 7,24-7,06 (9H, m), 4,62 (1H, dd, J = 8,9, 3,9 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,21 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,8, 8,9 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 13,8, 3,9 Hz), 2,88 (4H, s), 2,76 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,70-1,40 (4H, m).	566	-32,6 (c=0,57, CHCl ₃)
33		(CD ₃ OD) δ: 8,05-7,92 (2H, m), 7,52-7,27 (7H, m), 7,27-7,05 (9H, m), 4,65 (1H, dd, J = 9,4, 3,2 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,10 (2H, s), 3,18 (1H, dd, J = 13,7, 9,4 Hz), 2,98 (1H, dd, J = 13,7, 3,2 Hz), 2,94-2,78 (6H, m), 2,24 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,73-1,58 (2H, m), 1,58-1,44 (2H, m).	566	+34,0 (c=0,59, CHCl ₃)
34		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,23 (9H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,59 (1H, dd, J = 7,0, 4,9 Hz), 4,35 (2H, s), 3,72 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,4 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,7, 7,0 Hz), 2,59 (1H, dd, J = 13,7, 4,9 Hz), 2,48-2,41 (2H, m), 2,12-2,05 (2H, m), 1,40-1,33 (4H, m), 1,24 (9H, s).	553	-23,8 (c=0,32, MeOH)

[Tabla 47]

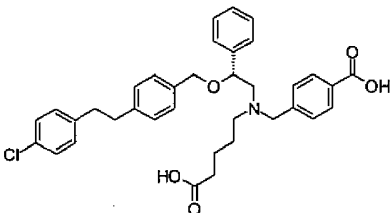
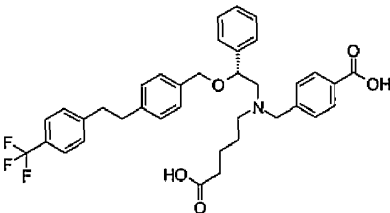
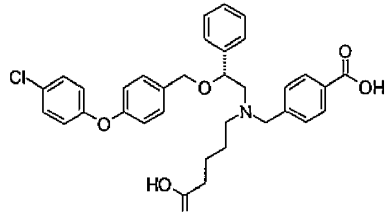
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
35		(DMSO-D ₆) δ: 7,81-7,53 (6H, m), 7,32-7,22 (5H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,0 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 7,0, 5,4 Hz), 4,36 (2H, s), 3,72 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,64 (1H, d, J = 14,8 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 13,5, 7,0 Hz), 2,62 (1H, dd, J = 13,5, 5,4 Hz), 2,47-2,40 (2H, m), 2,11-2,04 (2H, m), 1,37-1,29 (4H, m), 1,24 (9H, s).	543	-17,4 (c=0,14, MeOH)
36		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,26 (10H, m), 7,17-7,11 (1H, m), 7,01-6,94 (4H, m), 4,61 (1H, dd, J = 6,4, 5,0 Hz), 4,33 (2H, s), 3,71 (1H, d, J = 14,2 Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,2 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,7, 6,4 Hz), 2,57 (1H, dd, J = 13,7, 5,0 Hz), 2,47-2,40 (2H, m), 2,13-2,06 (2H, m), 1,41-1,33 (4H, m).	589	-21,1 (c=0,12, MeOH)
37		(DMSO-D ₆) δ: 7,82-7,70 (4H, m), 7,65 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59-7,53 (1H, m), 7,42-7,35 (2H, m), 7,32 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,10 (1H, m), 7,00-6,95 (4H, m), 4,67 (1H, dd, J = 6,2, 5,9 Hz), 4,34 (2H, s), 3,71 (1H, d, J = 14,3 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,3 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 13,8, 6,2 Hz), 2,60 (1H, dd, J = 13,8, 5,9 Hz), 2,46-2,39 (2H, m), 2,12-2,05 (2H, m), 1,38-1,31 (4H, m).	579	-15,5 (c=0,17, MeOH)

[Tabla 48]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
38		(CD ₃ OD) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43-7,30 (7H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 9,3, 3,9 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,21 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,99 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,12 (1H, dd, J = 13,7, 9,3 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 13,7, 3,9 Hz), 2,83-2,71 (2H, m), 2,64-2,58 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,40 (11H, m), 1,31-1,09 (4H, m), 1,03-0,83 (2H, m).	572	-40,0 (c=0,33, MeOH)

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
39		(CD ₃ OD) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,30 (7H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,2 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 9,2, 3,7 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,21 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,05 (1H, d, J = 14,6 Hz), 4,00 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,13 (1H, dd, J = 13,7, 9,2 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 13,7, 3,7 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,84-1,41 (13H, m), 1,22-1,02 (2H, m).	558	-44,0 (c=0,23, MeOH)

[Tabla 49]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
40		(CD ₃ OD) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45-7,29 (7H, m), 7,26-7,06 (8H, m), 4,62 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,04 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,4 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,9, 8,8 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 13,9, 3,8 Hz), 2,89 (4H, s), 2,81-2,72 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,71-1,41 (4H, m).	600	-40,3 (c=0,25, MeOH)
41		(CD ₃ OD) δ: 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,44-7,28 (9H, m), 7,22 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 7,9 Hz), 4,61 (1H, dd, J = 8,6, 3,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,03 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,98 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,16-2,85 (6H, m), 2,81-2,71 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,69-1,42 (4H, m).	634	-30,9 (c=0,27, MeOH)
42		(CD ₃ OD) δ: 7,85 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,36-7,17 (11H, m), 6,92-6,79 (4H, m), 4,55 (1H, dd, J = 8,6, 3,8 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,18 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,89 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,01 (1H, dd, J = 13,7, 8,6 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 13,7, 3,8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,13 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,64-1,34 (4H, m).	588	-34,7 (c=0,32, MeOH)

[Tabla 50]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
43		(CD ₃ OD) δ: 8,03 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,45-7,33 (5H, m), 7,24-7,10 (5H, m), 6,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,76 (1H, dd, J = 9,8, 3,3 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,36 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,20 (2H, s), 3,24 (1H, dd, J = 13,7, 9,8 Hz), 3,13 - 3,02 (3H, m), 2,99-2,83 (4H, m), 2,27 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,76-1,66 (2H, m), 1,58-1,48 (2H, m).	572	-57,9 (c=0,33, MeOH)
44		(CD ₃ OD) δ: 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,55 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,28 (10H, m), 4,70 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,49 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,9 Hz), 4,04 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,98 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,7, 8,8 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,7, 3,8 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,69 - 1,44 (4H, m), 1,34 (9H, s).	612	-32,8 (c=0,29, MeOH)

[Tabla 51]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
45		(CD ₃ OD) δ: 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,45-7,07 (13H, m), 6,97 (1H, dd, J = 7,8, 1,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,1, 1,5 Hz), 4,66 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,43 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,6 Hz), 4,02 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,97 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,9, 8,8 Hz), 2,90 (4H, s), 2,88 (1H, dd, J = 13,9, 3,8 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,20 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,69-1,42 (4H, m).	584	-33,5 (c=0,33, MeOH)
46		(CD ₃ OD) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,43-7,28 (8H, m), 7,14 (2H, d, J = 1,8 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 8,8, 3,8 Hz), 4,46 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,28 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,04 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,5 Hz), 3,09 (1H, dd, J = 13,8, 8,8 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,8, 3,8 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,19 (2H, t, J = 7,1 Hz), 1,67-1,43 (4H, m), 1,29 (18H, s).	574	-38,5 (c=0,29, MeOH)

[Tabla 52]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
47		(CD ₃ OD) δ: 7,94 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,44-7,28 (7H, m), 7,22 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,4 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 9,0, 3,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,21 (1H, d, J = 11,3 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,97 (1H, d, J = 13,6 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 13,6, 9,0 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,6, 3,8 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,63-2,51 (2H, m), 2,21 (2H, t, J = 7,0 Hz), 1,68-1,39 (6H, m), 0,96 (9H, s).	546	-45,2 (c=0,38, MeOH)
48		(CD ₃ OD) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36-7,29 (9H, m), 7,22 (1H, dt, J = 6,7, 1,8 Hz), 6,98-6,91 (4H, m), 4,57 (1H, dd, J = 7,8, 4,8 Hz), 4,41 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,30 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,88 (1H, d, J = 13,8 Hz), 3,79 (1H, d, J = 13,8 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,8, 7,8 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,8, 4,8 Hz), 2,64 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,20 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,58-1,47 (4H, m).	622	-20,0 (c=0,28, MeOH)

[Tabla 53]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
49		(CD ₃ OD) δ: 7,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,40-7,25 (6H, m), 7,20 (1H, dt, J = 6,5, 1,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 1,8 Hz), 4,56 (1H, dd, J = 7,7, 4,6 Hz), 4,45 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,31 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,90 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,81 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,95 (1H, dd, J = 13,6, 7,7 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,6, 4,6 Hz), 2,62 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,18 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,55-1,44 (4H, m), 1,29 (18H, s).	608	-30,3 (c=0,27, MeOH)
50		(CD ₃ OD) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,68 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,45-7,26 (9H, m), 7,10-6,99 (4H, m), 4,62 (1H, dd, J = 8,4, 3,8 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,92 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,07 (1H, dd, J = 13,7, 8,4 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 13,7, 3,8 Hz), 2,74 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,68-1,46 (4H, m).	579	-22,6 (c=0,36, MeOH)

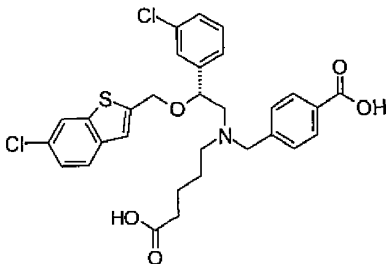
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
51		(CD ₃ OD) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,47-7,25 (8H, m), 4,64 (1H, dd, J = 8,3, 3,8 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,87 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,00 (1H, dd, J = 13,9, 8,3 Hz), 2,79 (1H, dd, J = 13,9, 3,8 Hz), 2,69 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,22 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,61-1,49 (4H, m), 1,40 (9H, s).	525	-41,2 (c=0,36, MeOH)

[Tabla 54]

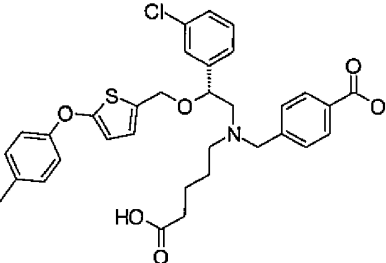
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
52		(CD ₃ OD) δ: 7,93 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,43-7,27 (10H, m), 6,99 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,2, 2,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,0, 2,5 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 8,7, 3,9 Hz), 4,42 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,35 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,00 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,93 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,05 (1H, dd, J = 13,8, 8,7 Hz), 2,84 (1H, dd, J = 13,8, 3,9 Hz), 2,74 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,21 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,67-1,44 (4H, m).	606	-26,4 (c=0,31, MeOH)
53		(CD ₃ OD) δ: 7,92 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,38-7,28 (5H, m), 7,21 (1H, dt, J = 6,7, 1,7 Hz), 6,73 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,64 (1H, dd, J = 8,1, 4,6 Hz), 4,54 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,92 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,83 (1H, d, J = 13,7 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,8, 8,1 Hz), 2,78 (1H, dd, J = 13,8, 4,6 Hz), 2,65 (2H, t, J = 6,4 Hz), 2,20 (2H, t, J = 6,6 Hz), 1,55-1,50 (4H, m), 1,34 (9H, s).	559	-49,1 (c=0,10, MeOH)

[Tabla 55]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
54		(CD ₃ OD) δ: 7,86 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,54 (1H, s), 7,37-7,18 (6H, m), 7,11 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J = 8,2, 1,3 Hz), 4,67 (1H, d, J = 12,6 Hz), 4,65 (1H, dd, J = 7,6, 4,9 Hz), 4,52 (1H, d, J = 12,6 Hz), 3,86 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,77 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,96 (1H, dd, J = 13,7, 7,6 Hz), 2,76 (1H, dd, J = 13,7, 4,9 Hz), 2,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,15 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,05-1,96 (1H, m), 1,52-1,45 (4H, m), 1,01-0,95 (2H, m), 0,77-0,70 (2H, m).	593	-62,6 (c=0,51, MeOH)

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
55		(CD ₃ OD) δ: 7,89-7,84 (3H, m), 7,69 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,34-7,28 (6H, m), 7,25-7,20 (1H, m), 7,18 (1H, s), 4,66 (1H, d, J = 12,8 Hz), 4,62 (1H, dd, J = 7,5, 5,0 Hz), 4,57 (1H, d, J = 12,8 Hz), 3,85 (1H, d, J = 13,9 Hz), 3,76 (1H, d, J = 13,9 Hz), 2,94 (1H, dd, J = 13,8, 7,5 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 13,8, 5,0 Hz), 2,61 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,17 (2H, t, J = 6,8 Hz), 1,53-1,46 (4H, m).	587	-49,0 (c=0,51, MeOH)

[Tabla 56]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
56		(CD ₃ OD) δ: 7,91 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,36-7,27 (5H, m), 7,21 (1H, dt, J = 6,5, 1,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 3,8 Hz), 6,34 (1H, d, J = 3,8 Hz), 4,63 (1H, dd, J = 7,7, 4,8 Hz), 4,50 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,35 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,89 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,79 (1H, d, J = 14,1 Hz), 2,93 (1H, dd, J = 13,8, 7,7 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 13,8, 4,8 Hz), 2,62 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,29 (3H, s), 2,19 (2H, t, J = 6,3 Hz), 1,55-1,47 (4H, m).	609	-41,0 (c=0,96, MeOH)

5 Ejemplo 57 Ácido 4-[[N-(4-carboxi-3,3-dimetilbutil)-N-[2-(3-clorofenil)-2-[4-(2-feniletíl)benxiloxi]etil]amino]metil]benzoico

El Ejemplo de Referencia 115 (206 mg) se disolvió en THF (2,0 mL), se añadió ácido acético (57 µl) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A continuación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (254 mg) y a continuación la solución de reacción se agitó a la misma temperatura durante 19 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato de sodio y la solución de reacción se agitó y a continuación se extrajo con acetato de etilo. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 10 a 40%) para producir el producto (292 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto (285 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de metanol y THF (3:1, 4,0 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio 2,5 mol/L (0,9 mL) y la solución de reacción se agitó a 60°C durante 3 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico de 1 mol/L y a continuación se extrajo con cloroformo. El disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (5% a 15% de metanol/cloroformo) para producir el compuesto del título (199 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco. RMN H¹ (DMSO-D₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,41-7,14 (15H, m), 4,55 (1H, dd, J = 6,5, 5,3Hz), 4,34 (1H, d, J = 11,7Hz), 4,27 (1H, d, J = 11,7Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,5Hz), 3,63 (1H, d, J = 14,5Hz), 2,85 (4H, s), 2,78 (1H, dd, J = 13,3, 6,5Hz), 2,56 (1H, dd, J = 13,3, 5,3Hz), 2,48-2,42 (2H, m), 2,01 (2H, s), 1,45-1,38 (2H, m), 0,85 (6H, s). ESI-MS encontrado: m/z 629 (M + H)⁺

25 Los compuestos de los Ejemplos 58 y 59 elaborados con un método similar al del Ejemplo 57 utilizando los compuestos de los Ejemplos de Referencia correspondientes se muestran en la Tabla 57.

[Tabla 57]

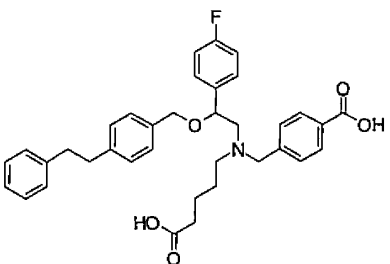
Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
58		(DMSO-D ₆) δ: 7,81 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,15 (11H, m), 6,76 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 3,5 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 6,9, 5,5 Hz), 4,45 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,38 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,70 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,62 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,09-3,01 (2H, m), 2,93-2,85 (2H, m), 2,75 (1H, dd, J = 13,7, 6,9 Hz), 2,54 (1H, dd, J = 13,7, 5,5 Hz), 2,48-2,43 (2H, m), 2,02 (2H, s), 1,45-1,36 (2H, m), 0,86 (6H, s).	635
59		(DMSO-D ₆) δ: 7,82 (2H, d, J = 7,7 Hz), 7,36-7,15 (12H, m), 6,74 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,68 (1H, d, J = 3,2 Hz), 4,58 (1H, dd, J = 6,8, 5,3 Hz), 4,43 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,35 (1H, d, J = 12,3 Hz), 3,72 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,8 Hz), 3,09-3,02 (2H, m), 2,92-2,85 (2H, m), 2,76 (1H, dd, J = 13,7, 6,8 Hz), 2,55 (1H, dd, J = 13,7, 5,3 Hz), 2,02 (2H, s), 1,47-1,40 (2H, m), 0,90-0,83 (8H, m).	600

Ejemplo 60 Ácido 4 - {[N-(4-carboxibutil)-N-[2-[3-(2-feniletíl) benciloxi]-2-feniletíl]amino]metil]benzoico

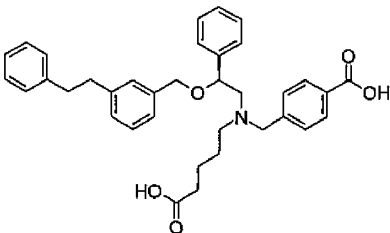
- 5 El Ejemplo de Referencia 105 (230 mg) se disolvió en acetonitrilo (6,0 mL) y se añadieron carbonato de potasio (199 mg), 5-bromovalerato de metilo (167 µl) y yoduro de sodio (22 mg), y la solución de reacción se agitó y se calentó a reflujo durante 23 horas. La solución de reacción se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se evaporó a presión reducida. A continuación, el residuo se suspendió en agua y la suspensión se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/hexano de 10 a 50%) para producir el producto (258 mg) en forma de un aceite incoloro. El producto (250 mg) se disolvió en una mezcla disolvente de metanol y THF (3:1, 5,0 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido de sodio de 1 mol/L (2,5 mL) y la solución de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se ajustó a pH 4 con ácido clorhídrico de 1 mol/L y a continuación se extrajo con una mezcla disolvente de metanol y cloroformo (1:9). La capa orgánica combinada se secó sobre sulfato de sodio anhidro, y a continuación el disolvente se evaporó a presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (metanol/cloroformo de 5% a 15%) para producir el compuesto del título (208 mg) en forma de una sustancia amorfa de color blanco.
- 10 RMN H¹ (DMSO-D₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,1Hz), 7,35-7,08 (16H, m), 4,55 (1H, dd, J = 7,1, 5,5Hz), 4,32 (1H, d, J = 11,9Hz), 4,26 (1H, d, J = 11,9Hz), 3,73 (1H, d, J = 14,6Hz), 3,65 (1H, d, J = 14,6Hz), 2,83 (4H, s), 2,80 (1H, dd, J = 13,0, 7,1Hz), 2,57 (1H, dd, J = 13,0, 5,5Hz), 2,46-2,40 (2H, m), 2,10-2,06 (2H, m), 1,40-1,34 (4H, m). ESI-MS encontrado: m/z 566 (M + H)⁺
- 15
- 20

- 25 Los compuestos de los Ejemplos 61 y 62 elaborados con un método similar al del Ejemplo 60 utilizando los compuestos de los Ejemplos de Referencia correspondientes se muestran en las Tablas 58 y 59.

[Tabla 58]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺
61		(DMSO-D ₆) δ: 7,80 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,33-7,12 (15H, m), 4,55 (1H, dd, J = 7,0, 5,8 Hz), 4,29 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,23 (1H, d, J = 11,7 Hz), 3,69 (1H, d, J = 14,6 Hz), 3,61 (1H, d, J = 14,6 Hz), 2,84 (4H, s), 2,76 (1H, dd, J = 13,7, 7,0 Hz), 2,53 (1H, dd, J = 13,7, 5,8 Hz), 2,44-2,37 (2H, m), 2,11-2,04 (2H, m), 1,39-1,28 (4H, m).	584

[Tabla 59]

Ejemplo	Fórmula estructural	RMN H ¹	ESI-MS (M+H) ⁺	Ángulo de rotación [α] _D
62		(CD ₃ OD) δ: 7,95 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,41-7,07 (16H, m), 4,62 (1H, dd, J = 8,9, 3,8 Hz), 4,40 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,22 (1H, d, J = 11,4 Hz), 4,06 (1H, d, J = 13,5 Hz), 4,03 (1H, d, J = 13,5 Hz), 3,11 (1H, dd, J = 13,8, 8,9 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 13,8, 3,8 Hz), 2,87 (4H, s), 2,77 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,20 (2H, t, J = 6,9 Hz), 1,65-1,45 (4H, m).	566	+26.4 (c=0,25, CHCl ₃)

- 5 El compuesto de la presente invención se sometió a ensayo para determinar el efecto de activación de sGC de acuerdo con los ejemplos de ensayo descritos a continuación.

[Ejemplo de ensayo 1] Efecto máximo del efecto de activación de sGC sGC

- 10 Para el ensayo, se utilizaron células de ovario de hámster chino (células CHO-K1) que expresan de manera estable las subunidades α y β de sGC humana y el canal activado por nucleótidos cíclicos de ratón (CNGA2).

Las células CHO-K1 que expresan de forma estable sGC humana y CNGA2 de ratón se cultivaron a 37°C en medio F-12 que contenía suero fetal bovino (FBS) al 10% (v/v), penicilina (100 U/mL), estreptomycin (100 µg/mL), G418 (250 µg/mL) y Zeocina (250 µg/mL). Las células se suspendieron en un medio de cultivo, se sembraron en una placa de 96 pocillos y a continuación se cultivaron a 37°C durante 24 horas. Las células se lavaron con el tampón de ensayo 1 (140 mmoles/L de cloruro de sodio, 5 mmoles/L de cloruro de potasio, 0,5 mmoles/L de cloruro de magnesio, 0,01 mmoles/L de cloruro de calcio, 10 mmoles/L de glucosa, 0,4 mmoles/L de sulfato de magnesio, 10 mmoles/L de ácido 4-(2-hidroxietil)piperazin-1-iletanosulfónico y 125 µmoles/L de sulfinpirazona, pH 7,4), y a continuación se añadieron una solución que contiene Fura2-AM, un indicador de Ca²⁺ fluorescente, en el tampón de ensayo 1 a una concentración de 5 µmoles/L, como solución indicadora, y se cultivaron a 37°C durante 60 minutos. El medio de cultivo se eliminó y las células se lavaron con tampón de ensayo 1 y a continuación se añadió una solución que contenía el compuesto de ensayo y se cultivaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se colocó una placa en un fluorómetro (FlexStation II, Molecular Devices) y se determinó la concentración de calcio intracelular como la razón de intensidad fluorescente, obtenida de la medición utilizando 340 nm y 380 nm como longitud de onda de excitación y 510 nm como longitud de onda de detección.

La solución del compuesto de ensayo se preparó disolviendo cada compuesto de ensayo en DMSO a 10 mmoles/L, y a continuación diluyendo la solución para la concentración de prueba a 10 µmoles/L con tampón de ensayo 2 (140 mmoles/L de cloruro de sodio, 5 mmoles/L de cloruro de potasio, 0,5 mmoles/L de cloruro de magnesio, 1 mmol/L de cloruro de calcio, 10 mmoles/L de glucosa, 0,4 mmoles/L de sulfato de magnesio, 10 mmoles/L de ácido 4-(2-hidroxietil) piperazin-1-iletanosulfónico, 125 µmoles/L de sulfinpirazona, 100 µmoles/L de isobutil metil xantina y 10 µmoles/L de 1H-[1,2,4]-oxadiazol[4,3-a]quinoxalin-1-ona (de aquí en adelante, ODQ), pH 7.4). La evaluación en ausencia de ODQ se realizó de manera similar, excepto que no se añadió ODQ al tampón de ensayo 2. Como

solución de control, se utilizó una solución de DMSO en lugar de la solución del compuesto de ensayo.

La actividad del compuesto de ensayo definida como la tasa de aumento de actividad de sGC (%) en el momento de añadir la solución del compuesto de ensayo con respecto a la actividad de sGC en el momento de añadir la solución de control, se calculó dividiendo la razón de intensidad fluorescente en el momento de añadir el compuesto de ensayo por la razón de intensidad fluorescente de la solución de control y restar la actividad de sGC en el momento de añadir la solución de control (100%).

Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 60.

[Tabla 60]

Compuesto de ensayo (Núm. de Ejemplo)	Emax (%)	
	ODQ- (Dependiente de hemo)	ODQ+ (Independiente de hemo)
2	130,0	102,0
10	102,6	141,0
15	89,1	87,7
16	92,4	132,0
18	96,2	129,0
19	114,3	122,0
22	105,5	115,0
23	131,6	113,0
24	150,4	132,0
25	129,7	114,0
26	92,6	110,0
27	186,8	118,0
28	98,0	114,0
29	98,2	110,0
30	83,4	129,0
32	127,5	87,7
34	82,3	125,0
39	148,4	142,0
40	127,4	120,0
42	142,6	127,0
43	108,3	124,0
45	109,1	123,0
46	160,6	108,0
60	110,1	88,9
Cinaciguat	53,0	86,0

Si se activa sGC en este ensayo, la concentración intracelular de cGMP aumenta y, en consecuencia, la concentración de Ca^{2+} intracelular aumenta con la apertura de CNGA2. En consecuencia, la activación de sGC se puede medir como el cambio de concentración de Ca^{2+} en la célula. ODQ es un oxidante específico para un átomo de hierro que se une al grupo hemo, y el átomo de hierro del grupo hemo se oxida en presencia de ODQ, por lo que no se produce la activación de sGC dependiente del grupo hemo. Por consiguiente, es posible evaluar el efecto de activación de sGC máximo, incluida la activación dependiente de hemo en ausencia de ODQ, y también es posible evaluar el efecto de activación de sGC independiente de hemo en presencia de ODQ. Paralelamente, en cualquier caso, utilizando cualquier compuesto de ensayo (incluido el uso de Cinaciguat como ejemplo comparativo), la actividad de sGC mostró el valor máximo constante a 10 μ moles/L o mayor concentración en presencia y ausencia

de ODQ. De acuerdo con este resultado, el valor de actividad a 10 $\mu\text{moles/L}$ se definió como la capacidad para maximizar la actividad de sGC (E_{max}) de cada compuesto de ensayo.

5 Como se muestra en la Tabla 60, se reveló que cualquier compuesto de la presente invención aumenta notablemente la actividad de sGC en presencia de ODQ, y es un activador de sGC directo, independiente de hemo. Adicionalmente, se reveló que el compuesto de la presente invención muestra E_{max} más alta en comparación con Cinaciguat en presencia o ausencia de ODQ, y muestra un efecto de activación de sGC más excelente en comparación con Cinaciguat.

10 [Ejemplo de prueba 2] Evaluación de la actividad de relajación de los vasos sanguíneos

15 Un compuesto representativo de la presente invención se analizó para determinar la actividad de relajación de los vasos sanguíneos de acuerdo con el Ejemplo de Ensayo descrito a continuación. En el ensayo, una rata (macho, SD) fue flebotomizada desde la parte superior del corazón bajo anestesia con pentobarbital (30 mg/kg), y se extrajo la aorta ventral. El tejido conectivo que se adhiere alrededor del vaso sanguíneo en la aorta ventral se eliminó en una solución de Krebs-Henseleit enfriada con hielo (solución de KH) (118 mmoles/L de cloruro de sodio, 4,7 mmoles/L de cloruro de potasio, 1,2 mmoles/L de sulfato de magnesio, 1,2 mmoles/L de dihidrogenofosfato de potasio, 25 mmoles/L de hidrogenocarbonato de sodio, 2,5 mmoles/L de cloruro de calcio y 10 mmoles/L de glucosa, pH 7,4). A continuación, se preparó un espécimen anular de 2 mm de longitud y se fijó en un baño de órganos de 5 mL cargado con la solución de KH. La solución de KH se mantuvo a 37°C, y se ventiló con un gas mixto de 95% O_2 y 5% de CO_2 . La muestra se estabilizó con 1 g de la tensión de reposo durante 1 hora. Paralelamente, la solución de KH se cambió dos veces. La tensión de la muestra se registró con un registrador multicanal a través de un cabezal y un amplificador. Después de la estabilización de la muestra, se indujo la contracción con 1 $\mu\text{mol/L}$ de fenilefrina (Phe) y se llevó a cabo la administración acumulativa de cada compuesto (0,001, 0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 1000, 10000 nmoles/L). En el caso de la evaluación en el momento de contener ODQ, se añadieron 10 $\mu\text{mol/L}$ de ODQ 10 minutos antes de la administración de Phe, y se realizó una evaluación similar.

25 El valor de CE_{50} se calculó mediante un modelo logístico de cuatro parámetros con Assay Explorer (Accelrys, Inc.). Paralelamente, la solución del compuesto de ensayo se preparó disolviendo el compuesto en DMSO para preparar soluciones con la concentración de cada compuesto de ensayo 1000 veces más alta que la concentración final.

30 Los resultados del ensayo se muestran en la Tabla 61.

[Tabla 61]

Compuesto de ensayo (Núm, de Ejemplo)	Razón CE_{50} (ODQ-/ODQ+)
2	3,26
16	8,31
19	6,20
23	6,88
25	2,61
26	7,72
27	2,66
28	2,99
29	9,66
32	7,31
42	8,40
45	4,26
Cinaciguat	12,4

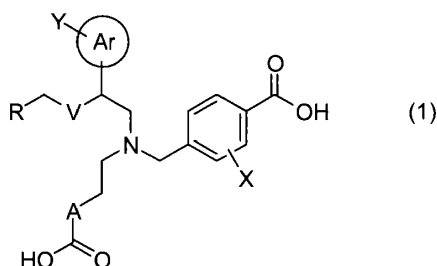
35 Como se muestra en la Tabla 61, se reveló que cualquier compuesto de la presente invención muestra una razón CE_{50} más baja que Cinaciguat, y es independiente de hemo en comparación con Cinaciguat.

Aplicabilidad industrial

5 Un derivado del ácido 4-aminometilbenzoico, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo de la presente invención tiene un excelente efecto de activación de sGC independiente de hemo, y por lo tanto es útil como agente para tratar o prevenir diversas enfermedades en las que participa la guanilato ciclasa soluble, tales como, por ejemplo, insuficiencia cardíaca, hipertensión, hipertensión pulmonar o una cardiopatía isquémica.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula general (1):



5

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo;
 en donde Ar representa un grupo arilo, o un grupo heteroarilo de 5 o 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

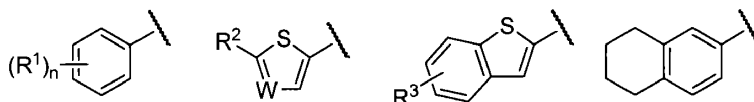
10 Y representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo ciano o un átomo de halógeno;

A representa una cadena de alquileo C₁-C₃ que puede estar sustituida con dos grupos alquilo C₁-C₂, en donde los dos grupos alquilo C₁-C₂ pueden estar sustituidos en el mismo átomo de carbono de la cadena de alquileo C₁-C₃, y adicionalmente los dos grupos alquilo C₁-C₂ se pueden tomar juntos para formar un anillo hidrocarbonado saturado C₃-C₅ que contiene un átomo de carbono de la cadena de alquileo C₁-C₃;

15 X representa un átomo de hidrógeno o un átomo de halógeno;

V representa un átomo de oxígeno o una cadena de metileno;

R representa un grupo seleccionado de las siguientes fórmulas



20 en donde cada uno de R¹, R² y R³ representa independientemente un átomo de hidrógeno, un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, y un grupo cicloalcoxi C₃-C₆, un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆, un grupo cicloalcoxi C₃-C₆, un grupo haloalquilo C₁-C₄, un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, y un grupo ciano en el anillo aromático, un grupo ariloxi C₆-C₁₀ que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆, y un grupo ciano en el anillo aromático, un grupo bencilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo haloalquilo C₁-C₄ en el anillo de benceno, un grupo fenetilo que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo haloalquilo C₁-C₄ en el anillo de benceno, o un grupo benciloxi que puede tener un grupo sustituyente seleccionado del grupo que consiste en un átomo de halógeno y un grupo haloalquilo C₁-C₄ en el anillo de benceno,

W representa =CH- o un átomo de nitrógeno,

35 n representa un número entero de 1 a 3, y cuando n es 2 o más, n partes de R¹ pueden ser diferentes entre sí.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en donde Ar es un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico C₆-C₁₀, o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre.

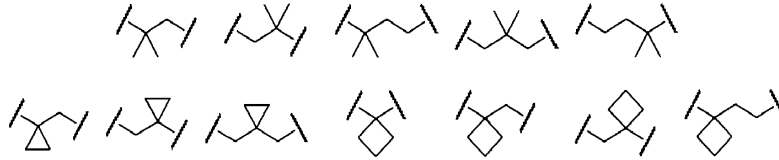
40 3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en donde Ar es un grupo hidrocarbonado aromático monocíclico o policíclico C₆-C₁₀, o un grupo heteroarilo de 5 a 6 miembros que contiene un átomo de nitrógeno, un átomo de oxígeno o un átomo de azufre;

R¹, R² y R³ son cada uno independientemente un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un grupo alquilo C₁-C₆ que puede estar sustituido con un grupo alcoxi C₁-C₆, un grupo cicloalquilo C₃-C₆ o un grupo cicloalcoxi C₃-C₆; un grupo alcoxi C₁-C₆; un grupo cicloalquilo C₃-C₆; un grupo cicloalcoxi C₃-C₆; un grupo haloalquilo C₁-C₄; un grupo arilo C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo ciano en el anillo aromático; un grupo ariloxi C₆-C₁₀ que puede estar sustituido con un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁-C₆ o un grupo ciano en el anillo aromático; un grupo bencilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C₁-C₄ en el anillo de benceno; un grupo fenetilo que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o grupo haloalquilo C₁-C₄ en el anillo de benceno; o un grupo benciloxi que puede estar sustituido con un átomo de halógeno o un grupo haloalquilo C₁-C₄ en el anillo de benceno.

50

4. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, en donde A es $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$, $-(\text{CH}_2)_3-$ o la estructura descrita abajo

5



(el extremo izquierdo en cada estructura representa el sitio de unión al grupo carboxilo).

10

5. Un agente farmacéutico que contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo.

15

6. Una composición farmacéutica que contiene el compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

20

7. El compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o un solvato del mismo para su uso en la prevención o tratamiento de la insuficiencia cardíaca, la hipertensión, la hipertensión pulmonar o una enfermedad cardíaca isquémica.